

**FARELERDE DENEYSEL YOLLA OLUŞTURULAN
ATOPIK DERMATİT ÜZERİNE KAPLICA
ÇAMURUNUN İYİLEŞTİRİCİ ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Sinem ODABAŞI

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Bülent ELİTOK
Tez No: 2019-054**

2019 - AFYONKARAHİSAR

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

**FARELERDE DENEYSEL YOLLA OLUŞTURULAN ATOPIK
DERMATİT ÜZERİNE KAPLICA ÇAMURUNUN İYİLEŞTİRİCİ
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Sinem ODABAŞI

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

DANIŞMAN

Doç. Dr. Bülent ELİTOK

**Bu Tez Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu
tarafından 18.SAĞ.BİL.14 proje numarası ile desteklenmiştir.**

**Tez No: 2019-054
2019 - AFYONKARAHİSAR**

KABUL ve ONAY

Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

İç Hastalıkları Programı

çerçevesinde yürütülmüş bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından


Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

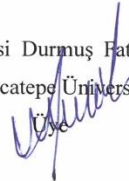
Tez Savunma Tarihi: 20/12/2019


Doç. Dr. Bülent ELİTOK

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Jüri Başkanı


Doç. Dr. Kenan SEZER
Mehmet Akif ERSOY Üniversitesi
Raportör


Dr. Öğr. Üyesi Durmuş Fatih BAŞER
Afyon Kocatepe Üniversitesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Sinem ODABAŞI'nın "Farelerde Deneysel Yolla Oluşturulan Atopik Dermatit Üzerine Kaplıca Çamurunun İyileştirici Etkilerinin Araştırılması" başlıklı tezi ... /... / 2019 günü saat ...'da Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Esmâ KOZAN
Enstitü Müdürü

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL ve ONAY	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖNSÖZ.....	iv
KISALTMALAR	v
TABLolar	vi
1. GİRİŞ	1
2. MATERYAL VE METOT	14
2.1. Hayvan Materyali.....	14
2.2. Deneysel Atopik Dermatit Oluşturulması	14
2.3. Deneysel Grupların Oluşturulması ve Tedavi Prosedürü	15
2.4. Metod	18
2.4.1. Klinik Muayeneler	18
2.4.2. Kan ve Doku Örneklerinin Eldesi	18
2.4.3. Hematolojik Muayeneler.....	19
2.4.4. Kan Biyokimyasal Muayeneleri.....	19
2.4.5. Histopatoloji Muayeneler	20
2.4.6. İstatistiksel Analizler	20
3. BULGULAR	22
3.1. Klinik Bulgular	22
3.2. Hematolojik Muayene Bulguları.....	24
3.3. Kan Biyokimyasal Muayene Bulguları.....	27
3.4. Histopatolojik Muayene Sonuçları.....	29
4. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	35
ÖZET.....	45

ABSTRACT	47
KAYNAKLAR	49
ÖZGEÇMİŞ	63

ÖNSÖZ

Yaptığımız çalışma insanlar ve hayvanlar üzerinde yaygın olduğu görülmüş olan atopik dermatit üstüne Afyonkarahisar yöresi kaplıca suyu ve çamurlarının iyileştirici etkileşimlerinin bilimsel veriler ile etkileri üzerine ilk defa ortaya konulmuş bir çalışma niteliğinde olmaktadır.

Engin deneyimleri ile yaptığım tez çalışmasını hazırlanma esnasında bana rehberlik eden, fikir ve yardımlarını eksik etmeyen danışmanlığımı yapan hocam Doç. Dr. Bülent ELİTOK olmak üzere emeği geçmiş olan bütün hocalarıma teşekkürlerimi sunarım. Yine çalışma süresince maddi ve manevi desteğini esirgemeyen Sayın Şuayp DEMİREL'e, desteği ve fedakarlığıyla yanımda olan eşime ve tez çalışmamda bana yardımcı olan Veteriner Hekim Orhan ESER'e teşekkürlerimi ve şükranlarımı sunarım.

Bu Tez Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 18.SAĞBİL.14 proje numarası ile desteklenmiştir.

Sinem ODABAŞI (Yüksek Lisans Öğrencisi)

KISALTMALAR

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

TABLÖLAR

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. Hayvanlarda vücut sıcaklığı, nabız ve solunum frekansları ortalamalarının istatistiksel karşılaştırması	23
Tablo 2. KG ve ÇG hayvanların hematolojik muayene bulguları	25
Tablo 3. KG ve ÇG Hayvanların Kan Biyokimyasal Analiz Bulguları.	28

ŞEKİLLER

Sayfa

- Şekil 1.** 10x10 HXE Boyama. Deri. Epitel yapıda nekroz ve şiddetli yangı. (Beyaz ok) (Tedavi öncesi hastalık oluşturulduktan sonra) 29
- Şekil 2.** 10x10 HXE Boyama. Deri. Lamina muscularise kadar ilerlemiş şiddetli yangı. (Beyaz ok) (Tedavi öncesi hastalık oluşturulduktan sonra) 30
- Şekil 3.** 10x10 HXE Boyama. Deri. Epitel tabaka tamamen gözden kaybolmuş. Şiddetli yangı ve nekroz odakları. (Beyaz oklar) (ÇG tedavi sonrası 1. gün) 30
- Şekil 4.** 10x10 HXE Boyama. Deri. Epitel tabakada kısmi iyileşme. (Beyaz ok) (ÇG tedavi sonrası 1. gün) 31
- Şekil 5.** 10x10 HXE Boyama. Deri. Epitel tabakada yangı ile birlikte kısmi iyileşme. (Beyaz ok) (ÇG tedavi sonrası 7. gün) 31
- Şekil 6.** 10x10 HXE Boyama. Deri. Epitel tabakada kısmi iyileşme ve hiperkeratozis. (Beyaz ok) (ÇG tedavi sonrası 7. gün) 32
- Şekil 7.** 10x10 HXE Boyama. Deri. Epitel katmanda mikroveziküller ve kısmi iyileşme odakaları. (Beyaz ok) (ÇG tedavi sonrası 14. gün) 32
- Şekil 8.** 10x20 HXE Boyama. Deri. Epitel tabakada belirgin iyileşme alanları. (Beyaz ok) (ÇG tedavi sonrası 14. gün) 33
- Şekil 9.** 10x10 HXE Boyama. Deri. Epitel tabakada belirgin iyileşme alanları. (Beyaz ok) (ÇG tedavi sonrası 21. gün) 33
- Şekil 10.** 10x20 HXE Boyama. Deri. Epitel tabakada belirgin iyileşme alanları. (Beyaz ok) (Kaplıca suyu tedavi grubu 21. gün) 34
- Şekil 11.** 10x10 HXE Boyama. Deri. Şiddetli yangı ile birlikte nekroz odakları. (Beyaz oklar) (Musluk suyu tedavi grubu 21. gün) 34

1. GİRİŞ

Atopik dermatit sürekli tekrar eden ve kronik hale gelmiş, Th2 dominant hiperimmün bozukluklar sonucu gelişen ve görülme sıklığı özellikle sanayileşmiş ülkelerde giderek artan bir cilt hastalığıdır (Leung vd., 2003; Boguniewicz vd., 2011; Hwang vd., 2013). Atopik dermatit genetiği de içinde kapsayan karmaşık bir patogeneze sahip olup, ev ortamı, cildi tahriş eden maddeler, cildin bariyer işlevinin bozukluğu ve immunolojik faktörlerin tesiriyle oluşmaktadır (Leung, 1995; Kupper ve Fuhlbrigger, 2013; Hwang vd., 2013). Kaşıntı, kepeklenme, kuruluk ve iltihaplanma gibi semptomlar hastalık süresince en sık karşımıza çıkan belirtilerdir (Hwang ve ark., 2013).

Atopik dermatit insanlarda olduğu gibi hayvanlarda, özellikle de köpeklerde, çokça karşımıza çıkan bir deri hastalığı olup, ev tozu akarları, polenler, küf sporları, insan ve hayvan epiteli gibi bir çok çevresel alerjene karşı oluşan Ig E antikorları ile yakından ilişkili olarak bildirilmiştir (Day vd., 1996; Halliwell vd., 2001; Temizel ve Aytuğ, 2014).

Kaplıca ürünlerinin çeşitli yöntemlerle dermatolojik hastalıklarda uzun süreden beri uygulandığı bilinmektedir (Matz vd., 2003). Kaplıca tedavi ürünleri bakteriyolojik anlamda da saf ve sağaltıcı etkinlikleri güçlüdür (Lotti ve Ghersetich, 1995). Kaplıca çamurlarıyla yapılan çalışmaların da romatoid hastalıklara faydalı olmasının yanında, akne, roseola, psoriasis gibi hastalıkların sağaltımında da yaygın olarak kullanıldığı ve başarı sağladığı neticeler elde edildiği bildirilmiştir (Shani vd., 1993; Cozzi vd., 1995). Wiedow vd. (1992). Balneoterapik uygulamaların atopik dermatit olgularında oldukça faydalı neticelerle sonuçlandığını bildirilmektedir. Fakat balneoterapik çamur uygulamalarının sağaltıcı niteliğinin bölgeye ait mineral ve bileşik içeriği ile direkt olarak bağlantılı olduğu da unutulmamalıdır. Sonuç olarak magnezyum, kükürt, selenyum, kalsiyum ve çinko gibi mineraller deri yapısıyla doğrudan alakalı olup, kaplıca çamurunda bölgeye göre farklılıklar

gösterebilmektedir. (Matz vd., 2003; Elitok, 2011). Afyonkarahisar İli balneoterapik çamur kaynakları açısından hem mineral kompozisyonu ve hem de sağaltıcı yönüyle dünya tarafından bilinen bir bölgedir (Elitok, 2011). Fakat, bölgemiz önemli kaplıca çamuru kaynağına sahip olmasına rağmen şu ana kadar dermatit üzerindeki tedavi edici etkinliğini araştıran insan veya hayvan çalışmasına rastlanamamıştır. Bu yönüyle çalışma, orijinal olmasının yanında, insan ve hayvan sağlığı açısından pek çok parametreyi inceleyen ilk çalışma olacaktır.

Patogenez

AD patogenezinin mesul iki ana ve iç içe geçmiş mekanizma; derinin yapısı ve işlevindeki bozukluklar ile deri enflamasyonudur. 1. Deri yapısında ve fonksiyonundaki bozukluklar Stratum korneum hidrasyonunda azalma ve su kaybında artma, seramid içeriğinde ve zincir uzunluğunda azalma gibi lipid içeriğindeki tadiller, lamellar organizasyonda bozulma, filagrinde azalma, deri Ph'ında artış, serin proteaz aktivitesinde bozulma, Staphylococcus aureus kolonizasyonunda normal olmayan artışıyla beraberinde deri mikrobiom yelpazesinde azalma gibi stratum korneuma ait birçok bozukluk AD'de duyurulmuştur. (Ertam ve ark., 2018). Deri enflamasyonu Patogenezde bir diğer ana mekanizmadır ve ilk olarak CD4+ hücreler olmak üzere enflamatuvar hücre infiltrasyonu ile karakterizedir. Lezyon barındırmayan deride bile T-helper (Th) 2, Th22 hücrelerin ve daha az oranda Th17 hücrelerin sayısındaki artma ve proenflamatuvar sitokin çevre ile beraber subklinik enflamasyonun bulguları gözlenir (Suarez-Farinaz ve ark., 2011). AD'de lezyonların bulunduğu derideki mekanizmanın kökü interlökin (IL)-4, IL-5 ve IL-13 gibi Th2 hücreleriyle ilgili sitokinler ve timusu uyarması ile yapılan kemokin (TARC) ve eotaksin gibi kemokinler mesuldurler (Bieber, 2008). Trimerik yüksek affiniteli IgE reseptörü taşıyan epidermal Langerhans hücreleri ve enflamatuvar dentritik hücreler de antijen sunumunda; AD'de dermal dentritik hücrelerin haricinde görev almaktadır. Hücreler alerjenleri, bu reseptöre bağlı olan IgE aracılığı ile sahip olabilirler, bu şekilde de bir anda gelişen (tip 1) alerjik reaksiyonlara sebep olup, T hücre aracılı gecikmiş tip (tip 4) reaksiyonları uyarırlar (Novak, 2012). Epidermal bariyer bozukluğu ve deri

enflamasyonu etkileşimli olarak birbirini etkiler. Epidermal bariyerin kendi içerisinde bozulması ile keratinositler tarafından salınan T hücrelerini çekmesiyle kemokin aktivasyonu sitokin aracılı doğal immünite (IL-1 ailesi üyeleri gibi) ve sitokin aracılı Th2 polarizasyon ve Langerhans hücre aktivasyonu (IL-25, IL-33 ve TSP) ile enflamasyonu uyarılmayı sağlar (Kezic ve ark., 2012). Bu immün çevreyle etkileşen işlevi bozulmuş olan epidermal bariyerde perkutan alerjen duyarlılığı da açığa çıkar (Brough ve ark., 2015). Spesifik antimikrobiyal peptidlerin yetersiz düzenlenmesinin beraberinde bu bozulmuş epidermal bariyerde *S. aureus* kolonizasyonu artar. *S. aureus* proteazların üretimi, doğal sinyal yollarının uyarılması ve T hücrelerini aktive eden süperantijenleri aktive eden enterotoksinlerin salınmasıyla alevlenmelere ve süregenleşmeye neden olur. Bu halde de IgE aracılı duyarlanma ve doğrudan mast hücresi degranulasyonundan mesuldür (Eyerich ve ark., 2009). Timik stromal proteinin biri doğrudan somatoduysal sinir uçlarında birebir ilişki sağlamak, diğeri sinir uçlarını direkt uyararak ve hücrel pruritojenlerin salınımı artıracak şekilde düzenleyen IL-13 ve IL-31 gibi Th2 sitokinleri üretmek olarak iki görevi olduğu bildirilmektedir (Buddenkotte ve Steinhoff, 2010). Bu kısır döngüyü ortaya çıkaran nörojenik enflamasyon, Th2 yanıtlarının, keratinosit proliferasyonunun ve epidermal kalınlaşmanın desteği ile tamamlamaktadır (Çevikbas ve ark., 2014). AD'de kaşıntı sürekli gözlenir ve bu kaşıntı genellikle antihistaminiklerle kontrol altına alınamaz. Histamin, substans P ve onların reseptörlerinin, periferik kaşıntıda önemli etkisi olduğu bildirilmiştir. Son dönemlerde, santral düzeydeki kaşıntıda beta-endorfin gibi endojen opioidlerin ve onların reseptörlerinin rolü üzerine dikkat çekilmiş ve kaşıntıya sebep olanın morfinin gastrin salgılayan peptid reseptörleri aracılığıyla olduğu duyurulmuştur (Katayama ve ark., 2017).

Klinik bulgular Egzematöz lezyonlar bir anda gelişen, subakut veya sürekli halde olabilir. Dokudaki bozulmalar yaş ile bağlantılı morfoloji ve yayılım gösterirler. Bebeklik dönemi (infantil dönem, 2 yaş altı): Bebeklerde ve küçük çocuklarda akut lezyonlarda veziküller yanaklar veya saçlı deri ve ekstremitelerde ekstansör yüzlerinde görülürken, şiddetli olgularda seröz eksudalar ve krutlar izlenir. Sürekli tekrar eden dönemde kaşıntılı, eritemli, skuamli ve krutlu doku bozuklukları gözlemlenir. Gövde tutulumu olabilir fakat diaper bölgesi genellikle tutulmaz

(Katayama ve ark., 2014). Çocukluk çağı/okul çağı (2-12 yaş): Fleksural bölgelerde, el-ayak bileği volar yüzlerinde ve boyunda subakut ve kronik dönem egzematöz doku bozuklukları gözlemlenir. Daha az eksudasyon gösteren likenifiye, ekskoriye plaklar izlenir. Bilhassa boynun iki yanında da atopik “dirty neck=kirli boyun” adı verilen retiküle pigmentasyon gözlemlenebilir (Weidinger ve Novak, 2016). Ergenlik/erişkin dönem: Erişkinlerde hastalık çok daha belli bir bölgededir ve süregelen olarak egzematöz lezyonlar görülür. Birçok olguda fleksuralarda likenifiye lezyonlar görülür. Bunlardan daha nadir olarak baş, göz kapakları, boyun, gövde üst kısmı, omuzlar, saçlı deri ve eller hastalıktan etkilenir. Erişkinlerde hastalık sadece süregelen el egzeması veya prurigo benzeri lezyonlarla var olabilir (Katayama ve ark., 2014). İstenmeyen durumlar atopik dermatitli hastalarda bakteri, virus ve mantar etkenli enfeksiyonlara yatkın olma durumu artmıştır. S. aureus, Herpes Simpleks Virüsü (HSV), molluskum contagiosum, Malassezia sympodialis, enfeksiyonları daha çok gözlenmektedir (Darabi ve ark., 2009). Beraberinde gelen hastalıklar Alerjik rinit, astım ve gıda alerjisi, iktiyozis vulgaris, keratokonjunktivit, keratokonus, enfeksiyöz keratit, blefarit, anterior subkapsüler veya posterior subkapsüler katarakt, retina dekolmanı, obezite, metabolik sendrom, anemi, psikososyal fonksiyonlarda bozulma, uyku bozuklukları, hiperaktivite, depresyon ve anksiyete gibi hastalıklar daha fazla gözlemlenmektedir (Williams ve ark., 2008).

Tanı

AD’de tanı, klinik özelliklere ve anamneze dayanarak konulmaktadır (Katayama ve ark., 2014). AD tanısında fazla sayıda tanı kriteri önerilmiş olmasına karşın herkes tarafınca kabul görmüş bir tanı ölçütü bulunmamaktadır. Ayırıcı tanı AD tanısında deri biyopsisi ve IgE’yi de içeren laboratuvar testleri rutin olarak kullanılmamakta ve yapılması önerilmemektedir. Ancak seçilmiş olgularda diğer deri hastalıklarını dışlamak için deri biyopsisi, uygun laboratuvar testleri (serum IgE, potasyum hidroksit inceleme, patchyama testi) ve genetik testler (Eichenfield ve ark., 2014). Başlıca kronik dermatozlar (kontakt dermatit, kserotik egzema, liken simpleks kronikus, psoriasis), enfeksiyöz hastalıklar ve konjenital immün yetmezlikler,

keratinizasyon bozuklukları ve nutrisyonel eksiklik benzeri hastalıklar ayırıcı tanıda akla gelmelidir.

