

T.C
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

RESVERATROL'ÜN RATLARDA ASETİK ASİT İLE OLUŞTURULMUŞ
DENEYSEL KOLİT ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. ALİ ÇETİNKAYA

DR.BETÜL BAKAR
UZMANLIK TEZİ

KAHRAMANMARAŞ-2013

TEŞEKKÜR

Hekimlik mesleğinin öğrenilmesinde ara kademelerden biri olan asistanlık eğitiminin sonuna gelmiş bulunuyorum. Mesleğimin ayrıntılarını öğrenmek ve hastalarımaya zarar vermeden faydalı olmak için önümde aşmam gereken birçok engel olduğunun farkında olarak;

Uzmanlık eğitimi boyunca ilimlerinden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanlarında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocalarım Prof.Dr. Bülent KANTARÇEKEN, Prof.Dr. Ekrem DOĞAN, Prof.Dr. Mehmet SAYARLIOĞLU, Prof.Dr. Hayriye SAYARLIOĞLU, Prof.Dr. Mehmet Akif BÜYÜKBEŐE, Doç.Dr. Ali ÇETİNKAYA, Doç.Dr. Mesut ÖZKAYA, Doç.Dr. Kamile GÜL, Yrd.Doç.Dr. Ozan BALAKAN, Uzm.Dr. Fahriye Tuğba KÖŐ'e

Diğer branő rotasyon eğitiminde bana yardımcı olan hocalarıma ve ekiplerindeki herkese; birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarıma, klinik-poliklinik hemőire ve çalışanlarına,

Bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan aileme ve dostlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Betül BAKAR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	
İÇİNDEKİLER.....	I
TABLO LİSTESİ	V
ŞEKİL LİSTESİ	VI
KISALTMA LİSTESİ	VII
ÖZET	VIII
SUMMARY	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. İnflamatuar Barsak Hastalığı Tanımı	2
2.2. Epidemiyoloji	2
2.3. Risk Faktörleri	3
2.3.1. Etnik ve Irksal Faktörler	3
2.3.2. Yaş ve Cinsiyet.....	4
2.3.3. Genetik Faktörler.....	4
2.3.4. Sigara	4
2.3.5. Diyet	4
2.3.6. İlaçlar	4
2.3.7. Psikososyal Faktörler.....	5
2.3.8. Apendektomi	5
2.3.9. Enfeksiyonlar ve İntestinal Mikroflora.....	5
2.4. Patogenez.....	5
2.4.1. Mukozal İmmun Yanıt.....	5
2.4.2. Epitelyal Bariyer.....	5
2.4.3. Doğal İmmun Yanıt	6
2.4.4. Edinsel İmmun Yanıt	7
2.4.5. Oksidan Moleküller ve Kolit Patogenezindeki Rollerini:	8
2.4.5.1. Süperoksit Radikali (O ₂ ⁻).....	8
2.4.5.2. Hidrojen Peroksit (H ₂ O ₂)	8

2.4.5.3. Hidroksil Radikali (OH)	9
2.4.5.4. Lipid Peroksidasyonu	9
2.4.6. Antioksidan Enzimler	9
2.4.6.1. Süperoksid Dismutaz (SOD)	10
2.4.6.2. Katalaz	10
2.4.6.3. Glutasyon Peroksidaz (GPx)	10
2.4.6.4. Myeloperoksidaz (MPO)	10
2.5. İnflamatuvar Barsak Hastalığının Tedavisinde Antioksidan Tedavinin Yeri	11
2.6. Sitokinler ve Tıpta Kullanımları	12
2.6.1. TNF-alfa	12
2.6.2. İnterlökin-1(IL-1)	13
2.7. Ülseratif Kolitin Kliniği	14
2.7.1. Ülseratif Kolitin Klinik Tipleri	14
2.7.2. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi	15
2.7.3. Ülseratif Kolit Tanı Ve Ayırıcı Tanısı	17
2.7.4. Klinik Tanı	18
2.7.4.1. Semptomlar	18
2.7.4.1.1. Kanlı Dışkılama	18
2.7.4.1.2. İshal	19
2.7.4.1.3. Karın Ağrısı	19
2.7.4.1.4. Ateş	19
2.7.4.1.5. Kilo Kaybı	19
2.7.4.1.6. Halsizlik ve Anemi	19
2.7.4.1.7. Karaciğer ve Biliyer Bulgular	19
2.7.4.1.8. Ekstraintestinal Tutulum	20
2.7.4.2. Fizik Bulgular	20
2.7.4.3. Ülseratif Kolit'de Tanı Yöntemleri	20
2.7.4.3.1. Gaita tetkiki	20
2.7.4.3.2. Periferel Kan Tetkiki	21

2.7.4.4. Ayırıcı Tanı.....	21
2.8. Ülseratif Kolinin Lokal(Kolonik) Komplikasyonları	23
2.8.1. Perforasyon	23
2.8.2. Striktür	23
2.8.3. Toksik Megakolon.....	23
2.8.4. Masif Kanama	24
2.8.5. Malignite Gelişimi.....	24
2.8.6. Primer Sklerozan Kolanjit	24
2.8.7. Ailede Kolorektal Kanser Bulunması.....	24
2.9. Tedavi.....	25
2.9.1. Proktit	25
2.9.2. Sol Tip Kolit.....	25
2.9.3. Ekstensif Kolit Ve Pankolit	26
2.9.4. Ciddi Veya Fulminan Kolit.....	26
2.10. Cerrahi.....	27
2.11. Resveretrol.....	27
2.11.1. Trans-Resveratrol'ün Kimyası	27
2.11.2. Trans-Resveratrol'ün Kaynakları	27
2.11.3. Resveratrolün Önceki Çalışmalarda Gösterilmiş Etkileri.....	28
3. MATERYAL VE METOD.....	29
3.1. Deney Hayvanları	29
3.2. Deney Grupları ve Tedavi Protokolü	29
3.3. Kalın Barsak Hasarının Değerlendirilmesi.....	30
3.3.1. Mikroskopik Analiz	30
3.4. Biyokimyasal Değerlendirme	31
3.5. İstatiksel Analiz	31

4. BULGULAR	32
4.1. Doku Total Oksidan Status düzeyleri	32
4.2. Doku total antioksidan status düzeyleri	33
4.3. Doku Thiol düzeyleri	33
4.4. Doku IL-1 düzeyleri.....	34
4.5. Doku IL-6 düzeyleri.....	34
4.6. Doku TNF-alfa düzeyleri	35
4.7. Makroskopik bulgular	36
4.8. Histopatolojik Bulgular	36
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇLAR	41
7. KAYNAKLAR.....	42

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: ÜK ve CH'nın prevalans oranları

Tablo 2: Ülseratif kolitte Truelove-Witts kriterleri

Tablo 3: Ülseratif kolit hastalık aktivite indeksi

Tablo 4: Hastalık aktivitesinin endoskopik ve histolojik değerlendirmesi

Tablo 5: Ülseratif koliti taklit eden hastalıklar

Tablo 6: Kolon spesmenlerinin makroskopik görünümüne göre skorlanması

Tablo 7: Kalın barsak mukozasındaki mikroskopik bulguların skorlanması

Tablo 8: Grupların makroskopik ve histolojik hasar skoru ortalamaları

ŒEKİL LİSTESİ

Œekil-1: Oral resveratrol ve intraperitoneal resveratrol tedavisinin kalın barsak TOS düzeyleri üzerine etkileri

Œekil-2: Oral resveratrol ve intraperitoneal resveratrol tedavisinin kalın barsak TAC düzeyleri üzerine etkileri

Œekil-3: Oral resveratrol ve intraperitoneal resveratrol tedavisinin kalın barsak TİOL düzeyleri üzerine etkileri

Œekil 4: Oral resveratrol ve intraperitoneal resveratrol tedavisinin kalın barsak IL-1düzeyleri üzerine etkileri

Œekil 5: Oral resveratrol ve intraperitoneal resveratrol tedavisinin kalın barsak IL-6 düzeyleri üzerine etkileri

Œekil 6: Oral resveratrol ve intraperitoneal resveratrol tedavisinin kalın barsak TNF alfa düzeyleri üzerine etkileri

KISALTMALAR

AA: Asetik Asit

ANCA: Antinükleer Sitoplazmik Antikor

ASCA: Anti Saccharomyces Cerevisiae Antikor

AZA: Azatiopürin

CH: Crohn Hastalığı

GPx: Glutatyon Peroksidaz

H₂O₂: Hidrojen Peroksit

Ig: İmmunglobulin

IL-1: İnterlökin-1

IL-6: İnterlökin-6

İBH: İnflamatuvar barsak hastalığı

IFN: İnterferon

O₂⁻: Süperoksid radikali

OH: Hidroksil radikali

6-MP: Merkaptopürin

MPO: Myeloperoksidaz

SOD: Süperoksid Dismutaz

TNF- α : Tümör Nekroz Faktör Alfa

ÜK: Ülseratif kolit

ÖZET

RESVERATROL'ÜN RATLARDA ASETİK ASİT İLE OLUŞTURULMUŞ DENEYSEL KOLİT ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

Giriş ve Amaç: Ülseratif kolit kronik, tekrarlayan inflamatuvar bir barsak hastalığıdır. Etyolojisi net olarak açıklanamasa da, genetik, çevresel ve immünolojik faktörler sorumlu tutulmuştur. Son zamanlarda ise ülseratif kolit modellerinde oksidatif stresin arttığı ve antioksidan aktivitenin azaldığı histopatoloji ile gösterilmiştir. Resveratrol, antioksidan ve antiinflamatuvar etkili bir maddedir. Bu çalışmada resveratrolün, ratlarda asetik asit ile oluşturulmuş deneysel kolit modelinde olası yararlı etkilerini araştırmak amaçlandı.

Materyal ve Metod: Bu çalışmada 37 adet erkek Wistar-Albino rat kullanılması planlandı. Ratlar, 24 saat aç bırakıldıktan sonra I. grup (kontrol grubu) ratlara çalışma boyunca (4 gün) intraperitoneal 1 ml saline uygulandı. II. grup (kolit grubu) ratlara 2 ml %4'lük asetik asit intrarektal verilip kolit oluşumu tetiklendi. III. grup (kolit + intragastrik resveratrol grubu) ratlara kateterizasyonla 2 ml %4'lük asetik asit intrarektal verilip kolit oluşumu tetiklendi. Kolit tetiklenmeden 1 saat önce ve 3 gün boyunca günde bir kez 30 mg/kg intragastrik resveratrol verildi. IV. grup (kolit + intraperitoneal resveratrol grubu) ratlara kateterizasyonla 2ml %4'lük asetik asit intrarektal verilip kolit oluşumu tetiklendi. Kolit tetiklenmeden 1 saat önce ve 3 gün boyunca günde bir kez 30 mg/kg intraperitoneal resveratrol verildi.

Bulgular: Çalışmamızda intraperitoneal resveratrol tedavisi ile makroskopik ve istatistiksel anlamlı olarak mikroskopik iyileşme saptandı. Asetik asit ile oluşturulan kolit modelinde total oksidan statusta, IL-1, IL-6 ve TNF-alfa düzeylerinde artış saptandı. Bununla birlikte total antioksidan kapasitede ve total tiol düzeylerinde azalma saptandı. Hem oral hem de intraperitoneal resveratrol grubunda total oksidant statusta, IL-1, IL-6 ve TNF-alfa düzeylerinde azalma; total antioxidant status ve total tiol düzeylerinde artış saptandı.