Serum spesifik immünoglobülin E ölçümü: Belirgin dermografizm ve test alanında egzematöz lezyonların varlığında, SPT'yi etkileyebilecek antihistaminik gibi tedavilerin kesilemediği durumlarda, erken çocukluk dönemi (>2 yaş) gibi test uyumunun ve histamin yanıtının azaldığı durumlarda tercih edilir (Sidbury ve ark., 2014). İki yaşın üzerindeki çocuklarda bebeklik dönemine kıyasla besin spesifik IgE'nin tanısal değeri daha düşüktür; bunun nedeni yaşla besin alerjisinin azalmasına rağmen spesifik IgE'nin halen saptanabilir olmasıdır (Breuer ve ark., 2004; Ertam ve ark., 2018)

Balneoterapi

Balneoterapi veya kaplıca tedavisi doğal mineralli suları, tıbbi peloidleri(çamurları), doğal gazları (banyo, içme, soluma), masajları ve sağlığın teşviki, önlenmesi, sağaltımı ve rehabilitasyonu içinde bulunduran iyi etme ve sağaltım şeklidir. Bu sağaltımın çeşme suyunun kullanılarak yapılması hidroterapi, hastanın başka bir yere götürülerek yeni çevre koşullarından yararlanmasını amaçlayan sağaltım klimatoterapi şeklinde adlandırılmıştır (Gutenbrunner ve ark., 2010).

Kaplıcalar yönetmeliği (Resmi Gazete: 24.07.2001-24472) kaplıca sağaltımını, bir bütün şeklinde; bölgedeki çevre koşullarıyla doğal sağaltım öğelerinin ve uygun bulunan diğer sağaltımların uygulanmış olduğu bir tedavi sistemi şeklinde tanımlanmaktadır. Bu yönetmelik içerisinde yer alan kaplıca tedavisiyle genellikle aynı anlamda kullanılmakta olan balneoterapi'yi ise, termomineral sular, peloidler ve gazlar gibi tabii sağaltım öğelerinin banyo, içme ve inhalasyon (soluma) yöntemleri ile bir bütün şeklinde sağaltım sebebiyle uygulanımı olarak belirtilmiştir.

Bulduğumuz zamanda balneoterapinin yararlı tesirleri bir çok hastalığın sağaltımında uygulanmaktadır. Atopik dermatit ve sedef hastalığı gibi deri hastalıklarında; romatoid artirit, ankilozan spondilit, fibromiyalaji, osteoartrit, bel ağrısı, kronik ağrı gibi kas-iskelet sistemi rahatsızlıklarında; kadın/erkek kısırlık vizkosite, trombosit agregasyonu, plazma lipidleri, stres hormonları ve depresyon gibi psikolojik durumların sağaltımında uzun senelerden bu zamanlara uygulamalar yapılmaktadır (Turova ve ark, 1999; Nasermoaddeli ve Kagamimori, 2005).

Kaplıca suları veya mineralli sular; düşük mineralli (0,6-2 g/L), orta mineralli (> 2-10 g/L) ve yüksek oranda mineralli sular (>10 g / l) olarak; içerisinde buldukları mineral madde oranına göre sınıflarına ayrılır.

Suyun ısısı göz önüne alınarak; soğuk (<20°C), hipotermal (20-30°C), termal (30-40°C) veya hipertermal (>40°C), şeklinde sınıflarına ayrılmaktadır (Gvodzjakova ve ark., 2014).

Balneoterapi, maden sularının yararlı tesirlerini ele alan bir şifalı iyileştirme alanıdır (Oncel, 2011). Maden sularının fiziksel özelliklerinin yanında, yapılan işlemin tesir şekli olasılıkla mineral çözeltilerin deri yüzeyinden emilimi ile gerçekleşir. Balneoterapinin uzunca sürelerdir uygulandığı Japonya ve İsrail gibi birkaç devlette sistemli bir tıp uzmanlık alanı oluşmuştur. Amerika Birleşik Devletleri'nde, 'spa terapisi' diye adlandırılan, daha karışık bir tedavi yöntemini ifade etmekte, mineralli su ile beraberinde bir çok fizyoterapi elementi de kullanılarak uygulamalar yapılmaktadır (Gutenbrunner ve ark., 2010). Balneoterapinin sağaltım faaliyetini ispat eden bilimsel çalışmalar günümüzde gittikçe artış göstermektedir (Nasermoaddeli ve Kagamimori, 2005; Olah ve ark., 2010).

***Balneoterapide Uygulama Esasları**

Balneoterapi, geleneksel ve "eski" bir sağaltım şekli olmasına rağmen mineral içeren ve termal özellikteki sular, termal çamurlar ve gazlar gibi tabii

etkenlerin banyo, içme ve soluma yoluyla vücuda alma metodlarıyla sağaltım için kullanılmaya başlanmış ve bu şekilde de gelişmiştir. Bulduğumuz zamanda kaplıca ve küe merkezlerinde sağaltıcı, koruyucu tedavi ve rehabilitatif amaçla balneoterapi, kullanılmaya başlanmıştır (Karagülle ve Karagülle, 2000).

Tüm bu anlatılanlar doğrultusunda balneoterapide kullanılan sular aşağıda belirtilen şekilde sınıflarına ayrılmıştır:

- a) Termal sular: 20°C'nin üstünde tabii ısıya sahip sular
- b) Mineralli sular: litresi içerisinde mineral içeriğinin 1 gramın üzerinde olduğu sular
- c) Termomineral sular: 20°C'nin üstünde tabii ısıya sahip olup aynı zamanda da litresi içerisinde mineral içeriğinin 1 gramın üzerinde olduğu sular
- d) Akrototermal sular: 20°C'nin üstünde tabii ısıya sahip olup litresi içerisinde de mineral içeriğinin 1 gramın altında olduğu sular
- e) Akrotopikal sular: 20°C'den düşük tabii ısıya sahip olan aynı zamanda da litresi içerisinde mineral içeriğinin 1 gramın altında olduğu sular
- f) Özel termomineral sular: belirtilen en alt ölçütlerin üzerinde bazı mineral ve maddeleri içeren sulardır.

Karbondioksitli sular 1g/L üzerinde çözülmüş serbest CO₂ kükürtlü sular 500 mg-1 mg/L üzerinde -2 değerli kükürt arsenikli sular 0.7 mg/L üzerinde arsenik tuzlalar 14 g/L üzerinde NaCl iyotlu sular 1 mg/L üzerinde iyot florürlü sular 1 mg/L üzerinde flor demirli sular 20 mg/L üzerinde +2 değerli demir radonlu sular 666Bq/L veya 18 nCi/L üzerinde radon ışınımı radyumlu sular 10⁻⁷ mg/L üzerinde radyum içerenlerdir.

g- Karışık termomineral sular: aynı anda birden fazla mineral ve/ veya maddeleri içeren sulardır (Gutenbrunner ve ark., 2010; Öncel, 2011).

Balneoterapi/kaplıca tedavisi; banyo terapisi, peloidoterapi (çamur tedavisi), içme kürleri, inhalasyon uygulamaları olarak 4 temel madde şeklinde uygulamaya alınmaktadır.

1. Banyolar:

Soğuk (hipotermal; ısısı 34°C'den düşük olan),

Ilık (izotermal, indiferent; ısısı 34-35°C de olan),

Sıcak (termal; ısısı 36- 38°C ve 38-40°C de olan)

Aşırı sıcak (hipertermal; ısısı 40-42°C de olan) olmak üzere sınıflarına ayrılmıştır.

Genellikle 20 dakikalık banyo sürecinde yapılmaktadır. Bu süre hipertermal banyolarda yarı süresinde yapılırken, izotermal banyolarda ise süre 5-10 dakika daha fazla sürede yapılabilmektedir. Uygulanan banyo kürleri tam, yarım, oturma banyoları ve kol bacak banyoları olarak yapılabilmektedir. Banyoların uygulama süreleri çoğunlukla 2-4 hafta sürecek şekilde ve bu süreçte haftada bir gün ara vererek her gün yapılır veya bir gün ara ile bir kez yapılabilmektedir. Belirtilen bu süreçte yapılan toplam banyo çoğunlukla 15-20 banyodur. Banyo sırasında hareket edebilme karbondioksitli su ile yapılan banyo dışında rahatlıkla yapılabilmektedir (Elitok, 2011; Öncel, 2011).

Kaplıca sularının etki mekanizmaları

Balenolojik su ile sağıltım yapılan kişilerde T lenfosit düzeyindeki artışı engelleyip yangı önleyici tesir oluşturduğu, bununla birlikte analjezik ve nöroendokrin salgı artışını kışkırttığı bildirilmiştir (Ustyol ve ark., 2017).

Kaplıca sularının etkileri sıcaklık, mekanik ve immunolojik olarak sınıflandırılmış ve aşağıda açıklanmıştır:

***Kaplıca Sularının Termal (Sıcaklık) ve Biyokimyasal Etkileri**

Kaplıca suları veya doğal mineralli sular uygulamalarında su ısısı önemlidir. Soğuk veya sıcak suyun vücut üzerindeki etkileşimleri farklılık gösterir. Bu sebepten

sıcak ve soğuk suyun vücuttaki etkileşimlerinin hatırlatılması ve açıklanılması gerekli görülmüştür. Aşağıda bu mekanizmaların kısaca açıklamaları bulunmaktadır.

Soğukla etkinleşen mekanizmalar

- Isı üretiminin artırılması
 - * Titreme
 - * Açlık (soğuk ile etkileşimde yeme isteğinde artış, sıcak ile etkileşimde ise; iştahsızlık görülür)
 - * İstemli hareketlerin artırılması
 - * Adrenalin ve noradrenalin salgılanmasında artış

Sıcakla etkinleşen mekanizmalar

- Isı kaybının azaltılması
 - * Deride vazokonstriksiyon (damarlarda daralma/büzüşme)
 - * Kıvrılıp büzülme
- Isı kaybında artış
 - * Deride vazodilatasyon (damarlarda genişleme)
 - * Terleme
 - * Solunumda artış
- Isı üretiminde artış
 - * Anoreksi (açlık)
 - * Apati (çevreye kayıtsız kalma) ve hareketsizlik (Elitok, 2011).

Vazodilatasyon (damar genişlemesine), kan akışının hızlanması ve kan basıncının düşmesi (hipotansiyon) gibi etkiler kaplıca sularının termal (sıcaklık) etkileri arasında yer alır. Termal uygulamalarının kısa süreli uygulanmasıyla vücuttaki ağrı hafifletmesi sağlanır. (Ağrı kesici özelliği endorfin hormonu ile gerçekleşir, aynı zamanda mutluluk hormonu olarak bilinir ve interlökin-10'un inhibasyonu ile özellikle derideki yangılı durum da giderilmektedir). Sauna sonrasında normal düzeyinden 14 kat artmış prolaktin (yumurtlamanın ve adetlerin durmasından sorumlu, kadının emzime döneminde belirli süreliğine tekrar gebe kalınmasından koruyan aynı zamanda da lohusalık ve emzirme döneminde süt

üretiminden sorumlu hormon) hormon düzeyi gözlemlenmiştir. Bir diğer grupta musluk suyu ile çalışma yapıldığında ise bu hormon ve beraberinde ACTH hormonunun düzeylerinin düştüğü gözlenmiştir. Hipertermi (sıcaklık artışı) glikokortikoidlerin ve kateşolaminlerin aktivitesindeki yapmış olduğu artış ile vücuttaki immun cevabı azaltır, yangı oluşumu hücresele ve humoral bağışıklık hücrelerini baskılanarak etkilenir (kronik ve proliferatif yangı oluşumlarını). Bununla beraber hipertermi (sıcaklık artışı) granülosit hareketliliğini, fagositik ve enzimatik aktivitelerinin artışına sebep olur. Bu etkilerin yanında bir başka önemli bir tesiri ise, kollajenden zengin tendon, fasiya ve kapsüllerin hareketlerinde iyileşmeye yol açar bunu da hareket kabiliyetini artırarak yapar. Aynı zamanda hipertermi, sinovial sıvı vizkozitesinin azalmasına da sebebiyet vermektedir. Sıcak suların spazm çözücü tesirleri vardır ve pilor spazmlarında spazm çözücü tesirleri söz konusu olabilmektedir (Nasermoadelli ve Kagamimori, 2005; Olah ve ark., 2010; Elitok, 2011).

Kaplıca Sularının Mekanik Etkileri

Kas tonusu, eklemlerin hareketli olmasının ve ağrı düzeyinin giderilme durumlarında kaplıca tedavilerinin mühim tesirleri bulunmaktadır. Hidromasaj, yüksek basınçlı duşlar ile dokuların canlılığın artışının yanı sıra, diürezin (idrar yapımının artışı) artışı, hemodilatasyon, kalbin kan pompalama gücünde artış ve plazma seviyesinde düşüş olarak pek fazla fizyolojik değişikliğe sebep olur. Mekanik etki olarak, kişinin su üzerinde kalmaya çalışması için gayret göstermesiyle birlikte kalp atımı artar ve derin solunum gerçekleşir bu şekilde zaman içerisinde de kilo kaybı gözlemlenir (Agishi, 1985; Elitok, 2011).

Kaplıca Sularının İmmunolojik Etkileri

Kaplıca suyu ile sağaltım yapılması esnasında mineral maddelerin emilimi gerçekleşir ve bunun bağışıklık sistemi üzerinde çok önemli tesirlerin olduğu duyurulmuştur. Kontak dermatitis, psöriazis (sedef) ve atopik dermatitis gibi vakalarda sülfürlü sular, cildin immun sistemini güçlendirir ve bu şekilde mühim

tesirler oluşturduğu gözlemlenmiştir. Mineralli suların cilt üstünde uygulandıklarındaki yarar cilt üzerindeki farklı sitokinlerin azalması ve /veya artmasıyla ilişkilidir bu ise T lenfositlerinin artışı ile olur. Kutanöz ve solunum atopili hastalarda yangı oluşumunun engellenmesi sülfürlü suların normal T lenfositleri ve t hücrelerinin büyümesini engellemesi ile olduğu gözlemlenmiştir. Aynı zamanda sülfürlü sular T memory hücrelerin oluşumunu engeller bunu da sitokinleri, özellikle de IL-2 ve interferon salınımını azaltarak yaptığı gözlemlenmiştir. Atopik hastalarda bazı termal suların deri bazofillerinin degranülasyonunda düşüşe sebep olduğu gözlemlenmiştir. Bu konuda çalışma yürüten birkaç bilim adama ise bazı kaplıca sularının Langerhans hücrelerinin sitokin üretiminde baskılayıcı tesirlerde bulunduğunu duyurmuşlardır. Tüm bu açıklamaların yanında unutulmaması gereken bir husus da kaplıcaların birer dinlenme merkezi olduğu ve kaplıcalarda dinlenmenin ve rahat olmanın bağışıklık sistemi üzerinde pozitif tesirleri olduğudur. (Elitok,2011; Vaht ve ark., 2008; Zabolotna ve ark., 2018; Çalışkan, 2019; Kışlalıoğlu, 2019).

Yukarıda da anlatıldığı şekilde, balneoterapinin kimyasal, termal ve mekanik etkilerinden söz edilmiş olup, balneoterapi ile dermatolojik ve kas-iskelet sistemi hastalıkları atopik dermatit, sedef hastalığı, romatoid artrit (RA), ankilozan spondilit, osteoartrit ve bel ağrısı gibi hastalıklarda sıkça olumlu sağaltımlar elde edilmektedir (Kasnakova ve ark., 2019).

BALNEOTERAPİ VE ATOPIK DERMATİT

Magnezyum, kalsiyum, klor, manganez gibi mineraller açısından zengin kaplıca suyu ile DNBC ile indüklenen AD olgusunda oldukça başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir (Bajgai ve ark., 2017). Nitekim bu araştırmacılar başarı kriteri olarak klinik-patolojik, immunomodülasyon ve redoks balansı olmak üzere 3 ana temayı kullanmışlardır. Yaptıkları tedavinin sonunda AD ile sıkça görülen eritem, ödem, ekskoriasyon, kuruluk, kabuklanma ve kaşıntı gibi klinik semptomların düzeldiğini saptamışlardır. Aynı araştırmacılar (Bajgai ve ark., 2017), kaplıca sularıyla yaptıkları tedavilerin immunolojik etkilerini belirlemek için serum IgE düzeylerini ölçmüşler ve tedavi alan farelerde IgE düzeylerinin zamanla azaldığını

saptamışlardır. Yine aynı yönde görüş bildiren diğer bazı çalışmalar (Boguniewicz ve ark., 2006; Kim ve ark., 2012) da mevcuttur. IgE, Th2 bağışıklığının hümorale bir yansıması olduğundan, alerjik hastalıkta, hem proinflatuar hem de Th2 sitokinleri inflamatuvar tezahürde kritik rol oynamaktadır (Stone ve ark., 1970; Kim ve ark., 2012). Bu şekilde DNCB'nin indüklediği farelerde, mineralli su banyolarının, Th2 üretimini ve pro-enflatuar sitokinlerin üretimini düzenlenmesi yoluyla AD iyileştirdiği bildirilmiştir (Kim ve ark., 2015).

Bajgai ve ark. (2017), kaplıca sularının antioksidan etki oluşturarak ROS'u düşürdüklerini bildirmişlerdir. Nitekim, ROS oksidatif stresin önemli biyobelirteçlerinden biri olup, enflatuar sinyal sırasında pro-inflatuar ve Th2 sitokinlerin oluşumunu indükleyebilen ikincil bir haberci olarak işlev görmektedir (Dormandry, 1978; Kannan ve Jain, 2000). Bunun yanı sıra, AD'deki oksidatif stres, lipitlere, proteinlere ve DNA'ya zarar vermektedir. Lipid peroksidasyonu AD patogenezesinden sorumlu olabilecek endojen bir tehlike sinyali gibi davranır ve ROS'un yükselen seviyesi lipit peroksidasyonunu indükler (Ramana ve ark., 2017). Yapılan son çalışmalar lipit peroksidasyonun yangı gibi patolojik oluşumlarda potansiyel rolünü ispatlamıştır (Odabasoglu ve ark., 2006; Ramana ve ark., 2017).

Oksidatif efektör, ROS ve MDA'nın azalması göz önüne alındığında, yüksek mineralli suyla banyo yapmanın DNCB'nin indüklediği farelerde oksidatif strese karşı etkili olduğunu göstermektedir. Öte yandan, ciltte alerjenlerle alerjik reaksiyonların, antioksidan enzimler gibi antioksidan savunma sistemini etkilediği bilinmektedir. DNCB'nin indüklediği farelerin antioksidan savunma sistemi üzerindeki banyo etkisini incelemek için, hem tedavi hem de kontrol gruplarında GPx aktivitesini ölçüldüğünde anlamlı olarak artan aktivitesinin olduğu saptanmıştır (Bajgai ve ark., 2017).

Bu durum, mineral bakımından zengin kaynak suyunun GPx aktivitesinin aktivitesini arttırdığı ve bu nedenle, farelerde DNCB ile indüklenen AD benzeri iltihapta koruyucu bir rol oynadığı şeklinde açıklanmıştır. Önemli bir peroksid temizleyici enzim olarak işlev gören GPx, düşük ROS seviyelerini koruyarak,

dokudaki oksidatif strese karşı koruma sağladığı bildirilmiştir (Odabasoglu ve ark., 2006). Benzer şekilde, birçok çalışma balneoterapinin çeşitli dermatitlerde güçlü antioksidan etkiye sahip olduğunu kanıtlamıştır (Prandelli ve ark., 2013; Yoon ve ark., 2014; Kim ve ark., 2015). Bunlar göz önüne alındığında kaplıca sularının endojen antioksidanların seviyesini artırarak, oksidatif efektör seviyesini azaltarak alerjik AD benzeri iltihap dahil deri hastalıklarına karşı potansiyel yararlı etki oluşturduğu bildirilmiştir (Bajgai ve ark., 2017).