Sonuçlar: Bu çalışmada, resveratrolün ratlarda oluşturulan deneysel kolit modeli üzerinde olumlu etkileri olduğu saptanmıştır. Resveratrol'ün ülseratif kolitte destek tedavisi olarak kullanılabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: resveratrol, oksidatif stres, deneysel kolit

SUMMARY

THE EFFECTS OF RESVERATROL IN EXPERIMENTAL COLITIS MODELS IN RATS

Introduction and Aim: Ulcerative colitis is a chronic and recurrent inflammatory bowel disease. While the exact cause remains unknown, possible etiological factors, including genetic, immunologic and environmental, have been implicated. Recently in histopathological specimens of experimental colitis models, oxidative stress increased and antioxidant status decreased. This clinical finding includes oxidative stress and antioxidant activity responsible for the pathogenesis of ulcerative colitis. The aim of the present study was to evaluate the possible protective effects of resveratrol against acetic acid-induced colitis in a rat model.

Materials and Methods: In this study 37 male rats weighing 220-250g were used. Following a 24-hour fast, the first group (control group) received intraperitoneal saline during 3 days. The second group (colitis) received rectal acetic acid. The third group (colitis and intragastric resveratrol) received rectal acetic acid after one hour intragastric 30mg/kg resveratrol and they received 30mg/kg/day during 3 days. The fourth group (colitis and intraperitoneal resveratrol) received rectal acetic acid after one hour intraperitoneal 30 mg/kg resveratrol and they received 30 mg/kg/day during 3 days.

Results: In this study, microscopic and macroscopic evaluation revealed that damage scores were lowest in the intraperitoneal treatment group. In the colitis group, TOS, IL-1, IL-6, TNF- α levels increased; TAC and total thiol levels decreased. In the treatment groups, TOS, IL-1, IL-6, TNF- α decreased; TAC and total thiol levels increased.

Conclusion: The results of this study suggest that resveratrol treatment modalities have a beneficial effect in colitis. Resveratrol may be used as supportive care in ulcerative colitis.

Key words: resveratrol, oxidative stress, experimental colitis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ülseratif kolit kronik, tekrarlayan inflamatuvar bir barsak hastalığıdır. Etyolojisi net olarak açıklanamasa da, genetik, çevresel ve immünolojik faktörler sorumlu tutulmuştur. Son zamanlarda ise ülseratif kolit modellerinde oksidatif stresin arttığı ve antioksidan aktivitenin azaldığı histopatoloji ile gösterilmiştir. Bu bulgularda oksidatif stres ve antioksidan aktivitenin ülseratif kolit etyopatogenezinde rol oynadığını gösterebilir. Toksik oksijen metabolitlerinin, lizozomal enzimlerin ve araşidonik asit metabolizma ürünlerinin inflamatuvar barsak hastalığında inflamasyonlu mukozadaki nötrofillerden üretildiği gösterilmiştir. Reaktif oksijen metabolitlerini önemli kaynaklarından birisi de iskemi-reperfüzyon hasarını ve inflamasyonu takiben mukozadaki aktive olmuş fagositlerdir. Fagositik özellikteki nötrofiller süperoksit (O_2^-) üretebilmekte ve birçok reaktif oksijen metabolitlerinin oluşumuna neden olan yolağı başlatmaktadırlar. Reaktif oksijen metabolitleri üretimi birçok antioksidan sistemin koruma mekanizması ile kontrol altına alınabilmektedir. Bu sistemlerden bazılarını katalaz, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz oluşturmaktadır. Antioksidan tedavi ile kolit modelinde faydalı sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca IL-1, IL-6 ve tümör nekrozis faktör alfa ($TNF\alpha$) gibi proinflamatuvar sitokinlerin de inflamatuvar barsak hastalıklarının patogenezinde katkıda bulunduğu bilinmektedir. Bu bulgulara dayanarak, son zamanlarda deneysel kolit modellerinde; N-asetilsistein, L-karnitin, vitamin E, trimetazidin gibi antioksidan maddelerin yararlı etkileri gösterilmiştir.

Resveratrol; dut, yer fıstığı ve üzümde doğal olarak bulunan antioksidan ve antiinflamatuvar etkili bir maddedir. Resveratrolün, başta oksidasyon, immün sistem, inflamasyon ve tümör olmak üzere birçok biyolojik aktiviteyi düzenlediği gösterilmiştir.

Bu bilgilerin ışığı altında Resveratrolün, ratlarda asetik asit ile oluşturulmuş deneysel kolit modelinde olası yararlı etkilerini araştırmak amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnflamatuvar Barsak Hastalığı Tanımı

İnflamatuvar barsak hastalıkları, gastrointestinal kanalın kronik tekrarlayan patolojileri olup, genetik duyarlı bireylerde, çevresel faktörlerin etkisiyle tetiklenen immün aracılıklı inflamatuvar süreçlerdir. Sonuçta hem gastrointestinal kanalda, hem de gastrointestinal kanal dışı bir dizi klinik bulguya yol açar. İnflamatuvar barsak hastalıkları, başlıca Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı olmak üzere klinik ve patolojik açıdan iki farklı gruba ayrılır. Ülseratif kolit sadece kolonu tutarken; Crohn hastalığı, ağızdan anüse kadar her bölgeyi etkileyebilir. Takipte multidisipliner ekip çalışması, başarıyı artırmaktadır. Crohn hastalığı ve Ülseratif kolit sık rastlanan hastalık grubunda yer almazlar. Genellikle artmış mortalite ile ilişkili değildir. Ancak morbidite artmaya yaşam kalitesinde azalmaya neden olurlar. Relaps riski olan kronik hastalıklardır¹⁻³.

2.2. Epidemiyoloji:

Crohn hastalığı ve Ülseratif kolitin insidans ve prevalansı coğrafi bölgelere bağlı olarak büyük oranda farklılık göstermektedir. En yüksek insidans ve prevalans oranları İskandinavya, İngiltere ve ABD'den bildirilmekteyken 1980'lerin ortalarından 1990'lara Avrupa, Pasifik ülkeleri, Orta Doğu ve Latin Amerika'da insidans ve prevalansda artış olmuştur. Tablo-1 ÜK ve Crohn hastalığının çeşitli ülkelerdeki prevalans örneklerini yansıtmaktadır. Ancak son yıllarda Güney Amerika, Asya ve Afrikada'da İBH insidans ve prevalansının arttığı bildirilmektedir. Bunun nedeni tanı olanaklarının artması ile hastalığın daha kolay tanı alabilmesi ve yaşam tarzının batılılaşması (hazır gıda tüketiminin artması, diğer çevresel etkiler ve sanitasyon koşullarında düzelme) olabilir^{3,4}.

Yazar	Yerleşim	Kaynak	ÜK prevalansı	CH Prevalansı
Kuzey Amerika				
Pinchbeck ve ark.	Kuzey alberta	Populasyon	37.5	44.4
	Olmsted county, NY	Populasyon	246	162
	Manitoba	populasyon	169.7	198.5
Loftus ve ark.				
Bernstein ve ark.				
Avrupa				
Munkolm ve ark	Kopenhag	Populasyon	161.2	54
Rubin ve ark	Kuzey Tees	Populasyon	243	144
Mate-jiminez ve ark.	2 İspanya bölgesi	Hastane	-	147
Vucelic ve ark.	Zagreb	Populasyon	21.4	8.3
Asya				
Odes ve ark.	Güney İsrail	Populasyon	-	50.6
Sood ve ark.	Punjab, Hindistan	Anket	44.3	-
Yang ve ark.	Seoul, kore	Populasyon	7.6	-
Morita ve ark.	Japonya	Anket	18.1	5.8
Türkiye				
İBH derneği veri tabanı	Ankara,İzmir,Edirne	Hastane	25.5	7.7

Tablo-1: ÜK ve CH'nın prevalans oranları³

2.3. Risk Faktörleri

2.3.1. Etnik ve Irksal Faktörler

Yahudi ırkında Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı daha sık bildirilmektedir. Avrupa ve Amerika doğumlu Yahudilerde Asya ve Afrika doğumlulara göre daha sık olması, genetik

zeminde çevresel faktörlerin de rol oynadığını düşündürmektedir. Beyaz olmayan ırkta daha az görülen hastalık, şehirleşmeyle birlikte artmaktadır^{2,5}.

2.3.2. Yaş ve Cinsiyet

Çoğu vakada hastalık, 15-40 yaşları arasında başlarken, 50-80 yaşları arasında insidans ikinci bir tepe yapmaktadır (bimodal dağılım). Erkeklerde hastalık, kadınlardan daha sık görülmektedir^{2,6}.

2.3.3. Genetik Faktörler

Etkilenen bireylerin %10-25'inde 1. derece aile fertlerinde hastalık saptanmaktadır. Bu hastalarda, hastalık lokalizasyonu ve ciddiyeti bile benzer özellikler taşımaktadır. HLA çalışmalarında Ülseratif kolit ile DR2'nin, Crohn hastalığı ile DR1-DQ5'in ilişkili olduğu gösterilmiştir. Turner sendromu, Hermensky-Pudlak sendromu, Glikojen depo hastalığı tip 1b gibi hastalıklarda daha sık İBH geliştiği bildirilmiştir^{2,7}.

2.3.4. Sigara

Halen sigara içenlerde Ülseratif kolit riski %40 az iken, sigarayı bırakmışlarda hiç içmeyenlere göre risk 1.7 kat artmıştır. Sigara içmek Crohn hastalığı riskini 2 kattan fazla artırmaktadır^{2,8}.

2.3.5. Diyet

Batı tipi beslenmenin en önemli karakteristikleri olan işlenmiş, kızartılmış ve şekerli gıda ürünlerinin İBH riskini arttırdığı kabul edilmektedir. İnek sütüne karşı duyarlılık, rafine şekerlerin çok tüketilmesi, azalmış lifli gıda ve sebze tüketimi, yüksek oranda yağ, özellikle de hayvansal yağların tüketilmesi de riski artırdığı gösterilen beslenme faktörleridir. Akut ataklar sırasında oluşan immunolojik alevlenmenin kontrol edilmesi için oral alımın kesilmesinin rasyoneli de budur^{2,9}.

2.3.6. İlaçlar

Oral kontraseptiflerle İBH riskinin 2.5 kata kadar arttığını bildiren yayınlar olduğu gibi, anlamlı ilişki gösterilmemiş yayınlar da mevcuttur^{2,10}. Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlarla riskin arttığı yönünde bildirimler vardır².

2.3.7. Psikososyal Faktörler

Hastalığın oluşması ve aktivasyonu ile ilişki bulunmasa da muhtemelen enterik sisteminin alevlenmesi yoluyla semptomların artışına neden olabilmektedir^{2,11}.

2.3.8. Apendektomi

Genç yaşlarda yapılan apendektominin ÜK gelişiminden koruduğu bildirilmiştir^{2,12}.

2.3.9. Enfeksiyonlar ve İntestinal Mikroflora

Akut gastroenteritlerden, özellikle de salmonella, Campylobacter gibi ajanlara bağlı olanlardan sonraki ilk yılda bir miktar risk artışı olduğu gösterilmiştir. CH ile kızamık virusu, mycobacterium paratuberculosis ve paramyxovirus ajanlar arasında henüz kanıtlanmamış bir ilişki olduğu düşünülmektedir^{2,13}.

2.4. PATOGENEZ

2.4.1. Mukozal İmmun Yanıt

Sağlıklı bireylerde gastrointestinal kanal gerek besinlerle, gerekse bakteriyel kaynaklı büyük miktarda antijenle karşılaşmasına rağmen immün yanıt oluşturmamakta, ya da kontrollü bir yanıt oluşturmaktadır. Bu tolerans durumunu ve immün dengenin nasıl sürdürüldüğü tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. İBH'da mikrobiyal floraya tolerans azalması veya çapraz reaksiyonlar verilmesi doğal ve edinsel immün yanıtta bastırılmayan artışlara sebep olur¹.