Yapmış olduğumuz literatür araştırmalarında balneoterapik yöntemlerle kaplıca sularının sağaltım amacıyla kullanılması binlerce yıl eskiye dayanmış olmasına karşın, ülkemizde yapılan bilimsel çalışmalar arasında atopik dermatitin balneoterapik yöntemlerle sağaltımını kapsayan doğrudan yapılmış bir bilimsel çalışmaya ne yazık ki rastlanamamıştır. Bunun yanında dünya çapında da baktığımızda atopik dermatitin balneoterapik yöntemlerle tedavisi ile ilgili literatür olarak bir eksiklik olduğu açıkça görülmektedir. Tüm bu sebeplerden dolayı bu konunun ayrıntılı bir biçimde ele alınması, araştırması yapılan bu konunun önemiyetinin açıklanması yönünden son derece önemlidir. Yapmış olduğumuz bu çalışmada, içerik olarak zengin bir içeriğe sahip olan Afyonkarahisar İli sınırlarında Süreyya I kaplıca kaynağı suyu kullanılarak sağaltım yapılan farelerde, sağaltım etkinliği sürecindeki bilimsel verileri ele almak hedeflenmiştir.

2. MATERYAL VE METOT

Bu çalışmanın deney kısmı Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde, Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu (AKUHADYEK) Yönergesi'ne uygun şekilde uygulanmış ve kurulun 60-18 numaralı raporu ile refere edilmiş ve Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Kurulu (AKÜBAPK) tarafından 18.SAĞ.BİL.14 numaralı Yüksek Lisans Tez Projesi olarak desteklenmiştir.

2.1. Hayvan Materyali

Yapmış olduğumuz bu çalışmada Albino ırkı fare kullanılmış olup, tüm fareler eşdeğer günlük yaşadılar. Albino ırkı fareler Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde korunumu sağlanmıştır ve aynı nem ve sıcaklık şartlarında değişmeyen stabil ortamda plastik kafeslerde 12 saat gece ve 12 saat gündüz olacak şekilde çalışma yürütülmüştür. Bu süreçte fareler *ad libitum* şeklinde fare yeni ile beslenmişlerdir.

2.2. Deneysel Atopik Dermatit Oluşturulması

Atopik dermatit prosedürü uygulanmadan önce 40 fareden 4'ü kan örneklerinin alınması amacıyla ex edilmiştir. Atopik dermatit oluşturmak amacıyla kalan farelerin (n=36) tümünde sırt bölgesinde belirli bir bölge tüylerden arındırıldıktan ve %50'lik baryum sülfat solüsyonu ve deepilasyon bandı (Epitec, Veet) kullanılarak deepilasyonu sağlandıktan sonra acetone/olive oil solution (acetone: olive oil = 1:3) içerisinde çözdürülen traş edilen bölgeye alanı kaplayacak şekilde %2'lik 2, 4-dinitrochlorobenzene (DNCB-Sigma Aldrich, St Louis, MO, USA) sürülmüştür. Haftada 1 kez olmak üzere 6 kez tekrar edildi (Hwang vd., 2013). Bu uygulamadan 3 gün sonra, 150 µg of mite ekstraktı (*Dermatophagoides farinae*) % 0.5 tween 20

içeren PBS içerisinde çözdürülerek sırttaki aynı bölgeye sürülerek atopik dermatit oluşturuldu (Hwang ve ark., 2013).

2.3. Deneysel Grupların Oluşturulması ve Tedavi Prosedürü

Eşdeğer canlı ağırlığına sahip olan fareler atopik dermatit prosedürü oluşturulmasının sonrasında kalan 36 fareden 4 tanesi kan ve histopatolojik muayeneler için ex edilmiş olup, geriye kalan 32 atopik dermatitli fare eşit ve gelişigüzel şekilde, sağaltım süreci 21 gün devam edecek 2 grubu aşağıdaki gibi ayırmıştır:

1 Kontrol Grubu (KG): Deneysel atopik dermatit oluşturulan 16 adet fare KG olarak ayrılmıştır. Kontrol grubunda bulunan farelerin içtikleri su normal musluk suyu olup, hergün yem ve suları yenilenmiş ve ad libitum olarak besleme yapılmıştır. Bu grupta bulunan farelerin hepsi günün aynı saat diliminde ve her gün olmak üzere, sıcaklığı 35 ± 2 °C olan musluk suyu içerisinde banyo yapılmış ve banyo süresi de 15 dakika olmuştur, banyodan sonra ise vücut yüzeyindeki ıslaklık yumuşak havlu aracılığıyla alınmış, fön makinesi yardımı ile narince kurutularak buldukları kafeslere alınmışlardır.

2. Çalışma Grubu (ÇG): Atopik dermatit oluşturulan kalan 16 adet fare ÇG'nu oluşturmuştur. Çalışma grubundaki farelerin içtikleri suluklara Süreyya I Kaplıca Kaynağı suyundan her gün taze olacak şekilde getirilmiş olan kaplıca suyu konulmuş ve beslenme ile su alımları *ad libitum* olarak yapılmıştır. Bu grupta bulunan farelerin hepsi günün aynı saat diliminde ve her gün olmak üzere, sıcaklığı 35 ± 2 °C olan her gün taze getirilmiş olan Süreyya I Kaplıca Kaynağı suyu içerisinde toplam süre 15 dakika olacak şekilde banyo yaptırılmış, banyo sonra ise yumuşak bir havlu ile vücut yüzeyindeki ıslaklık alınmış, fön makinesi yardımı ile narince kurutularak buldukları kafeslere alınmışlardır. Ayrıca, bu gruptaki farelerde sırt bölgesinde oluşturulan lezyonlu bölgelere banyo öncesine denk gelecek şekilde ve haftada 2 kez olmak üzere 30 dakika süreyle Süreyya I Kaplıca Kaynağı'ndan temin edilen kaplıca çamuru uygulaması da yapılmıştır. Bu amaçla Süreyya I Kaplıca

Kaynağı Suyunun aktığı yerde, su içerisindeki minerallerin birikimi sonucu oluşan kaplıca kaynağı çamuru bir elekten geçirilerek kaba partiküllerinden arındırıldıktan ve değirmende öğütülerek nano boyuta getirildikten sonra, 300 °C'ye ayarlanmış fırında 1.5 saat sterilize edilerek, yine Süreyya I Kaplıca Kaynağı mineralli suyu ile karıştırılarak çamur hazırlanmıştır. Kaplıca çamuru uygulandıktan 30 dk sonra, uygulama yapılan fareler yine kaplıca suyu ile yıkanıp, çamurdan temizlendikten sonra, yukarıda belirtilen banyo uygulamasına alınmışlardır.

Tedavide Kullanılan Kaplıca Suyu-Süreyya I Kaplıca Kaynağı Çamuru

Bu çalışma hususunda atopik dermatit üzerine muhtemel sağaltım yapıcı tesirleri araştırılan kaplıca çamuru, Afyonkarahisar İli, İncehisar İlçesi Merkezinde varolan Süreyya I kaynağından tedarik edilmiştir. Süreyya I kaynağından her gün taze olarak alınan su 25 dakika akım yapılmasının sonrasında alınmış ve plastik bidonlara konularak farelerin barındırıldığı AKÜ Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezine getirilmiş ve kullanılma şekli ilgili bölümde anlatıldığı gibi kullanılmıştır. Süreyya I kaynağının çalışmada seçilmiş olmasının sebepleri şunlardır:

1. Süreyya I kaynağındaki kaplıca suyu volkanik kökenlidir.
2. İl ve bölgeye ait karbondioksitli su sınıfında yer alan tek sudur
3. İçeriğinde kimyasal yapı değişimine sebep olacak katalizör gibi suni moleküller yer almamaktadır.
4. İçerik olarak mineral madde miktarı bakımından epeyce zengin yapıya sahip olup, litresinde 4 g'ın üstünde içerik bulundurmaktadır.
5. Atopik dermatit sağaltımında etkin rol oynayacak olan magnezyum ve bikarbonat gibi mineral ve bileşikleri içeriğinde oldukça çok bulundurmaktadır..

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

1. BARYUM:0.907
 2. BORAT: 13.5
 3. SERBEST KARBONDİOKSİT: 605
 4. SUDAKİ TOPLAM ALFA VE BETA RADYOAKTİVİTE ANALİZİ:
TOPLAM ALFA: 2.17±0.18 Bq/L, TOPLAM BETA: 4.23±0.15 Bq/L
 5. SODYUM:835.3
 6. POATSYUM : 86.4
 7. AMONYUM :2.8
 8. MAGNEZYUM:44.5
 9. KALSİYUM:158.416
 10. MN VE DEMİR: 0.05 VE 0.06
 11. FLORÜR: 1.6
 12. KLORÜR: 83.8
 13. BİKARBONAT:2782
 14. Ph:6.88-7.29
 15. SÜLFAT: 0.4
 16. BORİK ASİT: 28
 17. BROMÜR: 0.324
 18. İYOT: 0.0603
 19. NİTRİT: -
 20. NİTRAT:-
 21. SÜLFAT:-
 22. SÜLFÜR:-0.002
 23. FOSFAT:0.240
 24. SİLİKAT ASİTİ: 85.774
 25. ARSENİK:-
 26. BAKIR: -
 27. ÇİNKO:-
 28. KORM:0.050
- TOPLAM MİNERALİZASYON: 4046.8 g/L**

İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı tarafınca hazırlanan rapor Sonuç ve Yorum Bölümünde; Süreyya I Kuyusu Kaplıca Suyu içeriği incelenmiş olup; sodyum bikarbonatlı, karbondioksitli, florürlü ve silisyumlu termomineralli su sınıfı içerisinde yer almış olduğu ve pek fazla hastalık için tedavi amaçlı kullanımda olumlu sonuçlar alındığı belirtilmiştir.

Sağaltımda dışarıdan kullanılmakta olan kaplıca çamuru, bu suyun atığı kanal boyunca içerisindeki minerallerin zamanla yaptığı birikintiden alınmış, 300 °C'de fırınlanıp steril hale getirildikten sonra, yine Süreyya I Kaplıca Kaynağı Suyu ile uygun oranda karıştırılarak çamur kıvamına getirilmiş ve hayvanlara uygulanmıştır.

2. 4. Metod

2.4.1. Klinik Muayeneler

Çalışmada kullanılan farelerin canlı ağırlıklarındaki değişimler, hareket düzeyleri, yem yeme ve su içme miktarları, göz içerisinde sarılık benzeri bi doku bozukluğunun olup olmadığı gözlemlenmiş, farelerin hepsinin vücut sıcaklıkları (T), solunum (R) ve kalp frekansları (P) ölçülmüş ve elde edilen ölçümler istatistiksel karşılaştırmalarının yapılabilmesi açısından kayıt altına alınmıştır.

2.4.2. Kan ve Doku Örneklerinin Eldesi

Çalışmada materyal olarak kullanılanın fare olması ve beden olarak gereksinimiz olan oranda kanın parenteral yolla kan alınmasına elverişsiz olması sebebiyle; alınacak olan kan numuneleri histopatolojik doku örneği alınması sırasında yapılmış ve anesteziye alınıp açılmış olan farelerin direkt olarak kalplerinden alınmıştır. Belirlenen zamanlardaki örnek alımlarında her zaman 4'er adet fare ötenaziye alınmış, gereken örnek materyallerinin alınmasının ardından ex edilmişlerdir. Çalışma içerisinde kullanmış olduğumuz farelerin her birinde atopik dermatit oluşturulmuş ardından da gruplara bölünüp sağaltıma başlanmış ve sağaltım

sürecindeki 1, 7, 14, 21. Gün gruplardan 4'er adet fare alınıp ketamin (100mg/kg)/Xylazin (10mg/kg) anestezisine alınarak ötenazi yapıp kan ve karaciğer karaciğer numuneleri alınmıştır (Suckow ve ark., 2001). Kontrol ve çalışma grubu içerisindeki farelerden 4'er adedinden alınmış olan doku numuneleri histopatolojik muayene yapılması amacıyla %10'luk formol ve +4°C'de korunarak , Etlik Veteriner Araştırma ve Uygulama Enstitüsü Patoloji Laboratuvarına gönderilmiştir.

2.4.3. Hematolojik Muayeneler

Yukarıda belirttiği gibi kan numuneleri histopatolojik doku örneği alınması sırasında yapılmış ve anestezie alınıp açılmış olan farelerin direkt olarak kalplerinden alınmıştır. Klinik kontrolleri gerçekleştirilmiş hayvanların belirtilen zaman dilimlerinde kan numuneleri EDTA'lı kan tüpleri içerisine alınmış, alınmış olan kanlar alındığı gün içinde ve zaman kaybetmeden laboratuvara ulaştırılmıştır. Hematolojik kontroller amaçlı alınmış olan kan numunelerinde; eritrosit (RBC), total lökosit (WBC), hematokrit (HCT), hemoglobin (HB), mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin (MHC), mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC), lenfosit (LENF), nötrofil (NOTR), eosinofil (EOS), monosit (MON) ve bazofil (BAZ) gibi hematolojik muayeneler Chemray Marka kan sayım cihaz ile ticari test kitleri aracılığıyla ölçüm sağlanmıştır.

2.4.4. Kan Biyokimyasal Muayeneleri

Yukarıda belirtilmiş olan süreçlerde alınmış olan kan numunelerinin serumları hemen ayrıştırılmış ve hemen ölçüm yapılmıyacağı durumlarda godelere alınıp, +4°C'de saklanmıştır. Kan biyokimyasal kontrollerinde; serum aspartat aminotransferaz (AST), gamma-glutamil transeferaz (GGT), laktat dehidrogenaz (LDH), ornitil-karbomil transferaz (OCT), total protein (TP), albumin (ALB), glukoz (GLU) ölçümler Cobas Integra 400 Plus Roche Marka (Roche Diagnostics GmbH, Germany) analizatör aracılığıyla sağlanmıştır. İmmun globulin E (IgE) düzeyi

ölçümleri ise Chmewell Elisa Reader (ChemWell Chromate 4300 Elisa Reader, Awareness Technology, Inc. Martin Hwy. Palm City, USA) Elisa kitleri (Sunred Biological Technology Company Co. Shangai/China) aracılığıyla yapılmıştır. Proje kapsamı içerisinde olmayan, fakat ölçümü yapılmış olan yukarıda bulunan parametrelerden birkaçı kendi olanaklarımızla ve sağlamış olduğumuz destekler kapsamında karşılanmış ve ölçülmüştür.

2.4.5. Histopatoloji Muayeneler

Atopik dermatit oluşturulmasının ardından ve sağaltım sürecindeki 1, 7, 14 ve 21. Gün içerisinde kontrol ve çalışma grubunda bulunan farelerden gelişigüzel bir şekilde seçilmiş olan 4'er tanesinden atopik dermatit oluşturulduktan sonra ve tedavi başlangıcından birer hafta ara verilerek ketamin (100mg/kg)/Xylazin (10mg/kg) anestezisine alınarak KG ve ÇG'dan 4'er deri numuneleri alınmıştır (Suckow ve ark., 2001). Alınmış olan deri numuneleri histopatolojik kontroller için %10'luk formol içinde laboratuvara gönderim yapılmış, laboratuvarında 5 mikron kalınlıkta olacak şekilde kesitler alınmış olup, alınmış olan kesitler hematoksilin-eozin ile boyama yapılarak, ışık mikroskopunda histopatolojik açıdan inceleme altına alınmıştır. Çalışma içerisinde yer alan bu bölüm, T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı Veteriner Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü Patoloji Laboratuvarı'nda uzmanlar aracılığıyla yapılmış olup ve rapora alınmıştır.

2.4.6. İstatistiksel Analizler

Çalışma materyali olarak kullanılan farelerin hepsinde , kontrol ve çalışma gruplarında belirtilen ölçümler; sağaltımın öncesinde, hastalığın oluşturulması sürecinde ve sağaltım sürecindeki 1, 7, 14, 21. günlerde olacak şekilde tekrar edilmiştir.KG ve ÇG için yapılan istatistik hesaplamalar varyans analiz (ANOVA) metoduna uygun olacak şekilde yapılmıştır.Duncan testi, çalışma grubunda grup içerisindeki farklılığın önemlinin belirlenmesi doğrultusunda kullanılmıştır. İstatistik

analizler Windows uyumlu SPSS 18.0 (Inc., Chicago, IL, USA) paket programı aracılığıyla sağlanmıştır. Elde edilmiş olan veri düzeyleri ortalama \pm standart hata şeklinde ortaya konulmuş olup $p < 0.05$ önem arz ettiği kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

Hayvanların üretimine aynı dönemde başlandığından ve hayvanlar yaklaşık sekiz haftalık yaşa ulaştıktan sonra çalışmaya alındığından, hayvanlar arasında yaş farkı söz konusu olmamıştır ($p>0.05$). Çalışma öncesi vücut ağırlıkları elektronik tartı yardımıyla tek tek tartılmış canlı ağırlık (C.A.) ortalaması 29.7 g (min.25.4-max.31.5) olarak ölçülmüştür. Atopik dermatit oluşturulduktan sonra hayvanlar yine tek tek tartılmış ve C.A. ortalamaları 29.4 g (min.25.9- max.32.1) olarak saptanmış ve çalışma başlangıcı ile atopik dermatit oluşturulması sonrası C.A. ortalamaları açısından numerik olarak bir azalma söz konusu olmakla birlikte, istatistiksel açıdan anlamlı fark oluşmadığı ($p>0.05$) gözlenmiştir.

Tedavi sonrası 21. günde yapılan tartımlarda KG farelerin C.A. ortalamalarının 29.0 g, ÇG farelerin C.A. ortalamalarının ise 28.3 g olduğu ve aralarında C.A. ortalamaları bakımından istatistiksel açıdan önemli bir farkın olduğu ($p<0.05$) gözlenmiştir.

3.1. Klinik Bulgular

Kontrol ve çalışma grupları için çalışmaya başlamadan önce, hastalık oluşturma periyodu sonu ve çalışmaya başladıktan sonraki 1, 7,14 ve 21. günlerde kayıt altına alınan klinik bulgular aşağıda Tablo 1'de gösterilmiştir. Atopik dermatit oluşturulduktan sonra hayvanların canlı ağırlık oranlarında düşüş tespit edilmiş ve başlangıç kiloları ile çalışmanın son haftasındaki C.A. ortlamalarının istatistiki açıdan önemli derecede ($p<0.05$) farklı olduğu, C.A. ile ilgili en önemli düşümlerin ÇG hayvanlarda şekillendiği gözlenmiştir

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

Ölçüm Zamanı/Parametreler		T	P	R
		(°C)	(frekans/dk)	(frekans/dk)
		X±SD	X±SD	X±SD
Gruplar				
ÇÖ (n=40)	-	37.30±0.20	323.20±16.10 ^d	114.35±12.10 ^e
ADS (n=36)	-	37.40±0.30	368.20±31.20 ^a	159.38±31.10 ^a
TS 1. Gün	KG (n=16)	37.40±0.20	358.23±30.10 ^b	149.20±34.20 ^b
	ÇG (n=16)	37.30±0.20	362.34±27.20 ^{ab}	152.23±33.10 ^{ab}
TS 7.Gün	KG (n=12)	37.20±0.20	369.15±24.20 ^a	137.10±22.20 ^c
	ÇG (n=12)	37.10±0.20	359.18±26.10 ^b	156.10±23.10 ^{ab}
TS 14. Gün	KG (n=8)	37.10±0.10	357.12±16.10 ^b	129.25±16.20 ^d
	ÇG (n=8)	37.10±0.00	364.23±15.40 ^{ab}	153.18±15.00 ^{ab}
TS 21. Gün	KG (n=4)	37.10±0.10	345.22±7.30 ^c	128.14±6.10 ^d
	ÇG (n=4)	37.10±0.10	367.21±6.20 ^a	152.10±5.20 ^{ab}

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

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

3.2. Hematolojik Muayene Bulguları

KG ve ÇG hayvanlara ait hematolojik muayene bulguları Tablo 2'de gösterilmiştir. Bu tablo incelendiğinde; WBC, NOTR, MON, EOS ve MCV düzeylerinin atopik dermatit sonrası istatistiki açıdan önemli derecede ($p<0.05$) artış gösterdiği, buna karşılık RBC, HG, HCT, LENF, MCH ve MCHC düzeylerinde ise anlamlı derecede ($p<0.05$) azalma şekillendiği görülmüştür. Her iki grubunun ortalamaları tüm zaman dilimlerinde yapılan ölçümleri açısından karşılaştırıldığında ise, WBC, NOTR, MON, EOS ve MCV düzeylerinin azalırken, RBC, HG, HCT, LENF, MCH ve MCHC düzeylerinde artışlar olduğu saptanmış ve bu farklılıkların tüm zaman dilimleri ve gruplar arasındaki farklılıklar göz önüne alındığında istatistiksel açıdan anlamlı ($p<0.05$) olduğu gözlenmiştir. Gruplararası ve zaman periyodu göz önüne alınarak yapılan karşılaştırmalarda WBC, NOTR, MON, EOS ve MCV ortalamalarının her iki grupta da önemli derecede ($p<0.05$) azalma göstermesine rağmen, tüm ölçüm zamanlarında bu parametrelerin ortalamalarının ÇG'da daha düşük olduğu ($p<0.05$) ve en düşük düzeylerin çalışma periyodunun en son haftası, yani 21. günde, elde edildiği görülmüş ve farkın istatistiki açıdan önemli ($p<0.05$) olduğu tespit edilmiştir. BAS ortalamaları bakımından gruplar arasında veya ölçüm zamanları açısından istatistiki açıdan önemli farklılıklar gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 2. KG ve ÇG hayvanların hematolojik muayene bulguları.

Ölçüm Zamanı/ Parametreler		WBC (10 ³ /mm ³)	RBC (10 ⁶ /mm ³)	HB (g/dl)	HCT (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (g/dl)
	Gruplar	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD
ÇÖ (n=40)	-	8.42 ± 2.30 ^c	8.02 ± 1.24 ^{ab}	14.01 ± 2.37 ^a	44.11 ± 4.12 ^b	54.86± 2.14 ^c	17.47± 2.34 ^a	31.82± 3.04 ^a
ADS (n=36)	-	11.32 ± 2.30 ^{ab}	7.64 ± 1.22 ^b	13.68 ± 2.16 ^b	44.78 ± 4.12 ^b	58.12± 3.12 ^a	17.68± 3.43 ^a	30.67± 3.17 ^b
TS 1. Gün	KG (n=16)	12.04 ± 2.20 ^a	7.76 ± 0.68 ^b	13.56 ± 1.47 ^b	45.01 ± 4.24 ^{ab}	57.43± 3.10 ^b	17.26± 3.23 ^a	30.16± 1.68 ^b
	ÇG (n=16)	11.37 ± 2.05 ^{ab}	8.03 ± 0.58 ^{ab}	14.03 ± 1.36 ^a	44.58 ± 3.25 ^b	55.00± 1.65 ^c	17.48± 3.08 ^a	31.51± 1.57 ^a
TS 7.Gün	KG (n=12)	12.00 ± 1.28 ^a	8.00 ± 0.50 ^{ab}	13.72 ± 1.10 ^b	45.34 ± 2.67 ^a	56.71± 1.37 ^a	17.12± 1.48 ^a	30.52± 0.67 ^b
	ÇG (n=12)	11.03 ± 1.22 ^{ab}	8.10 ± 0.44 ^{ab}	14.11 ± 1.00 ^a	45.10 ± 2.44 ^{ab}	55.53± 1.26 ^c	17.40± 1.37 ^a	31.29± 0.55 ^{ab}
TS 14. Gün	KG (n=8)	11.82 ± 0.67 ^{ab}	7.89 ± 0.37 ^b	14.01 ± 0.62 ^a	44.88 ± 1.27 ^b	54.64± 0.57 ^c	17.54± 0.62 ^a	31.22± 0.38 ^a
	ÇG (n=8)	9.43±0.60 ^b	8.23± 0.24 ^a	14.18 ± 0.57 ^a	45.14 ± 1.32 ^{ab}	54.92± 0.36 ^c	17.22± 0.47 ^a	31.41± 0.36 ^a
TS 21. Gün	KG (n=4)	11.05 ± 0.34 ^{ab}	8.01 ± 0.17 ^{ab}	13.82 ± 0.31 ^b	45.56± 0.54 ^a	56.55± 0.24 ^{ab}	17.18± 0.38 ^a	30.33± 0.17 ^b
	ÇG (n=4)	8.68 ± 0.36 ^c	8.41 ± 0.15 ^a	14.07 ± 0.16 ^a	45.89 ± 0.62 ^a	54.72± 0.21 ^c	16.70± 0.35 ^b	30.65± 0.16 ^b

Tablo 2'nin devamı

Ölçüm Zamanı/ Parametreler		MCH (pg)	MCHC (g/dl)	LENF %	NOTR %	EOS %	MON %	BAS %
	Gruplar	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD
ÇÖ (n=40)	-	16.48± 3.06 ^c	31.18± 2.03 ^a	51.55 ± 4.10 ^d	44.10 ± 4.30 ^{ab}	2.20 ± 0.50 ^d	3.60 ± 0.60 ^b	ÖD
ADS (n=36)	-	18.21± 6.11 ^a	25.41± 3.12 ^d	61.87 ± 5.10 ^a	38.30 ± 6.20 ^c	6.18 ± 0.40 ^a	4.20 ± 1.10 ^a	ÖD
TS 1. Gün	KG (n=16)	17.87± 4.23 ^b	25.56± 3.11 ^d	56.05 ± 5.10 ^c	38.70 ± 6.20 ^c	6.36 ± 0.44 ^a	4.14 ± 1.02 ^a	ÖD
	ÇG (n=16)	16.15± 3.22 ^c	28.51± 3.24 ^c	56.06 ± 3.20 ^c	36.30 ± 5.40 ^d	5.18 ± 0.32 ^b	3.90 ± 1.04 ^{ab}	ÖD
TS 7.Gün	KG (n=12)	16.37± 2.11 ^c	27.12± 2.23 ^d	51.32 ± 3.30 ^d	43.20 ± 3.10 ^b	5.27 ± 0.40 ^b	4.10 ± 0.60 ^{ab}	ÖD
	ÇG (n=12)	15.32± 2.08 ^d	27.70± 2.03 ^{cd}	45.04 ± 3.12 ^f	47.10 ± 3.40 ^a	4.04 ± 0.36 ^c	3.68 ± 0.40 ^b	ÖD
TS 14. Gün	KG (n=8)	16.21± 1.24 ^c	28.04± 1.16 ^c	53.16 ± 1.30 ^{de}	45.40 ± 2.16 ^{ab}	4.17 ± 0.23 ^c	4.06± 0.34 ^{ab}	ÖD
	ÇG (n=8)	14.25± 1.00 ^e	28.14± 0.68 ^c	50.13 ± 1.34 ^d	45.35 ± 2.10 ^{ab}	2.76 ± 0.10 ^d	3.05 ± 0.30 ^c	ÖD
TS 21. Gün	KG (n=4)	15.60± 0.55 ^d	27.43± 0.55 ^{cd}	51.27 ± 0.57 ^d	43.38 ± 1.40 ^b	4.03 ± 0.20 ^c	4.00 ± 0.30 ^{ab}	ÖD
	ÇG (n=4)	16.21± 0.43 ^c	30.04± 0.38 ^b	48.88 ± 0.42 ^e	46.30 ± 1.30 ^a	2.42 ± 0.10 ^d	2.81 ± 0.20 ^d	ÖD

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

ÇÖ: Çalışma öncesi, ADS: Atopik dermatit sonrası, TS: Tedavi sonrası

3.3. Kan Biyokimyasal Muayene Bulguları

Yaptığımız çalışma içerisinde ölçümleri gerçekleştirilen kan biyokimyasal tahlilleri neticesi çıkan ortalama değerler Tablo 3'de gösterilmiştir. Tablo 3 incelemeye alındığında; ölçümleri gerçekleştirilmiş olan kan biyokimyasal değerlerinden AST, LDH, GGT, OCT ve IgE düzeylerinin atopik dermatit oluşumunun ardından yapılmış olan ölçümler doğrultusunda çalışma öncesindeki ölçümlere bakıldığında mühim ölçüde ($p<0.05$) yükseliş olduğunu, TP, ALB ve GLU seviyelerine bakıldığında önemli ölçüde ($p<0.05$) düşüş olduğu saptanmıştır. Sağaltımın sonrasında KG ve ÇG'na ayrılmanın ardından aksine bir şekilde gittikçe artış gösteren bir ivmeyle ve istatistiksel olarak mühim ölçüde ($p<0.05$) TP, ALB ve GLU seviyelerinin artış gösterdiği, bu değerlere karşılık AST, LDH, GGT, OCT ve IgE seviyelerinin ise düşüş gösterdiği, artmış ve azalmış olan değerler kapsamında incelendiğinde değişimlerin ÇG farelerde KG farelere istinaden istatistiksel olarak hayli mühim ($p<0.05$) olduğu gözlenmiştir. En mühim değişimlerin ise çalışmanın 21. Gün içerisine sahip olduğu saptanmıştır.

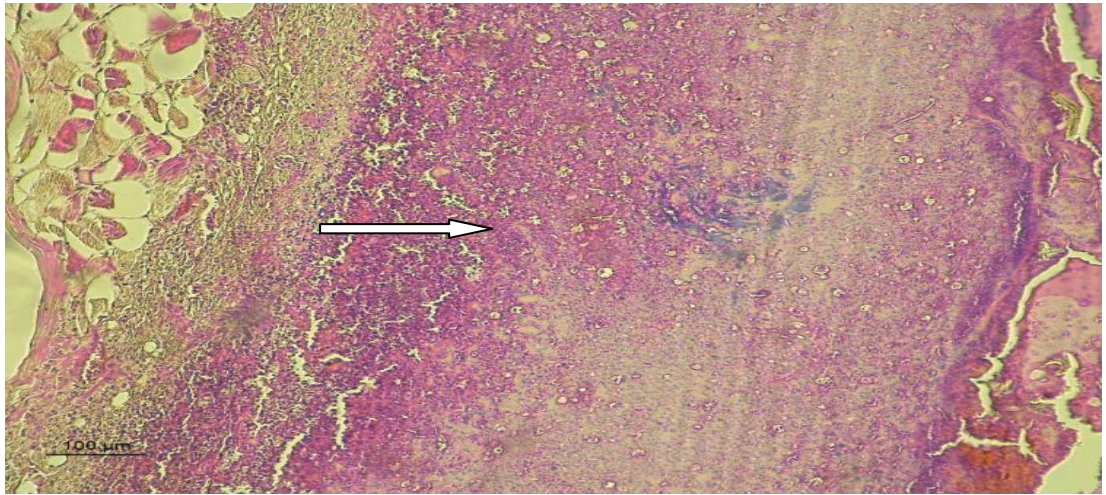
Tablo 3. KG ve ÇG Hayvanların Kan Biyokimyasal Analiz Bulguları.

Ölçüm zamanı/Parametreler		AST (IU/L)	LDH (IU/L)	GGT (IU/L)	OCT (IU/L)	TP (g/dl)	ALB (g/dl)	GLU (g/dl)	IgE (ng/ml)
	Gruplar	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD
ÇÖ (n=40)	-	96.78±13.18 ^e	277.63±44.13 ^e	3.61±1.12 ^c	7.43±0.55 ^b	55.78±4.12 ^b	34.16±0.57 ^a	159.18 ± 0.45 ^c	20.24 ±2.32 ^f
ADS (n=36)	-	113.25±23.18 ^a	363.64±56.22 ^a	4.03±1.18 ^a	8.54±0.64 ^a	53.08±4.43 ^d	24.08±2.23 ^g	121.22±0.57 ^f	40.18±4.36 ^a
TS 1. Gün	KG (n=16)	113.16±21.24 ^a	365.12±45.27 ^a	4.04±1.17 ^a	8.47±0.47 ^a	53.28±4.23 ^d	24.12±2.44 ^f	135.11±0.38 ^e	40.23±4.44 ^a
	ÇG (n=16)	112.12±19.06 ^a	362.22±42.11 ^a	3.96±0.65 ^{ab}	8.45±0.42 ^a	53.12±4.12 ^d	24.68±2.35 ^{ef}	147.16±0.32 ^d	38.16 ±4.13 ^b
TS 7.Gün	KG (n=12)	108.26±15.22 ^b	348.07±33.14 ^b	4.00±0.38 ^{ab}	7.45±0.35 ^b	54.16±3.28 ^c	25.39±1.27 ^e	148.23±0.37 ^d	39.26 ±2.28 ^{ab}
	ÇG (n=12)	102.13±11.31 ^d	309.45±21.10 ^d	3.34±0.35 ^b	7.42±0.36 ^b	56.04±3.11 ^{ab}	26.47±1.31 ^{cd}	158.34±0.34 ^c	32.04±2.14 ^d
TS 14. Gün	KG (n=8)	105.22±7.21 ^c	332.21±21.22 ^c	3.99±0.44 ^{ab}	7.44±0.31 ^b	56.14±2.07 ^{cd}	26.07±0.58 ^d	150.45±0.24 ^d	36.18±1.25 ^c
	ÇG (n=8)	97.12±5.35 ^e	284.06±16.22	3.04±0.23 ^d	7.42±0.28 ^b	55.12±2.13 ^b	32.16±0.41 ^b	167.03±0.21 ^b	26.17±1.30 ^e
TS 21. Gün	KG (n=4)	104.25±1.18 ^c	311.25±7.34 ^d	3.81±0.18 ^b	7.41±0.17 ^b	56.17±0.55 ^{ab}	27.28±0.37 ^c	158.21±0.06 ^c	31.14±0.44 ^d
	ÇG (n=4)	89.28±1.22 ^f	271.65±6.26 ^e	2.91±0.13 ^d	7.40±0.15 ^b	57.23±0.48 ^a	34.32±0.36 ^{ab}	175.17±0.04 ^a	21.32±0.37 ^f

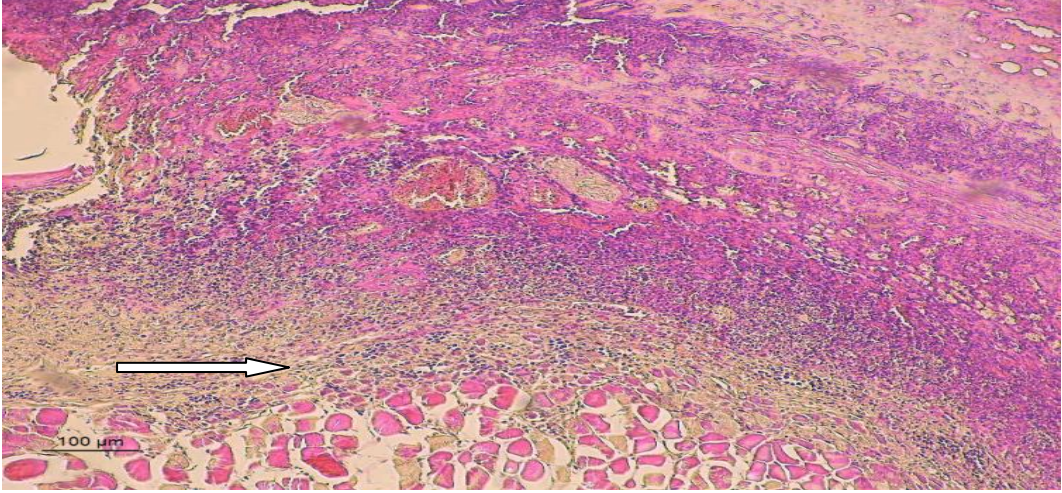
a-f: Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan kontrol grupları ortalamaları arasındaki fark istatistikî açıdan önemlidir (p<0.05). ÇÖ: Çalışma öncesi, ADS: Atopik dermatit sonrası, TS: Tedavi sonrası

3.4. Histopatolojik Muayene Sonuçları

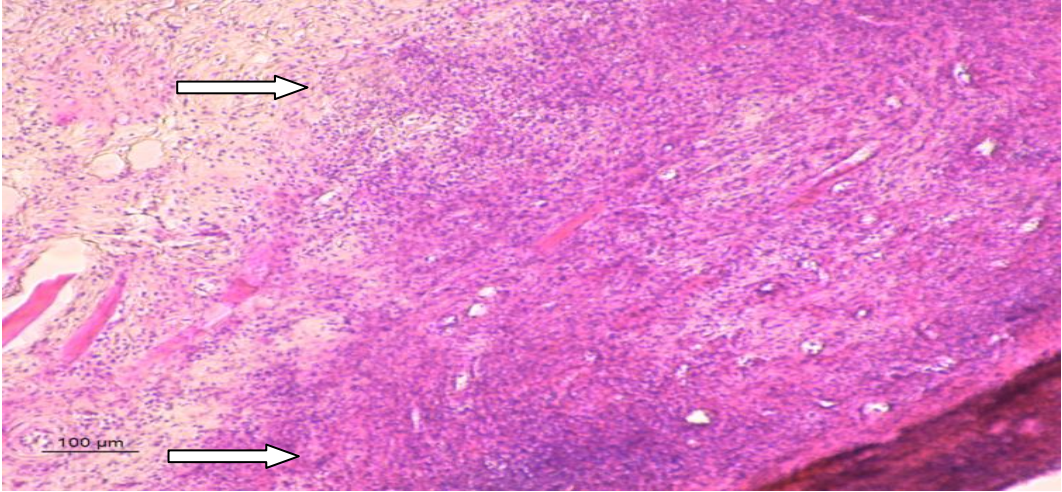
Yaptığımız çalışmada materyal ve metot kısmında belirtilen yönteme göre atopik dermatit (AD) oluşturulmuş ve histopatolojik olarak doğrulanmıştır (Şekil 1-3). Nitekim, doku kesitlerinden elde edilen bulgulara göre epitel yapıda nekroz ve lamina muscularise kadar ilerlemiş şiddetli yangı tespit edilmiştir. Kaplıca suyu ile tedavi edilen ÇG hayvanlarda tedavi sonrası AD olgusunun gittikçe iyileşme gösterdiği (Şekil 4-10), tedavinin son günü olan 21. gün sonundaki karşılaştırmalarda; musluk suyu ile tedavi edilen kontrol gurubu hayvanlarda hala AD'e bağlı şekillenen doku bozulmalarının hala devam ettiği, şiddetli yangı ile birlikte nekroz odaklarına rastlandığı (Şekil 11), buna karşılık kaplıca suyu ile tedavi edilen çalışma gurubu hayvanlarda AD olgusunun düzeldiği ve epitel dokunun normal bir yapı gösterdiği saptanmıştır (Şekil 19,10). Tüm ölçüm zamanına ait kesitler ve bunlara ait resimler her iki grup için arşivlenmiştir.