2.4.2. Epitelyal Bariyer

Mukozal immün sistemin ilk defans basamağını epitelyal bariyer oluşturmaktadır. Epitelyal örtü lümenindeki immunojenik maddelerin gastrointestinal kanalın immün olarak aktif bölgesine erişimine engel olur. Epitelyum hücrelerden sekrete edilen mukus, immün hücrelerden sekrete edilen salgısal Ig A, trefoil peptitler, glikoproteinler, fosfolipitler, glikokaliks epitelyum üzerinde bir örtü oluşturur, mikroorganizmaların hücre membranlarına bağlanmasını engeller, diğer taraftan mukozayı kimyasal hasara karşı da korur^{1,14}. İnce barsaklar özelleşmiş epitelyal hücrelere sahiptir. Bunlar paneth hücresi olarak adlandırılır. Bu hücreler alfa ve beta defansin adında defansin grubundan antimikrobiyal proteinler sentez ederler. Bu proteinler bakterilerin membranlarının lizisine sebep olur.^{1,15} Normal intestinal permeabilite epitelyum bütünlüğünün devamı, mukus üretimi, peristaltizme ve koruyucu

faktörlerin salınımına bağlıdır. ÜK ve CH'da inflame, noninflame mukozada geçirgenliğin arttığı gösterilmiştir. Bu geçirgenlik sadece hastalarda değil onların sağlıklı birinci derece akrabalarında ve klinik bulgular çıkmadan önce de saptanabilir^{1,16}. Lümendeki antijenik yapıların geçirgenliği artmış epitelden kolaylıkla altındaki immun alana geçmesiyle inflamatuvar süreç başlar. Goblet hücreleri epitelyum defansında önemli rol oynayan hücreler olup, mukozal onarımda etkilidirler. İBH'da mukus üretiminde defektler saptanmıştır. ÜK olgularında normale göre kolon mukusunun incelendiği saptanmıştır¹.

2.4.3. Doğal İmmun Yanıt

Önceleri İBH patogenezinde edinsel immun yanıt üzerinde durulmuş, ancak daha sonraları doğal immun yanıtın da patogenezinde önemli rol oynadığı fark edilmiştir. İmmun sistem kendinden olmayanı tanıma üzerine kurulmuştur. Lümendeki antijenlerin tanınması epitelyal düzeyde başlar. İBH'da normal floraya karşı mukozal toleransın kırılmasıyla ortaya çıkar. Dendritik hücreler ve makrofajlar antijen sunan hücreler olarak doğal immun yanıtı başlatırlar. Doğal immun yanıt hazırda olan bir yanittir, hemen başlar, sadece kendinden olmayanlara yöneliktir. Makrofaj, natural killer hücreler, epitelyum hücreleri, fibroblastlar efektör hücre elemanlarıdır, bu hücrelerin reseptör çeşitliliği sınırlı olup genetik olarak kodlanır^{1,17}.

Evrin sürecinde intestinal epitelyum hücreleri bir takım yapısal reseptörler kazanmışlardır. Bu reseptörlere "pattern recognition receptors" (PRR) adı verilir. PRR'lar lipopolisakkaritler, peptidoglikan gibi birçok bakteriyel yapıyı tanıyabilir. PRR grubunun içinde "Toll-like receptors" (TLR) önemli bir aileyi oluşturur. TLR tüm gastrointestinal mukoza epitelyumda, dendritik hücrelerde, myofibroblastlarda ve lamina propriadaki immun hücrelerde ekspres olurlar. Bu gün bilinen 11 TLR vardır. Bunların bazıları (TLR 1, 2, 4, 5, 9) hücre membranında, bazıları (TLR 3, 7, 8) ise intrasellüler organellerde bulunmaktadır. TLR uyarılması doğal ve edinsel immun yanıtı uyarır, bu hücre içi sinyal yolları ile sağlanır. TLR uyarılması ile NFkB aktivasyonu olur ve inflamatuvar sitokin kaskadı başlar. NFkB'nin aktivasyonu ile İBH patogenezinde rol oynayan bir dizi sitokin (IL-1 beta, TNF, IL-6, IL-8), adhezyon molekülleri, CD40, CD80 gibi moleküller sentezlenir. Bu moleküller bir taraftan nötrofilleri ortama davet ederken, diğer taraftan adaptif immun oluşumuna yardım ederler. Lamina propriadaki aktive olmuş inflamatuvar hücreler ortama serbest oksijen radikalleri çıkarırlar ve bunlar antioksidan defans sistemini aşarsa İBH'daki doku hasarına katkıda bulunur^{1,16}.

2.4.4. Edinsel İmmun Yanıt

Doğal immün yanıt edinsel immün yanıtın aktivasyonu için bir ön şart olmasına karşın, edinsel immün yanıt İBH'da daha belirgin doku hasarına yol açar. Edinsel immün yanıt doğal immün yanıtın aksine daha geç olarak ortaya çıkar, antijen spektrumu daha geniştir, efektör hücreleri lenfositler olup reseptörleri çok çeşitlidir, bu reseptörler somatik olarak belirlenir.

Son yıllarda yeni bir Th hücre grubu daha saptanmıştır. Bu hücreler Th17 olarak adlandırılır, IL-23 etkisiyle TH0 hücrelerden farklılaşırlar. Th17 hücreleri fibroblastları, endotel hücrelerini, makrofajları, epitelyum hücrelerini etkileyerek IL-1, IL-6, TNF gibi proinflamatuvar sitokinleri, metalloproteinazları, kemokinleri salınımına neden olur, bu yol ile intestinal inflamasyonda önemli rol oynarlar. İBH'da bir dizi T hücre defekti de saptanmıştır. T hücre siklusunun ÜK olgularında normale göre daha yavaşladığı saptanmıştır^{1,18}.

İBH'da T lenfositlerden daha az olarak B lenfosit aktivitesinde de artma vardır. Birçok antikolon antikoru hastalarda saptanır. Bu antikolar ÜK olgularında CH göre daha fazla olarak bulunur. Örneğin 40 kD'luk kolon ve bilier epitelde ekprese olan bir antijen ekstraintestinal manifestasyonlu ÜK olgularında saptanmıştır. Bunun dışında p-ANCA, ASCA, anti OMPC gibi bir dizi antikor İBH'da saptanmaktadır^{1,19}.

İnflamatuvar süreçte makrofaj, lenfosit ve kolon epitelyum hücrelerinin aktivasyonu ile bir dizi sitokin ve mediyatör ortama salınarak doku hasarına katkıda bulunur. Bu araçlar immün yanıtın şiddetini artırmanın yanı sıra epitelyum permeabilitesinde artışa neden olur. Artmış epitelyum permeabilitesi lokal iskemiye arttırır. Sitokin aracılığı ile endotelde artmış adhezyon molekülleri inflamasyon alanına granülositlerin ve monositlerin toplanmasına neden olur. TNF-alfa gibi artmış sitokinler fibroblastlardan matriks metalloproteinazların salınımını arttırarak matriksin yapısını bozarak hasarı şiddetlendirir^{1,20}.

İBH'nın etiyopatogenezine yönelik çalışmalar yoğun olarak devam etmektedir. inflamatuvar sürecin değişik yolları, bu yolların uyarıcıları, mediatörleri ve sonuçları hakkında giderek artan bilgi sahibi olmaktayız. Bu bilgiler arttıkça hastalara tedavide yeni seçenekleri sunma şansına sahip olacağız.

2.4.5. Oksidan Moleküller ve Kolit Patogenezindeki Rollerini

Anatomik ya da moleküler yapıda çiftlenmemiş tek elektron bulunmasına serbest radikal denir. Bu da en sık olarak elektron transport zincirinde oluşur. Serbest radikallerin bir başka oluşma şekli moleküldeki bağların homolitik olarak parçalanması sonucu elektronlardan her birinin farklı atomlar üzerinde kalması ile gerçekleşmektedir. Ayrıca iyonize radyasyonda serbest radikal oluşumuna sebep olur. Serbest radikallerin temel kaynağı moleküler oksijendir. Oksijen molekülü reaktif olmamasına rağmen diğer radikallerle reaksiyona girme özelliğine sahiptir. Başka moleküller ile çok kolayca elektron alışverişine giren bu moleküllere ‘‘oksidan moleküller’’ veya reaktif oksijen metabolitleri denir. Moleküler oksijenin indirgenmesi sonucunda süperoksit (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikalleri (OH) gibi reaktif oksijen türleri oluşur. Serbest oksijen radikalleri endojen olarak vücutta sentezlenen metabolik yan ürünlerdir. Vücutta normal ve ya patolojik olarak serbest radikaller üretilir. Bu ürünler hemen sentez edildikleri yerde detoksifiye edilmezler ise zararlı etkilerini oluştururlar³⁹. Serbest radikallerin yol açtığı hücre hasarının derecesi hücre içindeki koruyucu sistemlerin etkinlik derecelerine bağlıdır.

2.4.5.1. Süperoksit Radikali (O_2^-)

Moleküler oksijenin indirgenmesi ile oluşur ve oluştuğu yerden fazla uzağa diffüze olamaz. Süperoksit bir serbest radikal olmakla birlikte, kendisi direkt olarak fazla zarar vermez. Asıl önemli olan H_2O_2 kaynağı ve geçiş metal iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır. Süperoksit, nötrofillerin bakterisidal aktivitesi, apoptoz, inflamasyon ve vasküler fonksiyonların regülasyonu gibi yararlı etkilere sahiptir. Azalmış süperoksit düzeyleri, bakteriyel enfeksiyonlara artmış bir yatkınlığa yol açabilir⁴⁰.

2.4.5.2. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)

Hidrojen peroksit süperoksitin süperoksit dismutaz enzimi ile dismutasyonu sonucu veya spontan olarak da üretilebilmektedir. H_2O_2 radikal değildir. Ancak üretildiği bölgede kalan süperoksitin aksine membranlara geçen, sitozole, diffüze olan ve uzun ömürlü bir oksidan olarak bilinir. Süperoksitle reaksiyona girerek en reaktif ve zarar verici radikal olan hidroksil radikali oluşturmak üzere kolaylıkla yıkılabilir⁴⁰.

2.4.5.3. Hidroksil Radikali (OH⁻)

Hidroksil iyonu, bilinen en reaktif radikaldır. Aminoasitler, nükleik asitler, organik asitler ile reaksiyona girebilir. Tek atom halinde ve bir elektronu eksik olan oksijen ile hidrojenin birleşmesinden oluşur. Gama radyasyona maruz kalan dokularda da hidroksil radikali oluşabilir⁴¹. Ülseratif kolit için ‘radikal indüksiyon teorisi’ abartılı hücrel mekanizmanın bir sonucu olarak kalın barsak epitelyum hücreleri tarafından üretilen nötralize edilmemiş aşırı hidrojen peroksitin hücre membranına yayılarak ekstraselüler boşluğa çıkarak hidroksil radikale çevrildiği ve bunun da kalın barsak epiteli bariyer fonksiyonunun devamından sorumlu olan yapılarda büyük oranda oksidatif hasara neden olduğu ileri sürmektedir⁴². Hidroksil radikali, hayvanlarda oksijenin sitotoksik etkilerinden sorumludur. Hidrojen peroksit hücre biomembranlarını oluşturan yağları peroksidize eder ve hasar verir⁴³. OH⁻ radikali için önemli bir hammadde olan H₂O₂’nin detoksifikasyonu, işte bu yüzden normal hücre fonksiyonu ve sağ kalım için çok gereklidir.