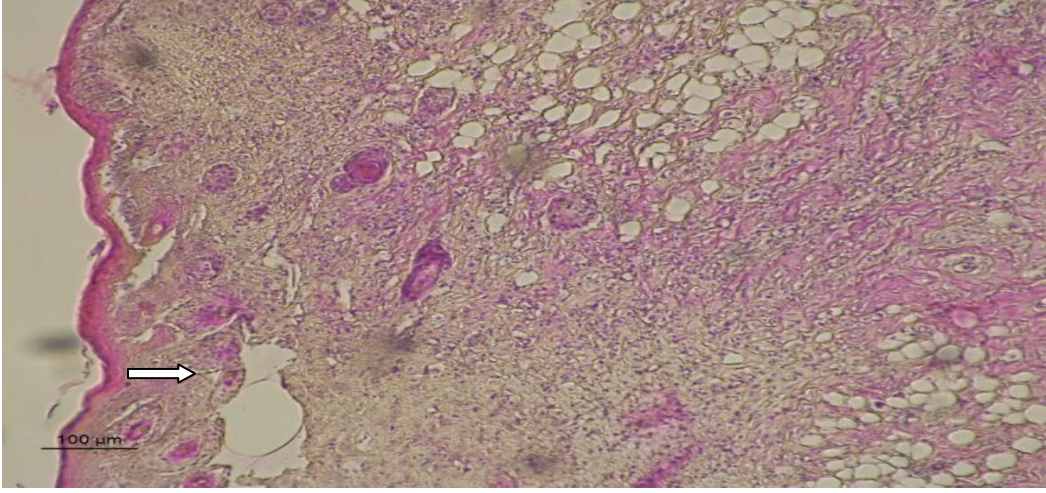
Şekil 1. 10x10 HXE Boyama. Deri. Epitel yapıda nekroz ve şiddetli yangı. (Beyaz ok) (Tedavi öncesi hastalık oluşturulduktan sonra)



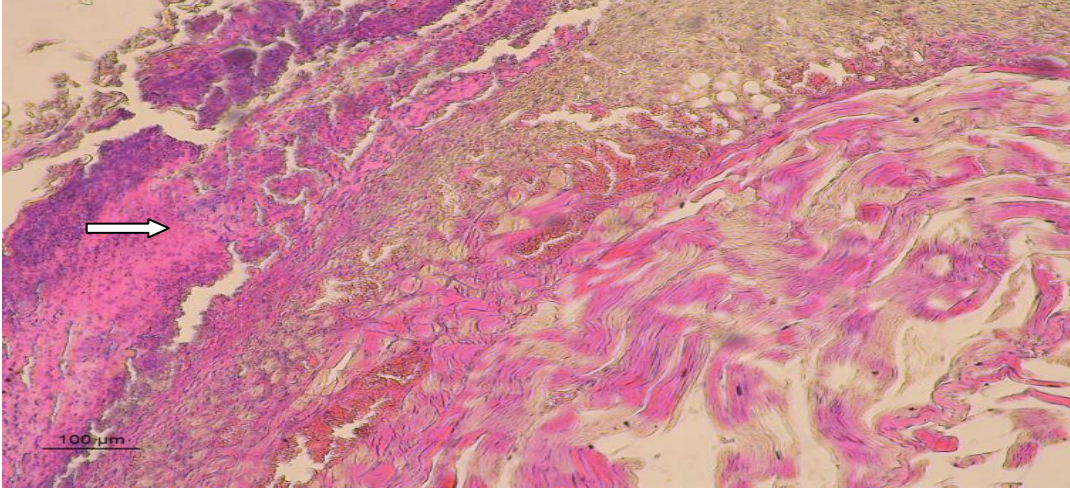
Şekil 2. 10x10 HXE Boyama. Deri. Lamina muscularise kadar ilerlemiş şiddetli yangı. (Beyaz ok) (Tedavi öncesi hastalık oluşturulduktan sonra)



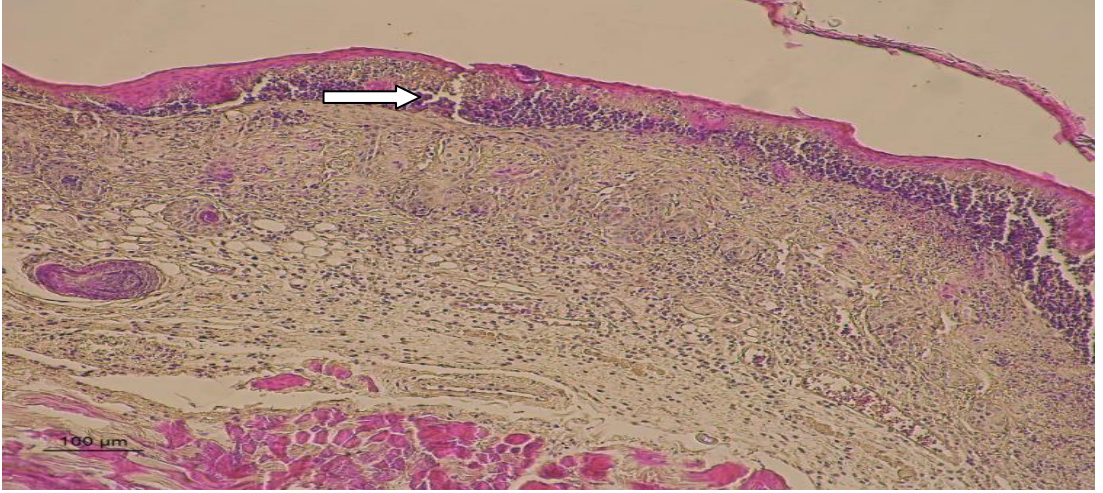
Şekil 3. 10x10 HXE Boyama. Deri. Epitel tabaka tamamen gözden kaybolmuş. Şiddetli yangı ve nekroz odakları. (Beyaz oklar) (ÇG tedavi sonrası 1. gün)



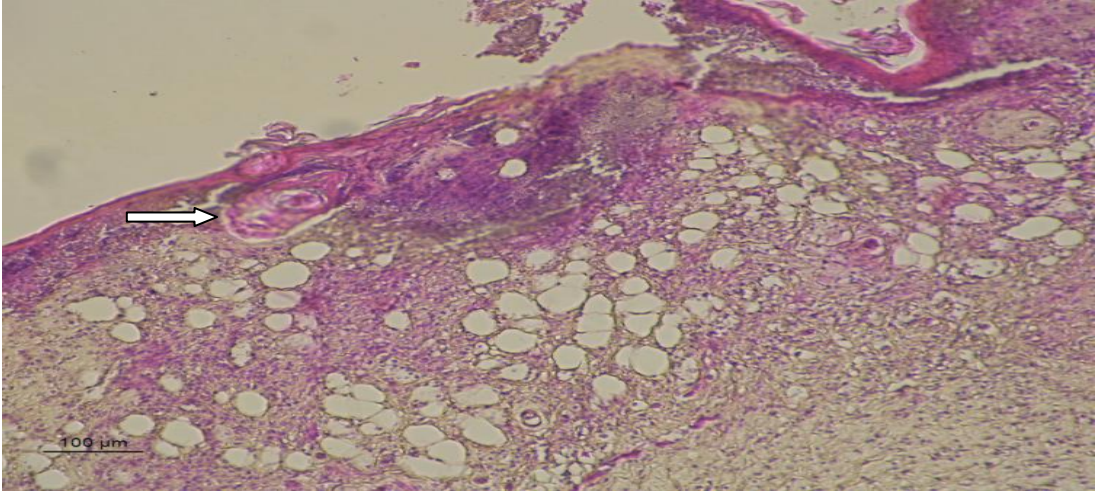
Şekil 4. 10x10 HXE Boyama. Deri. Epitel tabakada kısmi iyileşme. (Beyaz ok) (ÇG tedavi sonrası 1. gün)



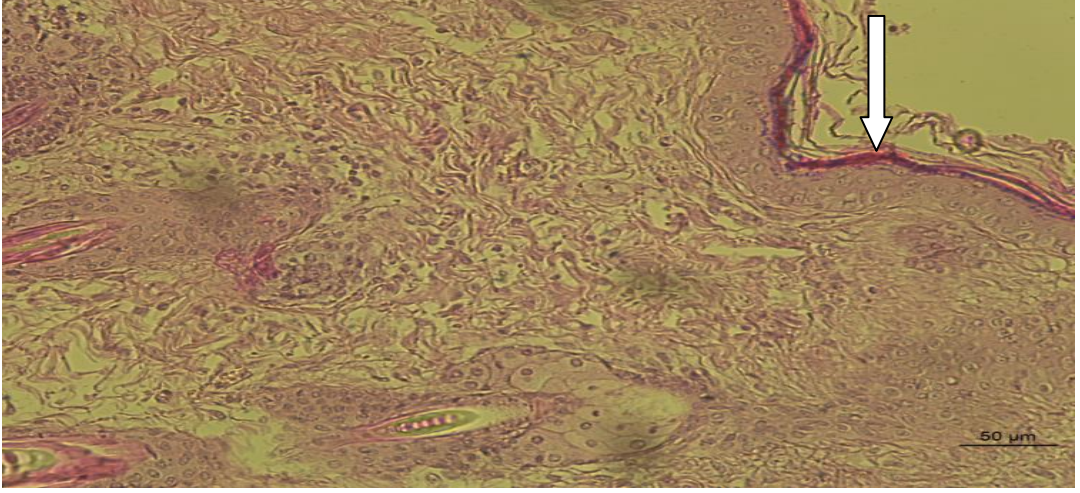
Şekil 5. 10x10 HXE Boyama. Deri. Epitel tabakada yangı ile birlikte kısmi iyileşme. (Beyaz ok) (ÇG tedavi sonrası 7. gün)



Şekil 6. 10x10 HXE Boyama. Deri. Epitel tabakada kısmi iyileşme ve hiperkeratozis. (Beyaz ok) (ÇG tedavi sonrası 7. gün)



Şekil 7. 10x10 HXE Boyama. Deri. Epitel katmanda mikroveziküller ve kısmi iyileşme odakaları. (Beyaz ok) (ÇG tedavi sonrası 14. gün)



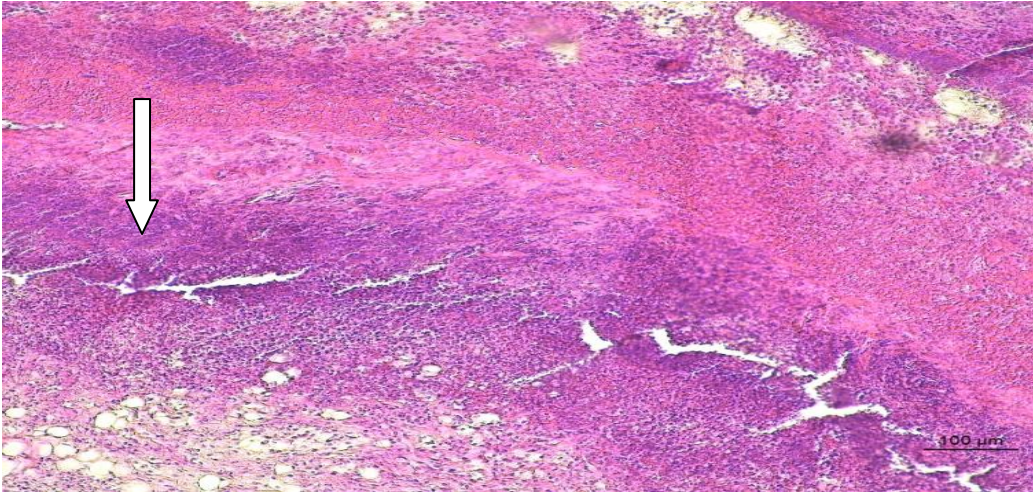
Şekil 8. 10x20 HXE Boyama. Deri. Epitel tabakada belirgin iyileşme alanları. (Beyaz ok) (ÇG tedavi sonrası 14. gün)



Şekil 9. 10x10 HXE Boyama. Deri. Epitel tabakada belirgin iyileşme alanları. (Beyaz ok) (ÇG tedavi sonrası 21. gün)



Şekil 10. 10x20 HXE Boyama. Deri. Epitel tabakada belirgin iyileşme alanları. (Beyaz ok) (Kaplıca suyu tedavi grubu 21. gün)



Şekil 11. 10x10 HXE Boyama. Deri. Şiddetli yangı ile birlikte nekroz odakları. (Beyaz oklar) (Musluk suyu tedavi grubu 21. gün)

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Mineral içeren su içeriklerinde değişik çeşitlerde ve sayısal olarak fazla miktarda mineral içermesi, hastalık sağaltımında tesirli rol oynamasında en mühim etkenlerin başında gelmesini sağlar (Zolotereva ve ark., 2014). Sonuç olarak, içermiş oldukları mineral maddelerin, biyoyararlanım oranları hayli etkili (Bacciottini ve ark., 2004; Karagülle ve ark., 2006; Rylander, 2008; Couzy, 1995) olup, bu mineral, iz element ve diğer bileşenlerin insan sağlığı üstündeki pozitif tesirlerinin saptanmasıyla beraber, bilhassa son 50 yıl içerisinde mineralli suya karşı ilgiyi hayli artırmıştır (Petraccia ve ark., 2006). Örneğin 1980-1997 yılları arasında Hollanda'da kişi başına tüketilmekte olan mineral içerikli su miktarı olarak 5,5 litre iken 15,9 litreye çıkmıştır (Van der Aa, 2003).

Mineralli sular, derinden çıkmış olduklarından ve nadir olarak kirlenmiş olduklarından, bakteri içerikleri hiç veya çok az sayıdadır ve hayli saf sulardır (Katsuda ve ark., 2008; Tsuchiya ve ark., 2004). Şimdilerde hareketli etkinlikler sebebiyle insanların çabuk hazırlanan yiyecekler tüketmeleri, bu yiyecek içeriklerinin mineral ve diğer besin maddeleri bakımından zayıf olmasına sebep olmuştur. Bunun sebep,, mineral maddelerin pişirme esnasında malesef ki kaybolmuş olmalarıdır (Gerber ve ark., 2009; Hosseini ve ark., 2014). Bu sebeple yer altı kaynakları mineral kaynağı olması bakımından oldukça mühimdirler (Astel, 2016; Nani ve ark., 2016).

Atopik dermatit (AD) kronik nüks eden alerjik yangısal bir cilt hastalığı olup, dünyadaki çocukları %10-20'si ile erginlerin %1-3'ünü etkilemekte milyonlarca insanı etkilemektedir (Ku ve ark., 2018). Dünyada yaklaşık olarak başta olmak çocuklar üzere ve yetişkinlerde mevcutta 10 milyon insan bu hastalıktan etkilemiş durumda olup, son yıllarda görülme sıklığı 2-3 kat artmış durumdadır (Asher ve ark., 2006; Bajgai ve ark., 2017). Çocuklarda da oldukça yaygın olarak görülen bu hastalıkta klasik tedavi yöntemleri de oldukça pahalıya mal olmaktadır (Ricci ve ark., 2006; Schuttelaar ve ark., 2011). Bir alternatif olarak, balneoterapik yöntemlerle AD tedavisinin de oldukça başarılı sonuçlar verdiği bildirilmiştir (Gambichler ve ark., 2000; Farina ve ark., 2011; Adler-Cohen ve ark., 2012). Yapılan çalışmalar sülfür

(Valitutti ve ark., 1990), mangan (Inoue ve ark., 1999), magnezyum (Denda ve ark., 1999) ve bikarbonat içeren kaplıca sularının, diğer cilt hastalıklarında olduğu gibi AD'in tedavisinde de oldukça başarılı sonuçlar verdiğini göstermiştir (Bacle ve ark., 1999; Bajgai ve ark., 2017). Sülfür içeren mineralli suların deriden kolayca emildiği, vazodilatasyona yol açtığı, immunmodülatör etki yarattığı, keratoplastik ve kaşıntı giderici etkilerinin var olduğu gözlemlenmiştir (Sukenik ve ark., 1990; Nasermodeli ve ark., 2005; Rodriguez ve ark., 2017). Inoue ve ark. (1999) kaplıca kaynak suyunun balneo terapötik etkisinin, refrakter AD vakalarının akut alevlenmelerinin cilt semptomlarını kontrol etmek için yararlı olduğunu bildirmişlerdir.

Yaptığımız çalışmada DNBC ile indüklenen AD olgusunda Afyonkarahisar Bölgesi kaplıca suyu ve çamurunun terapötik etkinliğini saptamış bulunmaktayız. Tedavide kullandığımız Süreyya I Kaplıca kaynağı suyu magnezyum, bikarbonat, kalsiyum, klor ve pek çok mineral açısından oldukça zengin bir sudur. Bajgai ve ark. (2017), magnezyum, kalsiyum, klor, manganez gibi mineraller açısından zengin kaplıca suyu ile yaptıkları çalışmada, benzer şekilde DNBC ile indüklenen AD olgusunda oldukça başarılı sonuçlar aldıklarını bildirmişlerdir. Nitekim bu araştırmacılar başarı kriteri olarak klinik-patolojik, immunmodülasyon ve redoks balansı olmak üzere 3 ana temayı kullanmışlardır. Yaptıkları tedavinin sonunda AD ile sıkça görülen eritem, ödem, ekzorsiyon, kuruluk, kabuklanma ve kaşıntı gibi klinik semptomların düzeldiğini saptamışlardır. Benzer klinik iyileşme bulguları yaptığımız çalışmada da elde edilmiştir.

Bajgai ve ark. (2017), kaplıca sularıyla yaptıkları tedavilerin immunolojik etkilerini belirlemek için serum IgE düzeylerini ölçmüşler ve tedavi alan farelerde IgE düzeylerinin zamanla azaldığını saptamışlardır. Benzer bulgular yaptığımız mevcut çalışmada da saptanmış olup, yine aynı yönde görüş bildiren diğer bazı çalışmaların (Boguniewicz ve ark., 2006; Kim ve ark., 2012) sonuçlarını destekler nitelikte bulunmuştur. IgE, Th2 bağışıklığının hümorale bir yansıması olduğundan, bu veriler Süreyya I kaplıca kaynağı suyu ve çamurunun immünomodülasyonunun makul bir mekanizması olarak önerebilecektir. Nitekim, alerjik hastalıkta, hem

proinflamatuar hem de Th2 sitokinleri inflamatuvar tezahürde kritik rol oynamaktadır (Stone ve ark., 1970; Kim ve ark., 2012). Bu şekilde DNCB'nin indüklediği farelerde, mineralli su banyolarının, Th2 üretimini ve pro-enflamatuar sitokinlerin üretiminin düzenlenmesi yoluyla AD iyileştirdiği bildirilmiştir (Kim ve ark., 2015).

Bajgai ve ark. (2017), kaplıca sularının antioksidan etki oluşturarak ROS'u düşürdüklerini bildirmişlerdir. Nitekim, ROS oksidatif stresin önemli biyobelirteçlerinden biri olup, enflamatuar sinyal sırasında pro-inflamatuar ve Th2 sitokinlerin oluşumunu indükleyebilen ikincil bir haberci olarak işlev görmektedir (Dormandry, 1978; Kannan ve Jain, 2000). Bunun yanı sıra, AD'deki oksidatif stres, lipitlere, proteinlere ve DNA'ya zarar vermektedir. Lipid peroksidasyonu AD patogenezinin sorumlu olabilecek endojen bir tehlike sinyali gibi davranır ve ROS'un yükselen seviyesi lipit peroksidasyonunu indükler (Ramana ve ark., 2017). Yapılan son çalışmalar lipit peroksidasyonun yangı gibi patolojik oluşumlarda potansiyel rolünü ispatlamıştır (Odabasoglu ve ark., 2006; Ramana ve ark., 2017).

Oksidatif efektör, ROS ve MDA'nın azalması göz önüne alındığında, yüksek mineralli suyla banyo yapmanın DNCB'nin indüklediği farelerde oksidatif strese karşı etkili olduğunu göstermektedir. Öte yandan, ciltte alerjenlerle alerjik reaksiyonların, antioksidan enzimler gibi antioksidan savunma sistemini etkilediği bilinmektedir. DNCB'nin indüklediği farelerin antioksidan savunma sistemi üzerindeki banyo etkisini incelemek için, hem tedavi hem de kontrol gruplarında GPx aktivitesini ölçüldüğünde anlamlı olarak artan aktivitesinin olduğu saptanmıştır (Bajgai ve ark., 2017).

Bu durum, mineral bakımından zengin kaynak suyunun GPx aktivitesinin aktivitesini arttırdığı ve bu nedenle, farelerde DNCB ile indüklenen AD benzeri iltihapta koruyucu bir rol oynadığı şeklinde açıklanmıştır. Önemli bir peroksid temizleyici enzim olarak işlev gören GPx, düşük ROS seviyelerini koruyarak, dokudaki oksidatif strese karşı koruma sağladığı bildirilmiştir (Odabasoglu ve ark., 2006). Benzer şekilde, birçok çalışma balneoterapinin çeşitli dermatitlerde güçlü antioksidan etkiye sahip olduğunu ispatlamıştır (Prandelli ve ark., 2013; Yoon ve

ark., 2014; Kim ve ark., 2015). Bunlar göz önüne alındığında kaplıca sularının endojen antioksidanların seviyesini artırarak, oksidatif etki seviyesini azaltarak alerjik AD benzeri iltihap dahil deri hastalıklarına karşı potansiyel yararlı etki oluşturduğu bildirilmiştir (Bajgai ve ark., 2017).

Yaptığımız çalışmada Çalışma öncesindeki vücut ağırlık düzeyleri elektronik tartı aracılığıyla teker teker tartılmış canlı ağırlık (C.A.) ortalama seviyeleri 29.7 g (min.25.4- max.31.5) şeklinde olduğu ölçülmüştür. Atopik dermatit oluşturulduktan sonra fareler tekrar teker teker tartılmış ve C.A. ortalama düzeyleri 29.4 g (min.25.9- max.32.1) şeklinde olduğu saptanmış ve çalışma başlangıcıyla atopik dermatit oluşturulmasının ardından C.A. ortalama seviyeleri açısından numerik olarak bir azalma söz konusu olmakla birlikte, istatistiksel açıdan anlamlı fark oluşmadığı ($p>0.05$) gözlenmiştir. Tedavi sonrası 21. günde yapılan tartımlarda KG farelerin C.A. ortalamalarının 29.0 g, ÇG farelerin C.A. ortalamaları ise 28.3 g olarak ve iki grup arasında C.A. ortalama değerleri açısından istatistiksel açıdan önemli bir fark oluşmuş olduğu ($p<0.05$) gözlenmiştir. Elde edilen bu bulgu kaplıca suyu kullanılarak yapılan sağıltımın yağ yakım düzeyini artırmaya yönelik ve bağırsaktaki yağ alım düzeyinin azaltılmasıyla yağ kaybına sebep olduğunu belirten araştırmalar (Lange ve ark., 2006) ile uyum içerisinde olduğu bulunmuştur.

Atopik dermatit oluşturulan hayvanlarda vücut sıcaklıklarının önemsiz derecede ($p>0.05$) artış gösterdiği, fakat ÇÖ verilere bakıldığında istatistiksel açıdan anlamlı ifade eden fark söz konusu olamadığı ($p>0.05$), buna karşılık solunum ve kalp frekanslarının istatistiksel olarak mühim ölçüde ($p<0.05$) artış gösterdiği gözlenmiştir. Sağıltım sürecinin bitimiyle beraber, her iki grupta da solunum ve kalp frekanslarına bakıldığında önemli ölçüde ($p<0.05$) artış gösterdiği, fakat görülen artmış düzeyin ÇG farelerde istatistiksel olarak daha mühim ($p<0.05$) olduğu saptanmıştır. Elde edilen sonuçlar, balneoterapi ile sağıltımın kalp debisinde artış, perifer damarlarda vazodilatasyon, kalp ve bunun sonucunda solunum frekansında artış göstermesine sebep olduğunu belirten araştırmacıların (Greco-Otto ve ark., 2017) ve sıcak banyo uygulamalarının sempatik sinir sistemini uyararak, kan basıncı, kalp ve solunum frekansı üzerinde artış görülmesine sebep olduğunu belirten

artaştırmacıların (Agishi, 1985; Aghishi, 1995) belirtmiş olduklarıyla uyumlu olurken, dūřuř görülmesine sebebiyet verdiğini belirten araştırmacıların (Sukenic ve ark., 1999) belirtmil olduklarıyla farklılık göstermektedir.

Yapmış olduğumuz çalışmada  hayvanların ortalamaları ile karşılaştırdığında DNBC uygulanmasını müteakiben ölçümü yapılan hematolojik parametrelerden WBC, LENF ve EOS sayılarında istatistiksel önemli ($p<0.05$) farkların olduğu gözlenmiştir. Tedavi peryoduna geçilmesi ile birlikte KG ve diğer zaman peryotlarındaki ortalamalarla karşılaştırdığında, Süreyya I kaplıca suyunun içirildiği ve Süreyya I kaplıca suyuyla her gün banyo yaptırılmış olan G farelerde WBC, LENF ve EOS seviyelerinde giderek azalma şekillendiği ve en önemli dūřuřn 21. günde şekillendiği saptanmıştır. Enflamatuar hücrelerin ve granül mast hücrelerinin AD cilt lezyonlarına aşırı infiltrasyonunu ve kandaki yüksek immünoglobulin E (IgE) seviyeleri ve lökosit sayısı AD'nin karakteristik hematolojik özellikleri arasındadır (Shirinbak ve ark., 2010). Hipertermal suların ($<40^{\circ}\text{C}$) bağışıklık sistemini baskılayan tesir göstermiş olduğu ve kanda yer alan T lenfosit düzeyinin hipertermal banyolarda mühim ölçüde dūřuř gösterdiği, hipertermal suların ACTH hormon düzeyini ve kortizol üretimini uyararak T-lenfositopeni ve eozinopeniye sebep olduğu belirtilmiştir (Lange ve ark., 2006; Sukenic ve ark., 1997). İn vitro çalışması kapsamında sülfür içeren suların T-lenfosit proliferasyonunu ve blast transformasyonunu sağlıklı bireylerde de kronik inflamatuvar hastalığı olanlarda da azalma gösterdiği belirtilmiştir (Valitutti ve ark., 1990). Bazı araştırmacılar (Yamaoka ve ark., 2004) ise hiperterminin somatotrop hormonu artırması suretiyle lkositozaya sebep olduğunu belirtmektedirler. Sülfür içeren suların CD4^+ lenfositler aracılığıyla üretilmiş olan sitokinlerin, bilhassa interlökin (IL)-2 ve interferon-gama üretimini baskılamakta olduğunu, sülfür içeren suların “memory T-cell” proliferasyon ve sitokin üretim kapasitesini azaltmakta olduğunu belirtmiştir (Ghersetich ve Lotti, 1996; Kurt, 2016). Özellikle, $\text{CD4} + \text{T}$ hücreleri alerjik enflamatuar hastalıkların gelişimi için kritik öneme sahiptir. $\text{CD4} + \text{T}$ hücre aktivasyonu sitokinlerin ve kemokinlerin salgılanmasına neden olur ve iltihaplanma ve alerjik duyarlılığa neden olur (Grewe ve ark., 1998). Ayrıca AD'nin gelişimi, mast hücrelerinin (Mabalirajan ve ark., 2009; Torii ve ark., 2010) ve T-yardımcı 2 (Th2)

bağımlı hücrelerin (Kitajima ve ark., 2009; Akitake ve ark., 2010) aktivasyonuna bağlanmıştır. Mast hücreleri, yüksek afiniteli IgE reseptörü (Fc R) ile IgE tarafından aktive edilir (Dubois ve ark., 2010; Girtsman ve ark., 2010). Bu hücreler daha sonra histamin salgılayarak cilt aşırı duyarlılık reaksiyonlarını teşvik ettikleri AD cilt lezyonlarına alınır; prostaglandin D2 (PGD2); IL-4, IL-5 ve IL-13'ü içeren AD ile ilişkili Th2 sitokinleri; ve IL-4 ve IL-6 dahil proinflamatuvar sitokinler (Ku ve ark., 2018).

Çalışmada kullandığımız Süreyya I kaplıca kaynağı su içeriği magnezyum bakımından zengin bir su kaynağıdır. Mg eksikliği pro-inflamatuvar tesir gösterip lökosit ve makrofaj aktivasyonunda ve serbest radikallerinin aşırı üretimi ile neticelenen klinik yangı sendromuna sebep olduğu belirtilmiştir (Pereira ve ark., 2014). Yapmış olduğumuz çalışma içerisinde kullanmış olduğumuz Süreyya I kaplıca suyu uygulanan ÇG farelerde KG ve yağlanma gerçekleştirilen ilk süreçlerdeki ölçüm seviyelerine bakıldığında daha azalmış seviyede MCV ve WBC ve daha artmış seviyede PLT düzeyleri sahip olunmuş, bu olgu sağaltımının sonuncu haftası içerisinde en belirgin seviye elde edildiği bildirilmiştir. Sonuç olarak, atopik dermatit gibi kronik olgularda gelişen enflamasyona karşı, vücudun homeostazı sağladığı, WBC sayısının arttığı ve ancak normal dokularda kollateral hasara neden olabileceği bildirilmiştir (Medzhitov, 2008; Cheon ve ark., 2013).

Süreyya I kaplıca kaynağı suyu içerisinde yüksek seviyede var olan magnezyum, doğal bir kalsiyum antagonisti olarak etki gösterdiğinden, enflamatuvar yanıtın moleküler temeli, görünüşe göre hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun bir modülasyonunun neticesidir. Potansiyel mekanizmalar, fagositik hücrelerin prime edilmesi, kalsiyum kanallarının açılması, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin aktivasyonu, nükleer faktör-kappaB'nin (NF-kB) aktivasyonu ve renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonunu içermektedir (Pereira ve ark., 2014). Yapmış olduğumuz çalışmada Süreyya I kaplıca kaynağı suyu kullanılarak sağaltım yapılan hayvanlarda kronik yangı olgusunun klinik olarak düzelmesi ve buna düşük WBC ve LNF düzeylerinin eşlik etmesi, bunda magnezyumun da etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

Terapötik bakış açısıyla, AD cilt bariyeri fonksiyonunun bozulması, oksidatif stres, bağışıklık sisteminin yetersizliği ve yüksek serum immünoglobulin E (IgE) seviyelerinin artması ile karakterizedir (Boguniewicz ve ark., 2010; Asher ve ark., 2006; Thomsen ve ark., 2014; Bajgai ve ark., 2017). Mevcut çalışmamızda ölçümü yapılan IgE düzeyleri ortalamalarının AD oluşumundan sonra tüm grup ve zamanlarda elde edilen ortalamalardan yüksek ($p<0.05$) saptanması, bu araştırmacıların bildirdiklerini destekler niteliktedir. Yine aynı bakış açısıyla, tedavinin 21. gününde en düşük IgE düzeylerinin ÇG hayvanlarda elde edilmesi, en önemli iyileşmenin bu grupta şekillendiğine yorumlanabilecektir. Bu bulguya düşük EOS ve WBC düzeyleri ile histopatolojik bulguların eşlik etmesi iddiamızı ispatlamaktadır.

Yaptığımız çalışmada ölçümü yapılan kan biyokimyasal parametrelerinden AST, LDH, GGT ve OCT düzeylerinin atopik dermatit oluşumunu ardından yapılmış olan ölçüm düzeylerinde çalışma öncesi verilerine göre mühim ölçüde ($p<0.05$) yükselme gösterdiği, TP, ALB ve GLU seviyelerinin ise önemli ölçüde ($p<0.05$) düşüş gösterdiği saptanmıştır. Sağaltım ardından KG ve ÇG'na bölünmesinden sonrasında aksine bir biçimde giderek artış gösteren ve istatistiksel olarak mühim ölçüde ($p<0.05$) TP, ALB ve GLU seviyelerinin artış gösterdiği, bunun aksine AST, LDH, GGT ve OCT seviyelerinin ise düşüş gösterdiği, artmış ve azalmış olan değerler bakımından gözlemlendiğinde değişimlerin ÇG farelerde KG farelere göre istatistiksel olarak hayli mühim ($p<0.05$) olduğu gözlenmiştir. En mühim değişimlerin ise çalışmanın 21. Günü içerisinde sahip olunduğu saptanmıştır. Elde ettiğimiz bulgular tedavi edilen AD olgularında bu parametrelerde düşüş gözlendiğini bildiren çalışmayla (Ceohen ve ark., 2013) uyum arz etmektedir. Nitekim, plazma AST, ALT, GGT gibi enzimler karaciğer hasarının tespitinde, önemli belirteçler olarak kabul edilmekle (Taylor ve ark., 2002; Sheu ve ark., 2013; Pereira ve ark., 2014) birlikte, deri ile ilgili toksikasyon ve irritasyonlarda da artabileceği bildirilmiştir (Draize ve ark., 1944; Yun ve ark., 2017). Fruktöz verilip deneysel şekilde metabolik sendrom oluşturulmuş olan ratlarda mineralli su verilerek metabolik sendrom oluşmasının önüne geçildiğini veya tesirlerini azaltmış olduğunu, AST, ALT, ALP, UREA, CREA seviyelerinde düşüşe sebep olduğu, TP, ALB, HDL

seviyelerinde olumlu yönde yükseliş olmasına sebep olduğu gösterilmiştir (Pereira ve ark., 2014).

Yaptığımız çalışma kapsamında kullanmış olduğumuz su içerisinde var olan borik asidin 2 katı, metasilikatın ise neredeyse 3 katı borik asit ve metil silikat içeren bir mineral içeren su ile ratlarda yapılmış olan çalışmada (Nasibullin ve ark., 2006) ratlara peros ve intravenöz verilen mineral içerikli suyun, teorikte belirtilenin aksine mühim bir toksikasyona sebep olmadığı, total bilirubin ve türevlerinde düşüşe sebep olduğu, ALT ve AST seviyelerinde düşüş şekillendirdiği, üre (peros verilen grupta bir miktar artış olmakla birlikte) ve kreatinin seviyelerinde mühim bir farklılığa sebep olmadığı, farelerin iştah düzeylerinin küçük ölçüde düştüğü, bu düşüşün de adaptasyon mekanizması geliştirmeleri neticesinde olması belirtilmiştir. Chen ve ark. (2013), zengin mineral içeren sularla sağaltımın her gün fekal lipid ve safra asidi çıkış seviyesinin yükselmesine sebep olarak, karaciğerde lipid birikim seviyesinde düşüş şekillendirdiğini bildirmişlerdir. Bu bulgulara benzeyen belirtiler Hsu ve ark., (2011) tarafınca da bildirilmiştir. Yüksek oranda mineral içeren suların karaciğerlerde lipid peroksidasyon ve buna ilişkili olarak hepatik malondialdehit (MDA) içeriğinde düşüş şekillendiği ve hepatik hasarda düşüş gözlemlendiği, içermiş olduğu boron ve Mg aracılığıyla oksidatif strese karşı antioksidan kapasinde artış olduğu belirtilmiştir. AST ve ALT seviyelerinin yükselmesiyle şekillenen karaciğer hasar endekslerinde de yüksek mineral içeren su uygulaması yapıldığında azalma gözlenmektedir (Chen ve ark., 2013; Nani ve ark., 2016)

Yapmış olduğumuz araştırmada kullanmış olduğumuz Süreyya I kaplıca suyu içeriğinin silikat bakımından hayli yüksek olduğu ve silikatlı sular sınıfı içerisinde değerlendirilmekte olduğu öncesinde de değinilmiştir. Silikat bakımından yüksek seviyedeki suların bir çok mühim özellik bulundurmasının yanında en başta gelen özelliği, bu suların Alzheimer hastalığı gibi hastalıklarda beyin içerisinde birikmiş olan aliminyumun vücuttan atımını sağlamalarıdır (Verstraeten ve ark., 2008; Birchall ve ark., 1989; Exley ve ark., 2006). 12 hafta süresinde gün içerisinde 1 litre olacak şekilde silikat bakımından yüksek seviyedeki suyun alınmasıyla Alzheimer hastalarında, beyin içerisinde birikmiş olan aliminyum düzeyinin azalmış olduğu ve

idrar aracılığıyla atılmakta olan aliminyum seviyesinde mühim oranda yükselişler şekillendiği belirtilmiştir (Davenward ve ark., 2013). Aynı zamanda multiple sklerozlu hastalarda aliminyumun nörotoksik etkisinin önüne geçmek maksadıyla silikat içeren su tüketilmesinin idrar vasıtasıyla aliminyum atılmasına sebep olarak, toksikasyonun önlenmesinde hayli mühim yarar sağlanmış olduğu belirtilmiştir (Jones ve ark., 2017; Jones, 2018).