2.4.5.4. Lipid Peroksidasyonu

Hücre membranında bulunan yağ asitleri (araşidonik asit) ve kolesterolün doymamış bağları, serbest radikallerle reaksiyona girip lipid peroksidasyonuna neden olabilir. Serbest radikallerin hücre zarlarındaki yağ asitleriyle reaksiyona girerek sonuçta zar bütünlüğünün bozulması ile sonuçlanan reaksiyon dizisine ‘lipid peroksidasyonu’ denir. Bu sürecin başladığını gösteren en iyi gösterge malondialdehit (MDA)’dır⁴⁴. Lipid peroksidasyonunun başlıca son ürünlerinden MDA, oksidan hasarı değerlendirmede sıklıkla kullanılır. MDA, lipid peroksidasyonunun şiddetiyle orantılı olarak artar. Lipid peroksidasyonu hücrel bileşenlere en çok zarar veren reaksiyonlardan biridir. Yapılan çalışmalarda antioksidan suplemantasyonu plazma antioksidan düzeylerini önemli derecede artırmaktadır⁴⁵.

2.4.6. Antioksidan Enzimler

Canlı hücrelerde bulunan protein, karbonhidrat ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyen ve geciktirebilen maddelere antioksidanlar ve bu olaya antioksidan savunma denir. Antioksidan savunma elemanları hücre içi ve hücre dışı ortamda farklıdır. İnsanda belli başlı hücre içi antioksidanlar: süperoksid dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi enzimlerdir. SOD’un yapısında bakır, çinko ve manganez; GPx’de ise selenyum iyonu bulunduğundan bu enzimler ‘metaloenzim’ olarak da adlandırılırlar⁴⁶.

2.4.6.1. Süperoksid Dismutaz(SOD)

Süperoksidin hidrojen peroksida dismutasyonunu katalize eden bir metaloenzimdir. 3 tür SOD enzimi vardır. Birincisi mitokondride lokalize Mn-SOD, ikincisi sitozolde lokalize Cu-Zn SOD ve üçüncüsü de Cu içeren ve plazmadaki süperoksid radikallerini metabolize eden vasküler endotele bağlı Cu-SOD'dır. Oksijeni metabolize eden tüm hücrelerde bulunan SOD ve GPx enzimleri serbest oksijen radikal toksisitesine karşı önemli defans mekanizmalarını oluştururlar. SOD, Glutasyon peroksidaz (GPx) ve katalaz gibi antioksidan enzimler serbest radikallerin oluşmasını ve lipid peroksidasyonun başlamasını önleyen enzimlerdir.

SOD enzimi toksik süperoksid radikallerinin hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dismutasyonunu hızlandırır. H₂O₂, katalaz ve glutasyon peroksidaz tarafından temizlenir. Bu enzimler enzimatik antioksidan savunma sistemini oluştururlar⁴⁷.

2.4.6.2. Katalaz

Peroksizomlarda lokalizedir. SOD'ın oluşturduğu H₂O₂'i peroksidazlarla beraber oksijen ve suya parçalar. Düşük konsantrasyonlarda H₂O₂'yi GPx parçalar, yüksek konsantrasyonlarda ise katalaz aktivite kazanır. Katalaz aktivitesi eritrosit, karaciğer ve böbrekte yoğundur⁴¹.

2.4.6.3. Glutasyon Peroksidaz(GPx)

Redükte glutasyonu (GSH) yükseltirken H₂O₂'i de suya çevirir ve böylece membran ve hemoglobini oksidan strese karşı korur³⁹. Genetik olarak GPx'ten yoksun hale getirilmiş farelerde, 11-15 günler arasında kript hasarı ile giden ve spontan olarak proksimal kalın barsağa kadar yayılan kolit (insandaki ülseratif kolite benzer mukozal inflamasyon) geliştiği bildirilmiştir⁴⁸.

2.4.6.4. Myeloperoksidaz(MPO)

İnflamasyonla mücadelede etkili bir olay da fagositoz olup özellikle bakteriyel infeksiyonlarda önemli bir defans mekanizmasıdır. Nötrofiller ve monositler bakterilerin öldürülmesi için, hem oksijen bağımlı hem de oksijenden bağımsız mekanizmaları kullanırlar.

Oksijen bağımlı mekanizmalar, mieloperoksidaz sistemini ve oksijen türevi serbest radikallerin üretimini sağlayan bir başka sistemi içerirler. Miyeloperoksidaz, fagositik

hücrelerde bulunan bir enzimdir. Polimorfonükleer lökositlerin azurofil granüllerinde fazla miktarda bulunur. Diğer inflamatuvar hücreler olan monosit ve makrofajlarda çok az miktarda bulunur veya hiç bulunmaz. Bu yüzden miyeloperoksidaz aktivitesinin ölçümü dokuya PNL toplanmasını göstermede oldukça yararlıdır.

Miyeloperoksidazın görevi nötrofiller tarafından fagosite edilen bakterileri sindirecek ürünleri oluşturan bazı tepkimeleri katalizlemektedir. Miyeloperoksidaz, iki çift biçim içeren tetramer yapıda bir enzimdir. Nötrofillerin mikrobisit aktivitesinde miyeloperosidin rolü, hidrojen peroksidin varlığında halojenleri oksitleyerek hipohalöz asitleri oluşturmaktadır. Hücre içinde klor (Cl) derişimi 90 mM gibi yüksek bir düzeyde olduğundan fizyolojik şartlarda kullanılan Cl'dur. Oluşan asit ise hipoklorik asit (HOCl)'dir. Hipoklorik asit, glukozamin ve taurin gibi aminoasitlerle tepkimeye girerek reaktif kloraminleri oluşturur. Kloraminler stabil olmayan bileşiklerdir ve kısa sürede amonyak, karbondioksit, klor ve aldehitlerin oluşumuna yol açarlar. Amonyumla reaksiyonları kuvvetli bir oksitleyici olan amonyum klorür (NH₂Cl)'ü meydana getirir. Bu bileşik özellikle tiyol grupları için zararlıdır. Onları sülfoksitlere dönüştürerek SH gruplarının oksidasyon/redüksiyon reaksiyonlarına reaksiyonlarına katılmasını engeller. Nötrofillerin aktivasyonu büyük miktarda O₂⁻, H₂O₂ ve OH⁻ salınımına neden olur. Bunların miyeloperoksidaz ile reaksiyona girmesi sonucu oluşan HOCl ve N-kloraminler sitotoksik etkiyi başlatır. Ayrıca nötrofil sitoplazmasındaki granüllerde bulunan proteaz yapısındaki enzimlerde (elastaz, kollajenaz, katepsin) doku hasarına katkıda bulunur⁴⁹.

2.5 İnflamatuvar Barsak Hastalığının Tedavisinde Antioksidan Tedavinin Yeri

Hastalığın nedeni ve patofizyolojinin bilinmemesinden dolayı Crohn hastalığı ve ülseratif kolit için tam bir tedavi geliştirilememektedir. İnflamatuvar barsak hastalığında inflamatuvar hastalığı başlatan özgül nedenler bilinmediği için inflamatuvar yanıtın çeşitli aşamaları nonspesifik olarak tedavi edilmeye çalışılmaktadır. Nötrofiller ve makrofajlar tarafından üretilen toksik oksidanların yol açtığı inflamatuvar yanıt, özellikle en çok çalışması gereken konular arasındadır.

Kortikosteroidler, aminosalisilatlar immunomodülatuar ilaçlar, antibiyotikler ve eikosanoid metabolizması üzerinde etkili ilaçlar inflamasyonun genel bulgularını baskılayan spesifik olmayan ilaçlardır. Mast hücresi stabilizatörleri, balık yağı, sukralfat ve kısa zincirli yağ asitleri içeren lavmanlar ise mekanizmaları bilinmeyen ajanlardır. Dolayısıyla diğer çeşitli radikal tutucu ajanların (örneğin süperoksid dismutaz) Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı

tedavisinde yeni farmakolojik ajanlar üzerinde kullanmaları üzerinde araştırmalar devam etmektedir.

ROM'leri bütün dokularda metabolik yan ürünleri olarak üretilmektedir. Bu ürünlere karşı tüm hücrelerde mevcut olan antioksidan mekanizmaların başında süperoksid dismutaz gelmektedir. Bu dismutasyon reaksiyonun yan ürünü olarak hidrojen peroksit ve süperoksid radikali oluşumuna rağmen, bu maddede katalaz ve glutatyon peroksidazın katalizlediği reaksiyonları ile ortamdan uzaklaştırılmaktadır⁵⁰.

Hidrojen peroksitin ülseratif kolitin patogenezinde öncelikli bir ajan olduğu düşünülecek olursa alt organellerde hidrojen peroksidin oluşumundan başlayarak sonuçta ülseratif kolitin gelişimine kadar olayların patogenetik zinciri mantıklı bir şekilde gösterilmelidir. Sonuç olarak biyolojik enzim sisteminin hidrojen peroksiti nötralize etmesi engellediği zaman; kalın barsak epitelinde hücre içinde nötralize edilmemiş hidrojen peroksidi artırarak ülseratif kolite yol açabileceğini göstermektedir. Üretilen oksijen metabolik ürünleri (süperoksid, hidroksil radikalleri, hidrojen peroksid) hücre içi enzimatik (süperoksid dismutaz ve katalaz) ve non enzimatik (GSH) yolla kontrol edilir. Artmış oksidatif stres ve azalmış antioksidan defans, inflamatuvar barsak hastalığı mevcut hastaların mukozal biyopsilerinde izlendi. Çalışmalar sonucunda bazı deneysel antioksidan tedavinin (vitamin E, selenyum, trimetazidine gibi) ülseratif kolit modelünde yararlı sonuçları gözlemlendi⁵¹.

2.6. Sitokinler ve Tıpta Kullanımları

Sitokinlerin kimyasal iletilerdeki, hücre döngüsündeki, farklılaşma ve apoptozdaki düzenleyici rollerinin daha ayrıntılı anlaşılması birçok hastalığın fizyopatolojisinde, tanısında, izlenmesinde, terapötik karar ve ilaç etkilerinin değerlendirilmesinde yararlı olacaktır. Hücreler arası etkileşimde rol oynayan ve etkili oldukları hücreleri kontrol edebilen moleküller olan sitokinler, immun yanıtta, inflamasyonda, hemotopoezde, yara iyileşmesinde ve doku yaralanmalarında sistemik yanıtta rol oynayan hücrelerden salınmaktadır⁵².

2.6.1. TNF-alfa

Tümörlerde hemorajik nekroz yaptığı için bu ad verilmiştir. Kaşektin olarak da bilinir. TNF, TNF- α ve TNF- β olarak ikiye ayrılır. 6. kromozom üzerinde yer alan 2 ayrı gen tarafından yapılır. TNF'nin iki ayrı gen tarafından kodlanan 2 ayrı reseptörü vardır. Tip II reseptör başlıca miyeloid hücrelerde bulunurken tip I pek çok hücrede mevcuttur⁵³.

TNF- α 'nın biyolojik fonksiyonları konsantrasyonuna bağlıdır. Düşük konsantrasyonlarda etkisi lokaldir. Lökositler ve endotel hücreleri üzerine otokrin ve parakrin etki yapar. TNF- α , damar endotelinde bazı adezyon moleküllerinin ortaya çıkmasına yol açar. Adezyon molekülleri endotelin önce nötrofiller daha sonra da mononükleer lökositler için yapışkan olmasını sağlar. Böylece inflamatuvar reaksiyondan sorumlu hücreler infeksiyon sahasına toplanır. TNF- α , nötrofil, eozinofil ve mononükleer fagositler ve diğer bazı hücrelerin inflamatuvar yanıtta önemli rolleri olan IL-1, IL-6, TNF- α ve kemokin gibi sitokinlerin üretimini uyarır⁵³.

TNF- α 'nın genel sistemik etkileri:

1. TNF- α , endojen projenidir. Hipotalamik etkiyle ateş oluşturur. Bu ateşin nedeni, hipotalamik hücrelerin aşırı prostaglandin sentezlemesidir.
2. TNF- α , mononükleer fagosit ve vasküler endotelin IL-1 ve IL-6, hepatositlerin ise akut faz proteinleri sentezlenmesini uyarır. Akut faz proteinleri, organizmada bir doku hasarı ve inflamasyon olduğu zaman plazma düzeyleri değişiklik gösteren proteinlerdir. Bunlardan bazılarının konsantrasyonu artarken (C-reaktif protein, serum amiloid-A, alfa-2 makroglobulin, fibrinojen, seruloplazmin, ferritin, kompleman komponent-3 gibi) bazılarının düşer (albumin, transferrin gibi).
3. TNF- α , damar endotelinin prokoagülan ve antikoagülan fonksiyonlarında değişiklikler yaparak pıhtılaşma sistemini aktive eder.
4. TNF- α , uzun süre verildiğinde kemik iliğinde kök hücre bölünmesini baskılayarak lenfopeni, immün yetmezlik ve kaşeksi gelişmesine yol açabilir.

2.6.2. İnterlökin-1 (IL-1)

Mononükleer fagositler, B lenfositler, Naturel Killer (NK) hücreler, hücre kültüründe büyütülen T lenfositler, keratinositler, fibroblastlar, nötrofiller, endotel ve düz kas hücreleri tarafından yapılabilirse de başlıca kaynağı aktif mononükleer fagositlerdir⁵³.

IL-1, düşük konsantrasyonda lokal inflamasyon mediatörü olarak etki gösterir. Endotel hücrelerin prokoagülan özelliklerini ve lökosit adezyonunu mümkün kılan yüzey moleküllerinin ekspresyonunu artırır. Mononükleer fagosit ve endotel hücrelerde kemokin sentezini uyarır. IL-1'in parakrin etkisiyle T lenfositler IL-2 yapar ve yüzeylerinde IL-2 ve INF-gama reseptörlerinin ekspresyonu kuvvetlenir, klonal proliferasyon olur. Yardımcı T

lenfositler üzerine olan bu etkileriyle IL-1, hümmoral ve hüccresel immün yanıtları kuvvetlendirir, B lenfositlerin büyüme ve çoğalmalarında, immunglobulin sentezlenmesinde olumlu etkisi vardır. Koloni uyarıcı faktörlerle sinerjistik çalışarak kemik iliğindeki progenitör hücrelerin proliferasyon ve farklılaşmalarını uyarır. Kemik iliği stroma hücrelerinin bazı hematopoietik CSF'leri yapmasını uyarır. Kemik iliğinde nötrofil yapım ve salınımını artırır. Epitelyum hücrelerinin proliferasyon ve fonksiyonlarını uyarır. IFN-gama indüksiyonu yaparak dolaylı yoldan antiviral etki de gösterir. İn vitro pek çok tümör hücresi üzerine sitostatik ya da sitotoksik etki gösterebilir⁵³.

2.7. Ülseratif Kolitin Kliniği

2.7.1. Ülseratif Kolitin Klinik Tipleri

Ülseratif kolit farklı klinik tabloları olan kronik bir hastalıktır. Hastalığın klinik seyrinin ve klinik tablosunun saptanması, uygulanacak olan tıbbi veya cerrahi tedavilerin planlanması ve farklı subgrup hastaların takip stratejilerini belirlemesi için gereklidir. Ülseratif kolitin şiddeti genellikle hastalığın kolondaki yayılımına paralellik gösterir. Ülseratif kolitte rektum tutulumu daima mevcuttur. Ülseratif kolit sadece rektumu tutabileceği gibi rektumdan başlayarak kolonun proksimaline doğru yayılarak değişik uzunlukta kolon segmentlerini tutabilir. Hastalık kolonu arada sağlam mukoza bölgeleri olmaksızın etkiler. Nadir olgularda rektum endoskopide korunmuş olarak gözlenebilir, ancak bu durum genellikle lavman veya suppozitivar şeklinde rektuma uygulanan topikal tedaviler sonrası oluşur. Normal görülen rektumdan alınan biyopsiler ülseratif kolitin tipik histolojik değişikliklerini gösterir. Ülseratif kolit; kolonda hastalığın tutulum yerine göre sınıflandırılır. Ülseratif kolit sadece rektumu tutarsa (ekseriya distal 10-20 cm'ye kadar sınırlıdır) **ülseratif proktit** olarak adlandırılır. Ülseratif kolit splenik flexura distaline sınırlı ise **sol taraf koliti**, splenik flexuranın proksimalindeki kolon segmentlerini de kapsarsa **yaygın kolit (ekstansif)**, hepatic flexuranın proksimali ve tüm kolon tutulursa **pankolit** olarak adlandırılır. Hastalığın yaygınlığının tarifinde değişkenlik nedeniyle her bir kategoriye giren hasta yüzdesini söylemek güçtür²¹.

Ülseratif kolit klinik seyrine ve klinik özelliklerine göre de sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflamada ülseratif kolit **kronik intermitan**, **kronik devamlı** ve **akut fulminan tip** olmak üzere üçe ayrılır. İlk atağı takiben hastaların %40-65'i **intermitan** bir seyir, %5-10'u **kronik devamlı** bir seyir izler. %10'dan fazla hastada ise sonunda kolektomi gerektiren çok şiddetli bir ilk atak ile prezente olurlar^{21,22}. Ülseratif kolitin en sık gözlenen kronik intermitan

formunda hastalık, haftalar aylar süren ataklar ile seyrederek. Ataklar arasında hastadan hastaya değişen uzunlukta remisyon dönemleri mevcuttur. Küçük bir grup ama önemli sayıda hasta hiç remisyona girmeden sürekli hastalığın bulguları ve semptomları ile kronik sürekli bir seyir izler. Remisyonu sürdürmek için sürekli steroid tedavisi gerektiren hastalarda bu grubun bir parçasını oluştururlar. Ülseratif kolitli çok az sayıda hastada daha sonra rekürrens olmaksızın tek bir atak oluşabilir. Sadece bir atak geçiren ve sonrasında remisyonda kalan hastaların oranı %1'dir. Ancak muhtemelen bu grup hastaların bazılarında tanı hatası mevcuttur. Bu hastalar muhtemelen infeksiyöz kolite sahip olan ve yanlış tanı ile ülseratif kolit sanılan hastalardır²¹.

2.7.2. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Ülseratif kolitli hastalar, hastalığın lokalizasyonunun ve klinik seyrinin yanısıra; ülseratif kolitin şiddetine göre de sınıflandırılırlar. İlk atak esnasında hastaların %50'sinde hafif hastalık, % 6-19'unda şiddetli hastalık vardır. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi, prognoz tahmin edilmesi ve tedavi planlaması için yol göstericidir. Truelove-Witts kriterlerine göre hastalığın klinik şiddeti klinik ve laboratuvar bulgularına göre hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılır (Tablo-2)²¹.

	Ağır	Orta	Hafif
Dışkılama	İshal günde 6'dan daha fazla kanlı dışkılama	4-6 kez	Günde 4'den daha az dışkılama, çok az miktarda kan içerebilir
Ateş	>37.5		Yok
Taşikardi	Dakikada 90 dan fazla nabız sayısı		Yok
Anemi	Hb 7.5 gr/dl'den az		Hafif derece
Sedimentasyon hızı	>30 mm/saat		<30 mm/saat

Tablo 2: Ülseratif kolitte Truelove-Witts kriterleri

Yaygın kolitli hastalarda kullanım için çok uygun olmasına karşın, sınırlı hastalığı olanlarda hastalık şiddetinin değerlendirilmesi için yeterli değildir. Truelove-Witts sınıflaması hastalık şiddetinin değerlendirilmesi için endoskopik bulguları dikkate almaz. Ayrıca kolitin ciddiyet derecesini endoskopik görünüme dayandıran değerlendirme yöntemleri varsa da tedavi edici karar endoskopik görünüm değil, öncelikle klinik duruma dayandırılmalıdır²¹.

Sınırlı hastalığı olanlarda ve klinik araştırmalarda, daha yararlı olan bir sayısal aktivite değerlendirme yöntemi ‘‘Ülseratif kolit hastalık aktivite indeksi’’dir (Tablo-3). Bu indeks dört komponentten elde edilen skorların toplanmasıyla hesaplanır. Bu komponentler: dışkılama sayısı, rektal kanama, sık sigmoidoskopik bulgular ve hekimin genel değerlendirmesinden oluşur. Bu hastalık aktivite indeksinden elde edilen skor 0-12 arasında değişir. Genel olarak 0-2 puan alanlar remisyonda kabul edilir. Eğer skor 10’dan fazla ise hastalığın şiddetli olduğunu gösterir. Daha yüksek skorlar daha şiddetli hastalığı gösterir. Başlangıç skoruna göre 3 puan ve daha fazla azalmanın tedaviye klinik cevap olarak kabul edilir²¹.

	Skor	Kriter
Dışkı sayısı	0	Normal
	1	Normale göre günde 1-2 dışkılama fazla
	2	Normale göre günde 3-4 dışkılama fazla
	3	Normale göre günde 5 veya daha fazla dışkılama
Rektal kanama	0	Yok
	1	Çizgi tarzında kan
	2	Belirgin kanlı
	3	Bol kanlı
Mukozanın görünümü	0	Normal
	1	Hafif frajil
	2	Orta derecede frajil
	3	Eksüdasyon, spontan kanama
Hekimin global değerlendirmesi	0	Normal
	1	Hafif
	2	Orta
	3	Şiddetli

Tablo 3: Ülseratif kolit hastalık aktivite indeksi

Ayrıca kolitin şiddetini derecelendirmek için çok sayıda endoskopik ve histolojik sınıflandırmalar vardır (Tablo-4)²¹.

	Skor	Kriter
Endoskopik değerlendirme	0	Normal mukoza
	1	Vasküler paternin kaybolması
	2	Granüler, frajil olmayan mukoza
	3	Dokunmakla kanayan mukoza
	4	Spontan kanama, ülserasyon
Histolojik değerlendirme	0	Normal
	1	Belirgin inflamasyon yok. Kronik hastalığın oluşturduğu yapısal değişiklikler, küçük lenfosit toplulukları, fakat akut inflamasyon, kript absesi, epitelyum tahribatı yok
	2	Hafif-orta derecede inflamasyon: ödem, vaskülarite, akut ve kronik inflamatuvar hücre artışı, fakat epitelyum sağlam
	3	Şiddetli inflamasyon: ağır akut ve kronik hücre infiltrasyonu mevcut. Kript abseleri, yüzey epitelinde ülserasyon, pürülan eksuda

Tablo 4: Hastalık aktivitesinin endoskopik ve histolojik değerlendirmesi

Endoskopik bulgular daima klinik semptomlar ile korele değildir. Fakat bu tür sınıflamalar kişiler arasında daha tutarlıdır. Böylece tedavi kararları primer olarak klinik duruma dayandırılır. Tedaviye klinik cevap şüpheli ise sigmoidoskopik mukozal görünümün takibi hastanın değerlendirilmesinde yararlı olabilir²¹.