Mevcut çalışmamızda sağaltım maksadıyla kullanmış olduğumuz Süreyya I kaplıca kaynağı suyunun CO₂'li su sınıfı içerisinde yer aldığı ve CO₂'li sular kullanılarak yapılan hidroterapinin, bütün vücut yüzeyinde veya lokal banyo esnasında, vücut ısısındaki azalma, kutanöz kan akış oranındaki bir yükseliş ve ısıl duyumdaki duyarlılık düzeyinin yükselmesi tesirlerinin olması deri hastalıklarında yarar sağlayabileceği bildirilmiştir (Pagourelis ve ark., 2011). Aslında, kaplıca suları aracılığıyla yapılan sağaltımın bu tesiri, mekanik, ısıl ve kimyasal tesirlerin en baskın olduğu etkenlerin bir birleşiminin neticesidir. Mineral madde içeriklerinin deri aracılığıyla emilmesi sonucunda sinir uçları uyarılmış olur ve periferik vazodilatasyon indüklenir, bu da kutanöz kan akışında bir artış şekillendirir ve gelişmiş mikro-sirkülasyona sebebiyet verir. Nitekim, vücut metabolizmasını hızlandırmış olup, organizasyon ve hücre sel solunum teşvik edilmesini sağlar, asitli atıkların elimine edilmesine yol açar. Periferik vazodilatasyon bir yandan da artış gösteren parasempatik ve azalma gösteren sempatik etkinliğe yol açar (Pagourelis ve ark., 2011).

Yapmış olduğumuz çalışmamızda DNBC uygulanarak oluşturulan AD olgusunda alınan doku kesitlerinin histopatolojik incelemelerinde; epitel yapıda nekroz ve lamina muscularise kadar ilerlemiş şiddetli yangı tespit edilmiştir. Kaplıca suyu ile tedavi edilen ÇG hayvanlarda tedavi sonrası AD olgusunun gittikçe iyileşme gösterdiği (Şekil 4-10), tedavi sürecinin sonuncu gününde yani 21. gün bitimindeki karşılaştırmalarda; musluk suyu kullanılarak sağaltım yapılan kontrol grubu farelerde halen AD'e bağlı şekillenen doku bozulmalarının hala devam ettiği, şiddetli yangı ile birlikte nekroz odaklarına rastlandığı (Şekil 11), buna karşılık kaplıca suyu ile tedavi edilen çalışma gurubu hayvanlarda AD olgusunun düzeldiği ve epitel dokunun

normal bir yapı gösterdiği saptanmıştır (Şekil 19,10). Elde ettiğimiz bu veriler balneoterapinin AD olgularının tedavisinde oldukça başarılı sonuçlar verdiği ve bunun da histopatolojik bulgularla kanıtlandığını bildiren çalışmalarla (Castex-Rizi ve ark., 2011; Lee ve ark., 2012; Lee ve ark., 2016) uyum göstermektedir.

Sonuç olarak; AD oluşturulan farelerde çalışmanın neticesinde sahip olduğumuz klinik, hematolojik, kan biyokimyasal değerleri ve histopatolojik kontrol sonuçlarının tamamı ele alındığında; Afyonkarahisar Bölgesi'nde bulunmakta olan Süreyya I kaplıca kaynağı suyunun AD olgusunun tedavisinde hayli başarılı neticeler oluşturduğu ortaya konulmuştur. Ülke genelimiz kaplıca kaynakları bakımından oldukça zengin durumda olmasına karşın, şimdiye değin bu kapsamda çalışma yürütülmemiştir ve yapmış olduğumuz çalışmamızın bu konuda kaynak gösterilecek orijinal bir çalışma teşkil ettiğini göstermektedir.

ÖZET

Farelerde Deneysel Yolla Oluşturulan Atopik Dermatit Üzerine Kaplıca Çamurunun İyileştirici Etkilerinin Araştırılması

Atopik dermatit (AD) kronik ve tekrarlayan, hiperimmün bozukluklar sonucu gelişen ve insidansı özellikle sanayileşmiş ülkelerde gittikçe artan bir cilt hastalığıdır. Bu çalışma, Afyokarahisar Kaplıca suyu ve çamurunun AD hastalığının tedavi edici etkinliğini ortaya koymak amacıyla yürütülmüştür. Bu amaca yönelik olarak, aynı günlük yaşta olan 40 tane Albino ırk fare kullanılmıştır. Atopik dermatit oluşturmak amacıyla farelerin tümünde sırt bölgesinde deepilsyonu sağlandıktan sonra, %2'lik 2, 4-dinitrochlorobenzene sürülmüştür. Atopik dermatit oluşturulduktan sonra, 21 günlük sağaltım süreci için, fareler eşit olarak kontrol (KG) ve çalışma grupları olacak şekilde iki grup olarak bölünmüştür. Kontrol grubu farelere her gün musluk suyu içirilmiş ve musluk suyunda banyo yaptırılmışken, çalışma grubu farelere her gün taze olarak getirilen Süreyya I Kaplıca Kaynağı suyu içirilmiş ve bu suda banyo yaptırılmıştır. Çalışma grubu farelerde, ayrıca, her banyo sonrası lezyonlu bölgelere aynı kaynaktan temin edilen kaplıca çamuru uygulaması yapılmıştır. Hayvanların tümünde çalışma öncesi, atopik dermatit oluşumu sonrası ve tedaviden sonraki 1, 7, 14 ve 21. Gün içerisinde klinik, hematolojik, kan biyokimyasal parametrelerinin ölçümleri ve lezyonlu deri bölgesinden alınan dokuların histopatolojik incelemeleri yapılmıştır. Elde edilen bulgular neticesinde; atopik dermatit oluşumu beraberinde T ortalama değerleri bakımından mühim bir fark oluşmazken ($p>0.05$), P ve R ortalama değerleri bakımından mühim farklılıkların ($p<0.05$) şekillendiği, KG ile ÇG arasında ve KG ile ÇG içindeki karşılaştırmalarda süreçleri açısından en mühim yükselme göstermelerin ÇG farelerde şekillendiği ve oluşmuş olan fark istatistiki olarak önemli seviyede ($p<0.05$) şekillendiği saptanmıştır. WBC, NOTR, MON, EOS ve MCV düzeylerinin atopik dermatit sonrasında istatistiksel olarak mühim ölçüde ($p<0.05$) artış olduğu, buna karşın RBC, HG, HCT, LENF, MCH ve MCHC seviyelerinde ise önemli ölçüde ($p<0.05$) düşüş şekillendiği görülmüştür. Tüm grupların ortalama değerleri ölçüm yapılan bütün süreçler bakımından karşılaştırıldığında ise, WBC, NOTR, MON, EOS ve MCV seviyelerde düşüşler oluşurken, RBC, HG, HCT,

LENF, MCH ve MCHC seviyelerinde artışlar olduğu saptanmış ve bu farklılık şekillendiği bütün süreçler ve iki grup arasında oluşan farklılıklara bakıldığında istatistiki olarak önemli ($p<0.05$) ölçüde şekillendiği gözlenmiştir. Ölçümü yapılan biyokimyasal parametrelerinden AST, LDH, GGT, OCT ve IgE düzeylerinin atopik dermatit oluşumunu ardından yapılmış olan ölçümlerdeki verilerde çalışma öncesine bakıldığında anlamlı ölçüde ($p<0.05$) yükselme şekillendiği, TP, ALB ve GLU seviyelerinin ise anlamlı ölçüde ($p<0.05$) azalmış olduğu saptanmıştır. Sağaltım ardından ise, ÇG hayvanlarda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde ($p<0.05$) TP, ALB ve GLU seviyelerinin artmış olduğu, artan bu değerlere karşılık AST, LDH, GGT, OCT ve IgE düzeylerinin ise azaldığı gözlenmiştir. Sağaltımın sonuncu gününde yani 21. gün bitimindeki karşılaştırmalarda; musluk suyu kullanılarak sağaltım yapılan kontrol grubu farelerde AD'e bağlı şekillenen doku bozulmalarının hala devam ettiği, şiddetli yangı ile birlikte nekroz odaklarına rastlandığı, buna karşılık kaplıca suyu ile tedavi edilen çalışma gurubu hayvanlarda AD olgusunun düzeldiği ve epitel dokunun normal bir yapı gösterdiği saptanmıştır. Sonuçlar bir bütün olarak değerlendirildiğinde; Süreyya I Kaplıca Kaynağı suyu ve çamuru kullanılarak sağaltım yapılan hayvanlarda atopik dermatit olgularının iyileştiği, bu nedenle bu su ve çamurun AD olgularının tedavisinde kullanılmasının endike olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Afyonkarahisar, atopik dermatit, balneoterapi, fare, tedavi

ABSTRACT

Investigation of Healing Effects of Thermal Spring Mud on Experimentally-Induced Atopic Dermatitis in Mice

Atopic dermatitis (AD) is a chronic and recurrent skin disease that develops as a result of hyperimmune disorders and its incidence is increasing especially in industrialized countries. This study was conducted to determine the therapeutic efficacy of Afyokarahisar thermal spring water and mud in AD. For this purpose, 40 Albino mice of the same daily age were used. In order to cause AD, all rats were treated with 2% 2,4-dinitrochlorobenzene after de-epilation in the dorsal region. After AD formation, for a 21-day treatment period, the mice were equally divided into two groups to form the control (CG) and study groups. While the CG mice were given tap water daily and bathed in tap water, the SG mice were given fresh Süreyya I Spa Spring water daily and bathed in this water. In the SG mice, after each bath, lesion areas were treated with hot spring mud from the same source. Measurements of clinical, hematological, blood biochemical parameters and histopathological examination of the lesion tissue were performed in all animals before the study, after AD formation and on days 1, 7, 14 and 21 after treatment. As a result of the findings; there was no significant difference between the mean body temperature, while significant differences were observed in the mean pulsation and respiration rates ($p < 0.05$), while the most important increases in time periods in the group and in-group comparisons were observed in SG animals. WBC, NOTR, MON, EOS and MCV levels increased significantly ($p < 0.05$) after AD formation, whereas RBC, HG, HCT, LENF, MCH and MCHC levels decreased significantly ($p < 0.05$). When the averages of both groups were compared in terms of the measurements made in all time periods, WBC, NOTR, MON, EOS and MCV levels decreased while increases in RBC, HG, HCT, LENF, MCH and MCHC levels were observed and these differences were different between all time periods and groups. It was observed that statistically significant ($p < 0.05$). AST, LDH, GGT, OCT and IgE levels of biochemical parameters were significantly increased ($p < 0.05$) and decreased significantly ($p < 0.05$) in the measurements following atopic dermatitis compared to

the pre-study period. After treatment, it was observed that TP, ALB and GLU levels increased significantly in SG animals, whereas AST, LDH, GGT, OCT and IgE levels decreased. In the comparisons at the end of the 21st day, which is the last day of treatment; in the CG animals treated with tap water, tissue deformations due to AD were still present, necrosis foci were found with severe inflammation, whereas in the SG animals treated with spa water, the AD case improved and epithelial tissue showed a normal structure. When the results are evaluated as a whole; it was concluded that AD were improved in mice treated with Süreyya I Spa Spring water and mud, and therefore, the use of this water and mud in the treatment of AD was indicated.

Keywords: Afyonkarahisar, atopic dermatitis, balneotherapy, mouse, treatment

KAYNAKLAR

- ADLER-COHEN C., CZARNOWICKI T., DREIHER J., RUZICKA T., INGBER A., HARARI M. (2012). Climatotherapy at the Dead Sea: an effective treatment modality for atopic dermatitis with significant positive impact on quality of life. *Dermatitis*.**23**:75–80.
- AGISHI Y. (1985). Endocrine and metabolic aspects of balneotherapy. *Biometeorology*, **10(29)**:89-103.
- AGISHI Y. (1995). Hot springs and the physiological functions of humans. *Asian Med J*, **38**:115-124.
- AKITAKE R., NAKASE H., TAMAOKI M., UENO S., MIKAMI S., CHIBA T. (2010). Modulation of Th1/Th2 balance by infliximab rescues postoperative occurrence of smallintestinal inflammation associated with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. **55(6)**:1781–4.
- ASHER M.I., MONTEFORT S., BJORKSTEN B., LAI C.K., STRACHAN D.P., WEILAND S.K. (2006). ISAAC phase three study. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhino conjunctivitis, and eczema in childhood. ISAAC phases one and three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. **368**:733–43.
- ASTEL A. (2016). Mineral water: types of mineral water in *Encyclopedia of Food and Health*, pp. 763–766, Elsevier, Amsterdam, Netherlands.
- BACCIOTTINI L., TANINI A., FALCHETTI A. (2004). “Calcium bioavailability from a calcium-rich mineral water, with some observations on method,” *Journal of Clinical Gastroenterology*, **38(9)**: 761–766.
- BACLE I., MEGES S., LAUZE C., MACLEOD P., DUPUY P. Sensory analysis of four medical spa spring watercontaining various mineral concentrations. *Int J Dermatol*. 1999;**38**:784–6.

- BAJGAI J., FADRIQUELA A., ARA J., BEGUM R., AHMET M. F., KIM C. S., LEE K. J. (2017). Balneotherapeutic effects of high mineral spring water on the atopic dermatitis-like inflammation in hairless mice via immunomodulation and redox balance. *BMC complementary and alternative medicine*, **17(1)**: 481-489.
- BIEBER T. (2008). Atopic dermatitis. *N Engl J Med*, **358**:1483-94.
- BIRCHALL J. D., EXLEY C., CHAPPELL J. S., PHILLIPS M. J. (1989). Acute toxicity of aluminum to fish eliminated in silicon-rich acid waters. *Nature*, **338(6211)**: 146-148.
- BOGUNIEWICZ M., LEUNG D.Y. Recent insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:4–13.
- BOGUNIEWICZ M., LEUNG D.Y.M. (2011). Recent insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications. *J Allergy Clin Immunol*. **125(1)**:4–13.
- BOGUNIEWICZ M., SCHMID-GRENDELMEIER P., LEUNG D.Y. (2006). Atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. **118**:40–3.
- BREUER K., HERATI ZADEH A., WULF A. (2004). Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. **34**:817-24.
- BROUGH HA, LIU AH, SICHERER S. (2015). Atopic dermatitis increases the effect of exposure to peanut antigen in dust on peanut sensitization and likely peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. **135**:164-70.
- BUDDENKOTTE J, STEINHOF M. (2010). Pathophysiology and therapy of pruritus in allergic and atopic diseases. *Allergy*. **65**:805-21.
- CASTEX-RIZZI N., CHARVERON M., MERAL-KIENY C. (2011). Inhibition of TNF-alpha induced-adhesion molecules by Avène Thermal Spring Water in human endothelial cells. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. **25(1)**:6–11.

- CHEN I.S., CHANG Y.Y., HSU C.L. (2013). Alleviative effects of deep-seawater drinking water on hepatic lipid accumulation and oxidation induced by a high-fat diet. *Journal of the Chinese Medical Association*, **76 (2)**: 95–101.
- CHEON C., PARK S., PARK J.S., OH S.M., JANG S., GO H.Y., JANG B.H., SHIN Y.C., KO S.G. (2013). KM110329 in adult patients with atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial--study protocol. *BMC Complement Altern Med*. **13**:335-341.
- COUZY F., KASTENMAYER P., VIGO M., CLOUGH J., MUNOZ-BOX R., BARCLAY, D. V. (1995). Calcium bioavailability from a calcium- and sulfate-rich mineral water, compared with milk, in young adult women, *The American Journal of Clinical Nutrition*, **62(6)**: 1239-1244.
- COZZI F., LAZZARIN P., TODESCO S., CIMA L. (1995). Hypothalamic pituitary adrenal axis dysregulation in healthy subjects undergoing mud-bath application. *Arthritis Rheum*. **38**: 724–725.
- ÇALIŞKAN, D. (2019). Afyonkarahisar bölgesi kaplıca sularının farelerde deneysel oluşturulan diabetes mellitus üzerine tedavi edici etkilerinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Afyon Kocatepe Üniversitesi, Afyonkarahisar.
- ÇEVİKBAŞ F., WANG X., AKIYAMA T., et al: A sensory neuron-expressed IL-31 receptor mediates T helper cell-dependent itch: Involvement of TRPV1 and TRPA1. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:448-60.
- DARABI K., HOSTETLER S.G., BECHTEL M.A., ZIRWAS M. (2009). The role of *Malassezia* in atopic dermatitis affecting the head and neck of adults. *J Am Acad Dermatol*.**60**:125-36.
- DAVENWARD S., BENTHAM P., WRIGHT J., CROME P, JOB D., POLWART A., EXLEY C. (2013). Silicon-rich mineral water as a non-invasive test of the 'aluminum hypothesis' in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, **33(2)**: 423-30.

- DAY M.J., CORATO A., SHAW S.E. (1996). Subclass profile of allergen-specific IgG antibodies in atopic dogs. *Res Vet Sci*, **61**: 136–142.
- DENDA M., KATAGIRIC C., HİRO T., MARUYAMA N., TAKAHASHI M. (1999). Some magnesium salts and the mixture of magnesium and calcium salts accelerate skin barrier recovery. *Arch Dermatol Res*. **291**:560–3.
- DORMANDRY TL. (1978). Free radical oxidation and antioxidants. *Lancet*. **311**:647–50.
- DRAIZE J.H.W.G., CALVERY H.O. (1944). Methods for the study of irritation and toxicity of substances applied topically to the skin and mucous membranes. *J Pharmacol Exp Ther*. **82**:377–90.
- DUBOIS A., DERUYTTER N., ADAMS B., KANDA A., DELBAUVE S., FLEURY S., TORRES D., FRANCOIS A., PETEİN M., GOLDMAN M. (2010). Regulation of Th2 responses and allergic inflammation through bystander activation of CD8+ T lymphocytes in early life. *J Immunol*. **185**(2):884–91.
- EICHENFIELD L.F., TOM W.L., CHAMLIN S.L. (2014). Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. **70**:338-51.
- ELİTOK B. (2011). Kaplıcaların Mineral Mucizesi. Hancıoğlu Ofset, Afyonkarahisar.
- ERTAM I., SU Ö., ALPER S., SARICIOĞLU, H., KARADAĞ AS., DEMİRSOY EO., BORLU M. (2018). Türkiye atopik dermatit tanı ve tedavi kılavuzu-2018. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereology*. **52**:6-23
- EXLEY C., KORCHAZHKINA O., JOB D., STREKOPYTOV S., POLWART A., CROME P. (2006). Non-invasive therapy to reduce the body burden of aluminium in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimers Disease*, **10**(1): 17-24.