2.7.3. ÜLSERATİF KOLİT TANI VE AYIRICI TANISI

Ülseratif kolitin belirlenmesi ve ayırıcı tanısında klinik, labaratuvar, endoskopi, histoloji ve radyolojik testlerden yararlanılmaktadır. Tüm bu araştırmalara rağmen tecrübeli klinisyenler bile bazen tanıda zorlanabilir. Gastrointestinal dokudaki enfeksiyöz, inflamatuvar, iskemik ve neoplastik hastalıklar çoğu zaman benzer klinik tablo oluştururlar ve bu sebeple hastalığın tanısı gecikebilir. Bu nedenle her hastada dikkatli şekilde anamnez alınmalı ve fizik muayene bulguları tanıda kullanılan diğer incelemelerle birlikte değerlendirilmelidir²².

2.7.4. KLİNİK TANI

Hastalık tipik olarak genç yaştadır, çünkü hastalığın pik görülme yaşı 1-2. dekatlardır, ancak her yaşta görülebilir. Genellikle semptomlar sinsi ve başlangıçta aralıktır.

2.7.4.1. SEMPTOMLAR

Ülseratif kolitin başlıca semptomları: kanlı ishal, mukuslu dışkılama, karın ağrısı, acil dışkılama ihtiyacı ve tenesmustur. Bu semptomların hiç birisi ülseratif kolit için spesifik değildir. Hasta doktora başvurduğunda, semptomlar genellikle haftalar ve aylardır mevcuttur. Hastalık karakteristik olarak sinsi ve yavaş bir başlangıç gösterir. Ancak bazen hastalık daha akut bir başlangıç gösteren infektif bir etiyolojiyi taklit edebilir. Genellikle semptomların şiddeti ile hastalığın şiddeti paralellik gösterir. Hafif ve sınırlı tutulum olan hastalarda semptomlar silik veya hiç olmayabilir. Orta ve şiddetli aktiviteli ülseratif kolitte sistemik semptomlar mevcut olabilir. Sıvı kaybına ve toksisiteye bağlı sistemik belirtiler örneğin; ateş, taşikardi, belirgin abdominal hassasiyet ve kilo kaybı görülür^{22,23}.

2.7.4.1.1. Kanlı Dışkılama

Hastaların tipik yakınması kanlı mukuslu dışkılamadır. Özellikle inflamasyonun aktif olduğu durumlarda kanlı dışkılama en sık bulgulardandır. İshale yol açabilecek şiddetteki ülseratif kolitte, dışkı hemen daima makroskopik olarak kan içerir. Eğer ishal kan içermiyor ise ülseratif kolitis tanısından şüphe edilmelidir. Ülseratif kolitli olgularda taze kan dışkıyla karışık veya şekilli dışkıdan ayrı olarak gözlenebilir. Hastalığın rektumu tuttuğu (hemorajik proktit) hastalarda başlıca şikayet taze kan içeren dışkılamadır. Kanlı dışkılama normal kıvamda, hatta sert dışkının üzerinde çizgi tarzında veya gaitadan ayrı taze kan içeren dışkılama tarzında bile olabilir. Bu durum bazen yanlışlıkla hemoroidal kanamalarla karıştırılabilir. Hastalık rektumdan proksimal kolona doğru ilerledikçe şekilli dışkılama oranı azalır ve kan genellikle gaita ile karışır ve hatta bazen dışkının büyük çoğunluğunu kan oluşturabilir. Hastalık şiddetli olduğunda da kanlı fekal materyale püy de ilave olabilir. Klinik tablo ilerlerse kanlı mukuslu dışkılamaya inkontinans eşlik edebilir²².

2.7.4.1.2. İshal

Aktif ülseratif kolitte hastaların çoğunda ishal mevcuttur ve doktora başvurma nedenidir. Ancak ishal daima her hastada mevcut değildir. Örneğin proktit veya proktosigmoiditli hastalarda katı kıvamda dışkılama hatta konstipasyon şikayeti olabilir. İshal hemen daima kan, sıklıkla bol miktarda mukus ve pü içerir.²²

2.7.4.1.3. Karın Ağrısı

Ülseratif kolitli hastaların çoğunda karın ağrısı baskın olan semptom değildir ve geriplanda kalır. Aktif ülseratif kolitli bazı hastalarda karın sol alt kadranda, karında belli belirsiz rahatsızlık hissi ve ya karının orta kesiminde kramplar olabilir. İnflamasyonun şiddetli olduğu olgularda gece uyandıran ağrılı dışkılamalar da diğer önemli bir özelliktir. Dışkılama sonrası genelde karın ağrısı hafifler. Ağrının sebebinin kolonik inflamasyona bağlı kolon distansiyonu nedeniyle kasların kontraksiyonu ile ilişkili olduğu sanılmaktadır²².

2.7.4.1.4. Ateş

Genelde orta veya daha şiddetli olgularda belirgin olup hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Lokal ve sistemik komplikasyon gelişen hastalarda da ateş görülür²².

2.7.4.1.5. Kilo Kaybı

Hastalığın aktivitesi ve yaygınlığına bağlıdır. Malabsorbsiyonu gelişen olgularda zayıflama yanında beslenme bozuklukları da dikkat çekicidir. İştahsızlığa bağlı azalmış gıda alımı, inflamasyonlu ülser mukozadan protein kaybı, hiperkatabolizma ve kronik inflamasyon nedeni ile azalmış albumin sentezi ve bunlara bağlı kilo kaybı ve hipoalbumemi gelişir²².

2.7.4.1.6. Halsizlik ve Anemi

Kilo kaybına ek olarak anemi gözlenebilir. Hastalarda ayrıca anemi nedeni ile nefes darlığı, ayak bileği ödemi, halsizlik semptomları gelişebilir. Mevcut anemi kan kaybına bağlı olabildiği gibi inflamasyonun ve kullanılan ilaçların kemik iliği üzerine baskısına bağlı olabilir²².

2.7.4.1.7. Karaciğer ve Biliyer Bulgular

Ülseratif kolitli olguların %5'inde primer sklerozan kolanjit bulunur. Diğer yandan primer sklerozan kolanjit olgularının yaklaşık % 75'inde ülseratif kolit mevcuttur²².

2.7.4.1.8. Ekstraintestinal Tutulum

Ekstraintestinal tutulum hastaların %40'ında gözlenir. Bu bulguların bazıları hastalığın aktivitesi ile yakın ilişkili iken bazıları ilişkisizdir. Hastalığın aktivitesi ile ilişkili olanlar: eritema nodosum, periferik artropati, hepatosteatoz, konjunktivit, episklerit, iritis, anterior

üveit, stomatit, multipl oral aftöz ülserler, piyoderma gangrenosum. Hastalığın aktivitesiyle ilişkisiz olanlar: ankilozan spondilit, sakroileit, osteoporoz ve osteomalazi, perikolanjit, sklerozan kolanjit, tromboflebit, safra taşları ve kanseri, obstrüktif üropati, üriner sistem fistülizasyonu, gelişme geriliği, vitamin kalsiyum eksikliği, anemi (demir, B₁₂, folat eksikliği), amiloidozis, perikardit, sweet sendromudur²².

2.7.4.2. FİZİK BULGULAR

Genellikle hafif ve orta şiddetteki hastalıkta çok az sayıda fizik muayene bulgusu vardır. Şiddetli atak olan ciddi hastalarda, genellikle hastaların genel durumu kötüdür. Bu hastalarda kilo kaybı, sıvı ve elektrolit kaybına bağlı bulgular gözlenir. Anemik olabilirler. Demir eksikliğine bağlı bulgular, ateş mevcut olabilir. Anemi veya hipoproteinemiye bağlı ödem gelişebilir. Oral kandidiyazis ve ya ağızda aftlar bulunabilir. Parmaklarda çomaklaşma kronik hastalığın bir bulgusu olarak gözlenebilir. Karın distandü ve timpanik, kolon hassas ve bağırsak sesleri azalmış olabilir. Fakat asla Crohn hastalığında olduğu kadar şiddetli değildir²².

2.7.4.3. ÜLSERATİF KOLİT'DE TANI YÖNTEMLERİ

Laboratuar testleri hastalığın tanısını destekleme, hastalığın şiddetini belirleme, seyrini tahmin etme, tedavinin düzenlenmesi, takibi ve alevlenmelerin tespitinde faydalıdır.

2.7.4.3.1. Gaita tetkiki

Ülseratif kolitte mikroskopik olarak gaita çok sayıda lökosit, taze eritrosit ve eosinofil içerir. Özellikle enfeksiyon düşünülen olgularda dışkıının makroskopik ve mikroskopik tetkiki çok önemlidir. Çünkü gaita incelemesi ile özellikle benzer klinik tabloya yol açan enfeksiyöz etkenlerin ekarte edilmesi mümkün olabilir. Rutin kültür yanında salmonella ve shigella aranmalı eğer tanıda şüphe varsa Clostridium difficile, Campylobacter ve Yersinia enfeksiyonları için özel kültür yapılmalıdır^{22,24}.

2.7.4.3.2. Periferal Kan Tetkiki

Anemi: Pek çok hastada kan kaybına bağlı demir eksikliği gelişir. Anemi kan kaybı dışında, kronik inflamasyonu nedeni ile gelişen kemik iliği süpresyonuna ve ilaçlara bağlı olarak da meydana gelebilir.

Lökosit: Ülseratif kolitli hastalarda genellikle nötrofillerin ön planda olduğu beyaz küre artışı mevcuttur. Formülde genellikle sola kayma vardır.

Trombosit: Hastalığın aktif dönemlerinde trombositozis görülebilir.

Albumin: Hastalığın aktif olduğu dönemlerde ve ciddi aktiviteli olgularda serum albumini genelde düşüktür. Buna malnütrisyon ve bağırsaklardan protein kaybının büyük oranda etkisi vardır.

Eritrosit sedimantasyon hızı: Genelde inflamasyonun olduğu bütün hastalarda kullanılan bir parametredir. Ülseratif kolitte hastalığın aktivitesine paralel olarak yükselir.

C-reaktif protein (CRP): Genellikle ülseratif kolitte artan bir akut faz reaktanıdır.

Sitokin belirteçleri: Birçok çalışmada TNF alfa seviyelerinin hem ülseratif kolit hem de Crohn hastalığının şiddetiyle artışı gösterilmiştir. Benzer şekilde IL-1 ve reseptörlerinin tayin edilmesi de TNF-alfaya benzer şekilde hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Serolojik testler: Ülseratif kolitte hastalığın tanı, ayırıcı tanı, prognoz ve tedavisinde serolojik belirteçlerin önemi giderek artmaktadır. Bu testlerden Anti-neutrophyl cytoplasmic antibody (ANCA) ve Anti Saccharomyces Cerevisiae Antibody (ASCA), anti-outer membrane porin C (anti-OmpC) sayılabilir. ANCA ve ASCA'nın birlikte değerlendirmesi özellikle İndetermine kolitlerde önemlidir. ASCA tek başına veya ANCA ile birlikte pozitifliği olan olgularda son tanı olarak genelde Crohn hastalığı olmaktadır. İndetermine kolitte ANCA pozitifliği yanında ASCA negatif ise son tanı olarak genelde Ülseratif kolit olarak sonuçlanmaktadır. Eğer ANCA ve ASCA negatifliği varsa hastaların genel seyri indetermine (belirsiz) kolit olarak devam etmektedir. Bu testlerin tarama amaçlı olarak özellikle çocuklarda kullanılmasının yararlı olduğu, erişkinlerde ise uygun olmadığı kabul edilmektedir^{22,25}.

2.7.4.4. AYIRICI TANI

Ülseratif kolitin ayırıcı tanısında birçok hastalığı düşünmek gerekir. Kesin tanı hemen hemen her zaman klinik, labaratuvar, radyografik, endoskopik ve histolojik verilerin tümünün birlikte değerlendirilmesiyle konur^{22,26}.

Ülseratif kolitin ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken birçok hastalık ve durum mevcuttur. Bazı hastalıklar klinik prezentasyon ve endoskopik ve radyografik görünümle ile ülseratif koliti daha sıklıkla taklit edebilir (Tablo-5). Ülseratif kolit düşünülen tüm hastalar

için ayırıcı tanıda incelenmesi gereken halen en önemli tablo enfeksiyöz kolitlerdir. Özellikle salmonella, shigellaya bağlı ve amebik kolit ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir. Kullanılan bazı ilaçlar, gastrointestinal traktüste hasar yaparak ülseratif koliti taklit eder, bu sebeple şüphe edilen olgularda kullanılan değişik ilaçlar dikkatlice gözden geçirilmelidir. Neoplastik durumlar, ister primer ister metastatik olsun, sıklıkla gastrointestinal traktüsü tutarlar ve zaman zaman da ülseratif kolit benzeri bir durum olarak karşımıza çıkarlar, bu nedenle özellikle yaşlı hastalar söz konusu olduğunda akla getirilmelidir. Çölyak hastalığı, mikroskobik kolit ve eozinofilik gastroenterit gibi inflamatuvar durumlar, klinik prezantasyon olarak ülseratif koliti andırabilirler, bu nedenle bu hastalıkları ayırt edebilmek için klinik ve histolojik ipuçlarına çok dikkat edilmelidir. Radyasyon hasarından akut tromboz ve vaskülit kadar değişken vasküler sendromlar, zaman zaman ülseratif kolitle karışabilir. Kronik diyare ve karın ağrısı ile karşımıza çıkan hastalıklarda fonksiyonel hastalıklar hatırlanmalıdır²².

Ülseratif kolit tanısı almasına rağmen ülseratif kolit olmayan hastalık grupları hiç azımsanmayacak kadar çoktur

Enfeksiyöz kolit
Bakteriyal: Campylobacter, salmonella, shigella, yersinia, E.coli0157:H7
Amebik kolit
Antibiyotiğe bağlı kolit (C.difficile)
Non-enfeksiyöz kolit
Crohn koliti
İskemik kolit
Radyasyon koliti
Mikroskobik kolit: kollojenöz, lenfositik kolit
İlaçlara bağlı kolit
NSAİİ koliti
Kemoterapi (metotreksat-isotretionin)
Altın tuzları tedavisi
Penisilamin
Divertiküler hastalıklar
Soliter rektal ülser
Diversiyon koliti
Akut graft versus host hastalığı
Kaposi sarkomu
Portal kolopati
Polipozis sendromu
Behçet hastalığı

Tablo5: Ülseratif koliti taklit eden hastalıklar²²

2.8. ÜLSERATİF KOLİTİN LOKAL(KOLONİK) KOMPLİKASYONLARI

2.8.1. Perforasyon

Kolonun perforasyonu sıklıkla toksik megakolon komplikasyonu sırasında gelişir. Ancak şiddetli ülseratif kolitin seyri sırasında toksik megakolon olmaksızın da gelişebilir. Bu tip perforasyon daha ziyade başlangıç döneminde kolitin ilk atağı sırasında gelişir. Perforasyonların çoğu sol kolondan özellikle sigmoid kolondan gelişir. Steroid tedavisinin kolon perforasyonunun gelişmesi için bir risk faktörü olduğu öne sürülür. Bazı araştırmacılar ise bu bulguyu gösterememişlerdir²¹.

2.8.2. Striktür

Ülseratif kolitte klinik olarak önemli striktür gelişimi nispeten nadirdir. Striktürlerin dikkatli histolojik incelenmesi fibrozis olmaksızın muskularis mukozada kalınlaşmayı ve hipertrofiyi gösterir. En sık olarak da sigmoid ve rektumda gözlenirler. Striktürlerin çoğu kısadır ve tipik olarak 2-3 cm uzunluğundadır. Ülseratif kolitte striktürler sıklıkla malignite gelişimi ile ilişkilidir. Striktür bulunuşu altta yatan malign tümör şüphesini artırır. Uzun süren ülseratif kolitli bir hastada striktür gelişimi malignite gelişimi açısından endişe kaynağı olmalı. Malignite riski nedeniyle rezeksiyon yapılmasını gerektirebilir²¹.

2.8.3. Toksik Megakolon

Toksik megakolon için tanı kriterleri: tanı için kolonik distansiyonun radyolojik olarak gösterilmesine ilaveten aşağıdaki dört durumdan üçü mevcut olmalıdır:

- 38.6 °C'den yüksek ateş
- Kalp atım sayısının dakikada 120'yi geçmesi
- Nötrofil sayısının mm³'te 10.500'ü geçmesi
- Anemidir.

Tanı için dehidratasyon, mental değişiklikler, elektrolit bozukluğu, hipotansiyondan oluşan toksiste bulgularından en azından biri de mutlaka bulunmalıdır.

Toksik megakolon genellikle pankolitli hastalarda gelişir. Kolonik motiliteyi azaltan ilaçlar (antikolinergik ilaçlar, narkotikler ve antidiyareikler) toksik megakolon gelişimine neden olabilir veya artırabilir. Şiddetli ülseratif kolitli hastalarda antikolinergik ilaçlar ve

antidiyareik ilaçların kullanımı kontraendikedir. Hatta orta dereceli aktiviteli ülseratif kolitli hastalarda bile bu ilaçlar dikkatle kullanılmalıdır. Karın radyografisinde 6 cm'yi geçen kolonik dilatasyon gözlenebilir. Transvers kolon en şiddetle tutulan kolon olmamasına karşın en sıklıkla dilate olan yerdir. Bunun nedeni, kolonik gazın kolonda en üstte bulunan bölgesi olan transvers kolonda toplanmasıdır. Laboratuar bulgularının toksik megakolonda diagnostik olamamasına rağmen bazı laboratuar anormallikleri bir arada gözlenir. Genellikle nötrofillerin baskın olduğu bir lökositoz vardır. Diyare nedeniyle oluşan kayıplar nedeniyle ayrıca hipokalemi, hipoalbuminemi gözlenebilir²¹.

2.8.4. Masif Kanama

Acil kolektomi gerektiren masif kolonik hemoraji Ülseratif kolitin nadir bir komplikasyonudur²¹.

2.8.5. Malignite Gelişimi

Kronik ülseratif kolitli hastalarda artmış kolon kanseri gelişme riski vardır. Malignite riski ülseratif kolitin en korkulan yönüdür. Sporadik kolon kanserine zıt olarak Ülseratif kolitli hastalarda kanserin adenomatözden polipten menşe alması gerekmez. Fakat kolonoskopide yanındaki displastik olmayan mukozadan ayırt edilemeyen düz displastik epitelyumdan menşe alabilir. Ülseratif kolitli olmayan hastalar gibi Ülseratif kolitli hastalarda displastik değişiklikler gösteren polipler gelişebilir²¹.

2.8.6. Primer Sklerozan Kolanjit

Ülseratif kolitli hastalarda primer sklerozan kolanjit (PSK) insidansı yaklaşık olarak %5'tir. Çeşitli vaka serileri ülseratif kolit ve PSK'lı hastaların yalnız başına ülseratif koliti olan hastalara göre kolorektal kanser için yüksek risk altında olduklarını göstermektedir²¹.

2.8.7. Ailede Kolorektal Kanser Bulunması

Birinci derecede akrabaları arasında kolorektal kanser bulunanlarda kolorektal kanser gelişmesi yaklaşık olarak iki kat daha yüksektir²¹.

2.9. TEDAVİ

Tedavi algoritmaları oluşturulurken etken maddenin hastalıklı bölgeye ulaşılması açısından tutulum bölgeleri en önemli özelliklerden birisidir. Örneğin suppozituarlar proktit ve bazı proktosigmoiditlerde etkili olabilirken rektal köpük formülasyonları inen kolona kadar

ulaşabilmekte lavmanın ise doğru uygulandığında splenik flexuraya kadar ulaşabildiği söylenebilmektedir. 5-Amino Salisilik Asit (5-ASA) türevlerinin, değişik farmakolojik formülasyonlarıyla ince barsak ve kolonun hedef bölgelerinde açılıp maksimum etki göstermesi sağlanmaktadır. Hastalığın şiddeti tedavi seçiminde dikkate alınan bir diğer önemli unsur olmaktadır. Güncel klavuzlar ışığında, tutulum bölgelerine tedavi önerileri şöyledir^{2,28}:

2.9.1. PROKTİT

Hafif, orta şiddette proktit için ilk seçenек tedavi meselazin 1 gram suppozituvardır. Meselazin köpük, buna etkin bir alternatif olabilir. Tek başına oral meselazinin etkinliği düşüktür. Ancak topikal formla kombine kullanılması etkinliği artırabilir. Tedavi yanıtı genellikle 3 hafta içerisinde alınır. İlk atakta idame tedavi gerekmez. Refrakter vakalarda steroidler kullanılabilir^{2,29}.

2.9.2. SOL TİP KOLİT

Hafif-orta-aktif ülseratif kolitte topikal 5-ASA, oral 2 gr/günün üzerinde bir dozda oral meselazinle kombine kullanılmalıdır. Topikal meselazin, topikal steroidden daha etkilidir. Dolayısıyla tolere edilemediği durumda steroid tercih edilmelidir. Topikal budesonid, sistemik yan etkileri az olduğunda önerilmektedir. Etkin tedavi için yeterli doza çıkılması önemlidir (meselazin için 4 gr/gün). Tedavi yanıtı genellikle 3-6 hafta içerisinde alınır. Remisyon sonrası idame doza düşülebilir (meselazin 1.2-2.4 gr/gün). Meselazin tedavisinde hızlı yanıt alınmazsa ve ya prezentasyon ciddi kolit şeklinde olursa sistemik steroid (prednizon 40-60 gr/gün) önerilmektedir. Yanıt genellikle 10-14 günde alınır, ardından doz azaltılarak kesilir. Ciddi kolitli hasta, yatırılarak takip ve tedavi edilmelidir. Steroide yanıtı ve refrakter hastalara immunomodülatör (İMM) tedavi olarak azatiopürin (AZA) ve ya 6-merkaptopürin (6-MP) önerilir ki bu tedaviye yanıt 2-3 ayda başlar. Bu ajanlar aynı zamanda steroidin yan etkilerinden korumak açısından 3 ayda kesilebilmelerini sağlarlar. Refrakter vakalarda infliximab kullanılabilir, ancak 7. ayın sonunda steroidsiz remisyon oranı % 21'de kalmaktadır^{2,30,31}.

2.9.3. EKSTENSİF KOLİT VE PANKOLİT

Hafif-orta şiddetteki vakalara ilk basamak tedavisinde meselazin > 2 gr/ gün ile topikal meselazin veya steroidli lavman kombinasyonu önerilir. Hızla yanıt vermeyen veya ciddi kolitle prezente olan vakalara sistemik steroid tedavisi uygulanır. Steroid refrakter ve steroid bağımlı ülseratif kolitte infliximab, siklosporin ve takrolimus tedavisinin başarısı çeşitli

çalışmalarda gösterilmiştir. Bunlardan infliximab'ın orta-ciddi ülseratif kolitte remisyon indüksiyonu ve idamesinin yanında mukuzal iyileşme ve kolektomi ihtiyacında azalma sağladığı bildirilmiştir. Azatiopürinle infliximabın birlikte kullanılması indüksiyon ve idame tedavide her iki ilacın monoterapisine karşı üstün bulunmuştur. Bu yaklaşımla anti-TNF ajana bağlı gelişen antikolların yol açtığı etki kaybının engellenebileceği düşünölmektedir. Kombinasyon tedavisinin, kullanılan ajan sayısıyla doğru orantılı olarak opportünistik enfeksiyon riskinde belirgin artışa neden olduğu, ancak bunların genellikle ciddi enfeksiyonlar olamadığı bildirilmişti. Kombinasyon tedavisinin arttırdığı bir başka risk ise normalde çok nadir görölen hepatosplenik T hücreli lenfoma riskidir. Melenom dışı cilt kanseri riskini arttırdığını bildiren yayınlar da mevcuttur^{2,32,33}.