- EYERICH S., EYERICH K., PENNINO D. (2009). Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling. *J Clin Invest.* **119**:3573-85.
- FARINA S., GISONDI P., ZANONI M., PACE M., RIZZOLI L., BALDO E., GIROLOMONI P. (2011). Balneotherapy for atopic dermatitis in children at Comano spa in Trentino, Italy. *J. Dermatolog Treat.* **22(6)**:366-71.
- GAMBICHLER T., KÜSTER W., KREUTER A., ALTMAYER P., HOFFMANN K. (2000). Balneophototherapy—combined treatment of psoriasis vulgaris and atopic dermatitis with salt water baths and artificial ultraviolet radiation. *J Euro Acad Derma Venereo.* **14**:425–8.
- GERBER N., SCHEEDER M. R. L., WENK C. (2009). The influence of cooking and fat trimming on the actual nutrient intake from meat. *Meat Science*, **81(1)**: 148–154.
- GRECO-OTTO P., BOND S., SIDES R., KWONG G.P.S., BAYLY W., LEGUILLETTE, R. (2017). Workload of horses on a water treadmill :effect of speed and water height on oxygen consumption and cardiorespiratory parameters. *BMC Veterinary Research*, **13**: 360-369.
- GREWE M., BRUIJNZEEL-KOOMEN C.A., SCHOPF E., THEPEN T., LANGEVELD-WILDSCHUT A.G., RUŽICKA T., KRUTMANN J. (1998). A role for Th1 and Th2 cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis. *Immunol Today.* **19(8)**:359–61.
- GIRTSMAN T., JAFFAR Z., FERRINI M., SHAW P., ROBERTS K. (2010). Natural Foxp3(+) regulatory T cells inhibit Th2 polarization but are biased toward suppression of Th17-driven lung inflammation. *J Leukoc Biol.* **88(3)**:537–46.
- GUTENBRUNNER C., BENDER T., CANTISTA P., KARAGULLE Z. (2010). A proposal for a worldwide definition of health resort medicine, balneology, medical hydrology and climatology. *Int J Biometeorol*, **54(5)**: 495-507.

- GVOZDJAKOVA A., KUCHARSKA J., SYKORA L., SINGH R. B. (2014). Balneotherapy and coenzyme Q10 in clinical and experimental medicine. *Front Biosci Schol Ed*, **6**:29-38.
- HALLIWELL R.E.W., DE BOER D.J. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis III: the role of antibodies in canine atopic dermatitis. *Vet Immunol Immunop*, **81**: 159-167.
- HOSSEINI H., MAHMOUDZADEH M., REZAEI M. (2014). Effect of different cooking methods on minerals, vitamins and nutritional quality indices of kutum roach (*Rutilus frisii kutum*). *Food Chemistry*, **148**: 86–91.
- HSU C. L., CHANG Y. Y., CHIU C. H., YANG K. T., WANG Y., FU S. G., CHEN, Y. C. (2011). Cardiovascular protection of deep-seawater drinking water in high-fat/cholesterol fed hamsters. *Food Chem*, **127**: 1146–1152.
- HWANG H. S., KIM S. H., YOO Y. G. (2009). Inhibitory effect of deep-sea water on differentiation of 3T3-L1 adipocytes. *Marine Biotechnology*, **11**(2): 161–168.
- HWANG J.S., KIM J.U., YU Y.B., I.M., S.H. (2013). Modulation of experimental atopic dermatitis by topical application of Gami-Cheongyeul-Sodok-Eum. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **13**:312-322.
- INOUNE T., INOUNE S., KUBATA K. (1999). Bacterial activity of manganese and iodide ions against staphylococcus aureus: a possible treatment for acute atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. **79**:360–2.
- JONES K., LINHART C., HAWKINS C., EXLEY C. (2017). Urinary Excretion of Aluminium and Silicon in Secondary Progressive Multiple Sclerosis *EBioMedicine*, **26**: 60-67.
- KANNAN K, JAIN SK. (2000). Oxidative stress and apoptosis. *Pathophysiology*. **7**:153–63.

- KARAGULLE M., KARAGULLE M. Z. (2000). Balneotherapy And Spa Therapy In Elderly. *Turkish Journal of Geriatrics*, **3(3)**: 119-124
- KARAGULLE O., KLECZKA T., VIDAL C. (2006). Magnesium absorption from mineral waters of different magnesium content in healthy subjects,” *Forschende Komplementarmedizin*, **13(1)**: 9-14.
- KASNAKOVA P., MIHAYLOVAL A., PETLESHKOVA P., TRAYKOVA N., TORNYOVA B. (2019). Purposeful physical activity-Basic strategy for the prophylaxis and treatment of diabetes and diabetic polyneuropathy. *Biomedical Research*, **30(2)**: 346-350.
- KATAYAMA I., KOHNO Y., AKIYAMA K. (2014). Japanese Guideline for Atopic Dermatitis 2014. *Allergol Int.* **63**:377-98.
- KATAYAMA I., AIHARA M., OHYA Y. (2017). Japanese guidelines for atopic dermatitis 2017. *Allergol Int.* **66**:230-47.
- KATSUDA S.I., YASUKAWA T., NAKAGAWA K. (2008). Deep-sea water improves cardiovascular hemodynamics in kurosawa and kusanagi-hypercholesterolemic (KHC) rabbits. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **31(1)**: 38–44.
- KEZIC S., O'REGAN G.M., LUTTER R. (2012). Filaggrin loss-of-function mutations are associated with enhanced expression of IL-1 cytokines in the stratum corneum of patients with atopic dermatitis and in a murine model of filaggrin deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* **129**:1031-9.
- KIM CG, KANG M, LEE YH, MIN WG, KIM YH, KANG SJ. (2015). Bathing effects of various seawaters on allergic (atopic) dermatitis-like skin lesions induced by 2,4-dinitrochlorobenzene in hairless mice. *Evid Based Complement Altern Med.* 2015:179185.
- KIM S.R., CHOI H.S., SEO H.S., CHOI Y.K., SHIN Y.C., KO S.G. Topical application of herbal mixture extract inhibits ovalbumin-or 2,4 dinitrochlorobenzeneinduced atopic dermatitis. *Evid-Based Complementary Alter Med.* 2012:545497.

- KIŞLALIOĞLU, İ. (2019). Farelerde deneysel yolla oluşturulan karaciğer yağlanması üzerine afyon yöresi kaplıca sularının etkilerinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Afyon Kocatepe Üniversitesi, Afyonkarahisar.
- KITAJIMA M., IWAMURA C., MIKI-HOSOKAWA T., SHINODA K., ENDO Y., WATANABE Y., SHINNAKASU R., HOSOKAWA H., HASHIMOTO K., MOTOHASHIS. (2009). Enhanced Th2 cell differentiation and allergen-induced airway inflammation in Zfp35-deficient mice. *J Immunol.* **183(8):**5388–96.
- KUPPER T.S., FUHLBRIGGE R.C. (2004). Immune surveillance in the skin: mechanisms and clinical consequences. *Nat Rev Immunol.* **4(3):**211–222.
- KURT E. E. (2016). Balneotherapy in Chronic Inflammatory Rheumatic Diseases: Review *J PMR Sci*, **19(3):** 167-173.
- KU J. M., HONG S. H., KIM S. R., CHOI H. S., KIM H. I., KIM D. U., KO S. G. (2018). The prevention of 2,4-dinitrochlorobenzene-induced inflammation in atopic dermatitis-like skin lesions in BALB/c mice by Jawoongo. *BMC complementary and alternative medicine*, **18(1):** 215-221.
- LANGE U., MULLER-LADNER U., SCHMIDT K. L. (2006). Balneotherapy in rheumatic diseases--an overview of novel and known aspects. *Rheumatol Int*, **26(6):** 497-9.
- LEE H.P., CHOI Y.J., CHO K.A., WOO S.Y., YUN S.T., LEE J.T. (2012). Effect of spa spring water on cytokine expression in human keratinocyte HaCaT cells and on differentiation of CD4(+) T cells. *Ann Dermatol.* **24:**324–336.
- LEE Y.B., KIM S.J., PARK S.M., LEE K.H., HAN H.J., YU D.S., WOO S.Y., YUN S.T., HAMM S.Y., KIM H.J., KIM J.W. (2016). Immunomodulatory Effects of Deokgu Thermomineral Water Balneotherapy on Oxazolone-Induced Atopic Dermatitis Murine Model. *Ann Dermatol.* **28(2):**192-8.

- LEUNG, D.Y.M. (1995). Atopic dermatitis: The skin as a window into the pathogenesis of chronic allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* **96(3)**:302–319.
- LEUNG, D.Y.M., JAIN, N., LEO, H.L. (2003). New concepts in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Curr Opin Immunol.* **15(6)**:634–638.
- LOTTI T., GHERSETICH I. (1995). Le basi della dermocosmetologia termale. In: Caputo R, Monti M, eds. *Manuale di Dermocosmetologia*. Milan: Raffaello Cortina, pp.751–762.
- MABALIRAJAN U., AGRAWAL A., GHOSH B. (2009). Comment on "Ym1/2 promotes Th2 cytokine expression by inhibiting 12/15(S)-lipoxygenase: identification of a novel pathway for regulating allergic inflammation". *J Immunol.* **183(10)**:6039-47.
- MATZ H., ORION E., WOLF R. (2003). Balneotherapy in dermatology. *Dermatologic Therapy.* **16**: 132–140.
- MEDZHITOV R. (2008). Origin and physiological roles of inflammation. *Nature,* **454(7203)**:428-35.
- NANI N., MAJID F. A. A., JAAFAR A. B., MAHDZIR A., MUSA M. N. (2016). Potential Health Benefits of Deep Sea Water: A Review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, Article ID 6520475, 18 pages.
- NASIBULLIN B. A., GUSHCHA S. G. (2006). Modern ideas about the biological role of silicon in organism of humans and animals, *Medical Rehabilitation, Balneology, Physiotherapy,* **1(45)**: 29-32.
- NASERMODELI A., KAGAMIMORI S. (2005). Balneotherapy in medicine: a review. *Environ Health Prev Med.* **10**:171–9.
- NOVAK N. (2012). An update on the role of human dendritic cells in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* **129**:879-86.

- ODABASOGLU F., ÇAKİR A., SULEYMAN H., ASLAN A., BAYİR Y., HALİCİ M. (2006). Gastroprotective and antioxidant effects of usnic acid on indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *J Ethnopharmacol.* **103**:59–65.
- OLAH M., KONCZ A., FEHER J., KALMANCZHEY J., OLAH C., BALOGH S., NAGY G., BENDER T. (2010). The effect of balneotherapy on C-reactive protein, serum cholesterol, triglyceride, total antioxidant status and HSP-60 levels. *Int J Biometeorol*, **54**(3): 249-54
- ÖNCEL S. (2011). Günümüzde osteoartrit korunma ve tedavisinde kaplıcanın yeri. *turkish journal of geriatrics*, **14**: 111-117.
- PAGOURELIAS E.D., ZOROU P.G., TSALIGOPOULOS M., ATHYROS V.G., KARAGIANNIS A., EFTHIMIADIS G.K. (2011). Carbon dioxide balneotherapy and cardiovascular disease. *Int J Biometeorol*, **55**(5): 657-63
- PEREIRA C. D., SEVERO M., ARAÚJO J. R., GUIMARÃES J. T., PESTANA D., SANTOS A., FERREIRA R., ASCENSÃO A., MAGALHÃES J., AZEVEDO I, MONTEIRO R., MARTINS M. J. (2014). Relevance of a hypersaline sodium-rich naturally sparkling mineral water to the protection against Metabolic Syndrome induction in fructose-fed Sprague-Dawley rats: a biochemical, metabolic and redox approach. *Int J Endocrinol*, **2014**: 384583.
- PETRACCIA L., LIBERATI G., MASCIULLO S. G., GRASSI M., FRAIOLI A. (2006). Water, mineral waters and health. *Clinical Nutrition*, **25**(3): 377-385.
- PRANDELLI C., PAROLA C., BUZZA L., DELBARBA A., MARZIANO M., SALVI V. et al. Sulphurous thermal water increases the release of the anti-inflammatory cytokine IL-10 and modulates antioxidant enzyme activity. *Inter J Immunopathol Pharmacol.* 2013;26:633–6.
- RAMANA K.V., SRIVASTAVA S., SINGHAL S.S. (2017). Lipid peroxidation products in human health and disease. *Oxidative Med Cell Longev.* 2017:162414.

- RICCI G., BENDANDI B., PAGLIARA L. (2006). Atopic dermatitis in Italian children: evaluation of its economic impact. *J Pediatr Health Care* **20**:311–15.
- RODRIGUES L., EKUNDI V.E., FLORENZAO J., CERQUEIRA A.R., SOARES A.G., SCHMIDT T.P. (2017). Protective effects of exogenous and endogenous hydrogen sulfide in mast cell-mediated pruritus and cutaneous acute inflammation in mice. *Pharma Res.* **115**:255–66.
- RYLANDER R. (2008). Drinking water constituents and disease,” *Journal of Nutrition*, **138**(2): 423-425.
- SCHUTTELAAR M. L. A., VERMEULEN K. M., COENRAADS P. J. (2011). Costs and cost-effectiveness analysis of treatment in children with eczema by nurse practitioner vs. dermatologist: results of a randomized,controlled trial and a review of international costs. *B J Dermatol.* **165**(3): 600-611.
- SHANI, J., TUR, E., WALD E. (1993). Computerized morphometry of psoriatic keratinocytes after bathing in the Dead Sea bath solutions. *J Dermatol Treat.* **4**: 195–198.
- SHEU M.J., CHOU P.Y., LIN W.H., PAN C.H., CHIEN Y.C., CHUNG Y.L., LIU F.C., WU C.H. (2013). Deep Sea Water Modulates Blood Pressure and Exhibits Hypolipidemic Effects via the AMPK-ACC Pathway: An in Vivo Study *Mar Drugs*, **11**: 2183-2202.
- SHIRINBAK S., TAHER Y.A., MAAZI H., GRAS R., VAN ESCH B.C., HENRICKS P.A., SAMSON J.N., VERBEEK J.S., LAMBRECHT B.N., VAN OOSTERHOUT A.J. (2010). Suppression of Th2-driven airway inflammation by allergen immunotherapy is independent of B cell and Ig responses in mice. *J Immunol.* **185**(7):3857–65.

- SIDBURY R., TOM W.L., BERGMAN J.N. (2014). Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 4. Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches. *J Am Acad Dermatol.* **71**:1218-33.
- SUAREZ-FARÍNAZ M., TINTLE S.J., SHEMER A. (2011). Nonlesional atopic dermatitis skin is characterized by broad terminal differentiation defects and variable immune abnormalities. *J Allergy Clin Immunol.* **127**:954-64.
- SUCKOW M. A., DANNEMAN P., BRAYTON C. (2001). *The laboratory mouse.* CRC Press LLC, USA.
- SUKENIK S., ABU-SHAKRA M., FLUSSER D. (1997). Balneotherapy in autoimmune diseases. *Isr J Med Sci,* **33(4)**: 258-61
- SUKENIK S., BUSKILA D., NEUMANN L., KLEINER B.A., ZIMLICHMAN S., HOROWITZ J. (1990). Sulphur bath and mud pack treatment for rheumatoid arthritis at the Dead Sea area. *Ann Rheum Dis.* **49**:99–102.
- TAYLOR G.S., PATEL V., SPENCER S., FLUCK R.J., MCINTYRE C.W. (2002). Long-term use of 1.1% amino acid dialysis solution in hypoalbuminemic continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Clin Nephrol,* **58(6)**: 445- 50.
- THOMSEN S.F. (2014). Atopic dermatitis: natural history, diagnosis, and treatment. *ISRN Allergy.* 2014:354250.
- TORII M., WANG L., MA N., SAITO K., HORI T., SATO-UESHIMA M., KOYAMA Y., NISHIKAWA H., KATAYAMA N., MIZOGUCHI A., (2010). Thioredoxin suppresses airway inflammation independently of systemic Th1/Th2 immune modulation. *Eur J Immunol.* **40(3)**:787–96.
- TSUCHIYA Y., WATANABE A., FUJISAWA N. (2004). Effects of desalted deep seawater on hematologic and blood chemical values in mice. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine,* **203(3)**: 175-182.

- TUROVA E.A., TENIAEVA E.A., GOLOVACH A.V. (1999). The physio-and balneotherapy of diabetes mellitus. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult*, **(6)**: 43-8.
- USTYOL A., KARAARSLAN E., BEKPINAR F., NERGIS, E. (2017). Effects of Balneotherapy on Serum Levels of Shingosine-1-Phosphate in Patients With Osteoarthritis. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, **23(6)**:10-14.
- VAHT M., BIRKENFELDT R., UBNER M. (2008). An evaluation of the effect of differing lengths of spa therapy upon patients with osteoarthritis (OA). *Complement Ther Clin Pract*, **14(1)**:60-4.
- VAN DER AA, N. G. F. M. (2003). Classification of mineral water types and comparison with drinking water standards. *Environmental Geology*, **44**: 554-563.
- VALITUTTI S., COSTELLINO F., MUSIANI P. (1990). Effect of sulphurous “thermal water” on Tlymphocytes proliferative response. *Ann Allergy*. **65**:463–8.
- VERSTRAETEN S. V., AIMO L., OTEIZA P. I. (2008). Aluminium and lead: molecular mechanisms of brain toxicity. *Archives of Toxicology*, **82(11)**: 789-802.
- YUN Y., KO Y., AHN J.H., JANG B.H., KIM K., KO S.G., CHOI I. (2017). Topical application of Jaungo in atopic dermatitis patients: study protocol for a randomized, controlled trial. *Trials*. **18(1)**:176-184.
- WEIDINGER S., NOVAK N. (2016). Atopic dermatitis. *Lancet*. **387**:1109-22.
- WIEDOW O., WIESE F., STREIT V., KALM C., CHRISTOPHERS E. (1992). Lesional elastase activity in psoriasis, contact dermatitis, and atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. **99**: 306–309.
- WILLIAMS H., STEWART A., VON MUTIUS E., COOKSON W., ANDERSON H.R. (2008). International Study of Asthma and Allergies in Childhood

(ISAAC Phase One and Three Study Groups: Is eczema really on the increase worldwide J Allergy Clin Immunol. **121**:947-54.

YAMAOKA K., MITSUNOBU F., HANAMOTO K., SHIBUYA K., MORI S., TANIZAKI Y. (2004). Biochemical comparison between radon effects and thermal effects on humans in radon hot spring therapy. J Radiat Res, **45(1)**: 83-8.

YOON Y.S., SAJO M.E., IGNACIO R.M., KIM S.K., KIM C.S., LEE K.J. (2014). Positive effects of hydrogen water on 2, 4-dinitrochlorobenzene-induced atopic dermatitis in NC/Nga mice. Biol Pharm Bull. **37**:1480–5.

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

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

ÖZGEÇMİŞ

Veteriner Hekim Sinem ODABAŞI 1992'de İzmir'de doğdu. İlkokul, ortaokul ve lise eğitim sürecini İzmir ilinde tamamladı. 2010 yılında Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakóltesi Lisans Programı'nda eğitimine başladı ve 2015 yılında mezun oldu. 2017 yılında Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans eğitimine başladı.

2016 yılının Ocak ayından itibaren İzmir iline bağlı Bornova ilçesinde Apex Veteriner Kliniğinde Veteriner Hekim olarak çalışmaktadır. Evlidir.