2.9.4. CİDDİ VE YA FULMİNAN KOLİT

Bu tip hastalar mutlaka hospitalize edilerek tedavi verilmeli ve yakinen izlenmelidir. Oral alım kesilmeli, parenteral beslenme ve parenteral steroidler başlanmalıdır. Önerilen doz 48-60 mg/ gündür. 2-3 gün içinde yanıt vermeyen olgulara topikal steroidde ilave edilebilir. Ateşi olan akut faz yanıtı belirgin hastalara sistemik antibiyotik tedavisi (ciprofloksasin ile kombine metronidazol) önerilmektedir.

Toksik megakolon veya perforasyon bulguları olan hastalara ayrıca nazogastrik drenaj ve rektal tüp uygulanması yanıtız olguların 72 saat içerisinde cerrahiye verilmesi gereklidir.

Cerrahiye kabul etmeyen refrakter ciddi kolit olgularına siklosporin, infliximab veya takrolimus verilmesi cerrahi ihtiyacını geciktirebilmektedir. Siklosporine yanıt veren olgulara idame tedavi için steroidlerde olduğu gibi İMM ilaçlar başlanmalıdır ve 3 aydan sonra onlarla devam edilmelidir^{2,34,35}. İnfliximab ile remisyona giren olgularda idame tedavide infliximab ile devam edilmesi önerilmektedir.

Ülseratif kolitte adalimumab ile ilgili çalışmalrda genellikle CH için olduğundan daha yüksek dozda ilaç gerekmektedir. Reinisch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 160 mg ardından 2. hafta 80 mg, ardından 4.ve 6. haftalarda 40 mg adalimumab ile 0. hafta 80 mg'ın ardından 40 mg ile 2, 4, 6. haftalarda uygulandığında remisyona girme oranları ilk grupta %18.5, ikinci grupta %10.0, plaseboda ise %9.2 olarak saptanmıştır^{2,36}. Bu fark anlamlı olsa da rutin kullanılmasını önermek aşınsından řu an için yeterli değildir.

Kolon kanseri riskinde artış nedeniyel pankolitli hastaların, idame dozunda ömür boyu 5-ASA alması önerilir

2.10. CERRAHİ

Medikal tedaviye yanıt vermeyen masif kanama, perforasyon, toksik megakolon, displazi ve karsinoma gelişmesi durumunda endikedir. Ciddi kolitle başvuran hatsaların% 20'sinde ilk yatışta cerrahi gerekmektedir. Başka bir seride 15-25 yıllık vakaların %30'unda cerrahi uygulandığı bildirilmiştir. Yaygın tutulumda cerrahi gereksinimi lokalize distal hastalığa göre daha azdır³⁷.

2.11. RESVERETROL

Trans-Resveratrol (trans-3, 5, 4'-trihydroxystilbene) üzümde, dutta, yer fıstığında ve birçok geleneksel ilaçlarda bulunan doğal bir polifenoldür. Birçok çalışma bu fenolün kanser, diabetes, Alzheimer, kardiyovasküler ve akciğer hastalıkları gibi yaş ilişkili hastalıklarda umut verdiğini gösterdi³⁸.

2.11.1. Trans-Resveratrol'ün Kimyası

Trans-Resveratrol iki aromatik halkanın bir etilen köprüsüyle birleşmesiyle oluşmuş stilbene ailesine ait bir polifenoldür. Trans-Resveratrol, 3 molekül malonil CoA ve bir molekül 4-coumaroyl CoA'nın trans-Resveratrol sentetazla katelizlenmesiyle oluşur. Bitkilerde bulunan trans-Resveratrol sentezi hasarlanma, UV radyasyon ve mantar enfeksiyonları gibi ekzojen stres faktörleriyle tetiklenmektedir. Bu nedenle bitkilerin ikinci metaboliti 'pytoalexin' olarak tanımlanır. Trans-Resveratrol strese maruziyetten yaklaşık 42-72 saat sonra pik yapar, stilbene oksidaz aktivasyonunun sonucu olarak 42-72 saat sonra azalır³⁸.

2.11.2. Trans-Resveratrol'ün Kaynakları

Trans-Resveratrol ilk defa 1940 yılında *Veratrum grandiflorum*'un köklerinden elde edilmiştir. Resveratrol kelimesi bu bitkinden gelir. 'Res' Latince 'ondan gelen' anlamında bir önektir ve 'ol' ise yapısında alkol parçası varlığını gösteren bir son ektir. 1963 yılında 'polygonum cuspidatum' bitkisinin kurumuş köklerinin aktif bileşeninde tanımlanmış, kojo-kon olarak isimlendirilmiş; dermatit, gonore ve hiperlipidemi gibi hastalıkların tedavisinde Asya geleneksel tıbbında kullanılmış. 1976 yılında *Vitis vinifera*'nın yapraklarından elde edildi. 1992 yılında üzüm kabuğundan ve şaraptan elde edildi. Sonrasında bu polifenol 70'den fazla bitkide tanımlandı³⁸.

Üzümde trans-Resveratrol 50-100µg/g (taze ağırlığında) konsantrasyonunda bulunur. Kırmızı şarapta trans-Resveratrol saptanamayacak değerlerden 14.3 mg/dl (62.7 µM) değerine kadar

değişen miktarlarda bulunur. Üzüm ve şaraba ilave olarak trans resveratrol yer fıstığı (*Arachis hypogaea*), dut (*vaccinium family*), şam fıstığında da (*pistacia vera*) bulunur³⁸.

2.11.3. Resveratrolün Önceki Çalışmalarda Gösterilmiş Etkileri:

1. Kanserden koruyucu etkisi
2. Kalp hastalıklarına karşı koruyucu etkisi
3. Antidiyabetik etkisi
4. Nöroprotektif etkisi
5. Anti-inflamtuvar
6. Antiviral etkisi
7. Testosteron seviyesi üzerine etkileri gösterilmiş.

3. MATERİYAL VE METOD

3.1. Deney Hayvanları

Bu deneysel çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Laboratuvarı Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi'nde, Ağustos 2012-Ocak 2013 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışma ile Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı alındı (03.05.2012 tarihli etik kurul oturum no:2012/4-karar No:5). Çalışmada kullanılacak ratlar, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Barınağı'ndan temin edildi. Çalışmada ağırlıkları 200-250 gram arasında değişen 28-32 haftalık 37 adet Wistar-Albino erkek rat kullanıldı. Ratlar 1 hafta önce laboratuvar koşullarına alınarak, 21⁰C'de barındırıldı ve standart rat yemi ile beslendi. Ratlar deneyden bir gece önce su serbest olmak üzere aç bırakıldı.

3.2. Deney Grupları ve Tedavi Protokolü

Gruplar randomize olarak 1. grup 7 rat, 2. , 3. , 4. , gruplar 10 'ar rattan oluşmak üzere toplam 4 guba ayrıldı:

I. Grup (kontrol grubu): Ratlara çalışma boyunca (4 gün) intraperitoneal 1 ml saline uygulandı.

II. Grup (kolit grubu): Ratlara 2 ml %4'lük asetik asit intrarektal verilip kolit oluşumu tetiklendi.

III. Grup (İntragastrik resveratrol grubu): Ratlara kateterizasyonla 2 ml %4'lük asetik asit intrarektal verilip kolit oluşumu tetiklendi. Kolit tetiklenmeden 1 saat önce ve 3 gün boyunca günde bir kez 30 mg/ kg intragastrik resveratrol verildi.

IV. Grup (İntraperitoneal resveratrol grubu): Ratlara kateterizasyonla 2ml %4'lük asetik asit intrarektal verilip kolit oluşumu tetiklendi. Kolit tetiklenmeden 1 saat önce ve 3 gün boyunca günde bir kez 30 mg/kg intraperitoneal resveratrol verildi.

Ratlara, kolit oluşturmadan önce eter anestezi uygulandı. Deney süresince spontan solunuma bırakıldı. Deneysel kolit MacPherson ve Pfeiffer'ın tarif ettikleri şekilde oluşturuldu. Bu metoda göre 6 F pediatrik kateter rektal yoldan 6 cm içeri itildi. Bu kateterden %4'lük asetik asit 2ml kadar verildi. Daha sonra sıçanlar verilen maddenin kaçmasını engellemek için trendelenburg pozisyonunda bekletildi (yaklaşık 45 saniye).

3.3. Kalın Barsak Hasarının Değerlendirilmesi

Sıçanlar 4 gün sonunda genel anestezi altında servikal dekapitasyonla sakrifiye edildi. Tüm operasyonlar steril olmayan temiz koşullarda yapıldı. Karın alt kısmına 3-4 cm insizyon yapılarak batına girildi. Bütün ratlar rektum ve proksimalini içeren 8 cm lik distal kalın barsak çıkarıldı. Alınan kalın barsak rezeksiyon materyalindeki fekal içerik saline ile hafifçe temizlendi.

3.3.1. Makroskopik-Mikroskopik Analiz

Çıkarılan kalın barsak örnekleri longitudinal olarak 2 parçaya ayrıldı. Parçalardan biri %10'luk formaldehit içine konularak histopatolojik tetkike gönderildi. Diğer parçalar ise dokuda total antioksidant status, total oxidant status, total tiol düzeyleri, TNF-alfa, IL-1, IL-6 bakılmak üzere içinde saline bulunan 2 ml'lik ependorf tüplerine konarak +4 °C'ye koyuldu. Kolon örnekleri makroskopik görünüşlerine göre Morris ve arkadaşları tarafından düzenlenen skalaya göre 0'dan 4'e kadar skorlandı.

SKOR	Makroskopik görünüm
0	Makroskopik değişiklik yok
1	Sadece mukozal eritem var
2	Hafif mukozal ödem, hafif kanama ve küçük erozyonlar var
3	Belirgin ödem, kanama ve ülser olması
4	Ödem, ciddi ülser ve doku nekrozu

Tablo-6: Kolon örneklerinin makroskopik görünümüne göre skorlanması

Histolojik analizler Yamamoto ve arkadaşlarının tariflediği şekilde yapıldı. Kısaca, parafin bloklar oluşturulduktan sonra alınan kesitler hemotoksileneozin(H&E) ile boyanıp mikroskop altında incelendi. Kalın barsak mukozasındaki mikroskopik değişiklikler 0-3 değerleri arasında derecelendirildi.

Nekroz	0-3
Submukozal ödem	0-3
İnflamatuvar hücre infiltrasyonu	0-3
Perforasyon	0-1

Tablo 7: Histopatolojik Hasar Kriterleri.

Diğer kalın barsak örnekleri epandorf tüplerinden çıkarıldıktan sonra 0.25 M soğuk sukroz içerisinde homojenize edildi ve 14000 rpm'de santrifuj yapıldı. Oluşan supernatanda ise biyokimyasal parametreler çalışıldı.

3.4. BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

Tüm doku örnekleri serum fizyolojikle yıkandıktan sonra biyokimyasal analizleri yapılmaya kadar -20°C de saklandı. Analiz öncesi ağırlıkları alınan dokular 50 mM pH 7,4 fosfat tamponu ile 14000 devirde 30 dakika homojenize edildi. Daha sonra +4°C de 10000 x g de 30 dakika santrifuj edilerek süpernatantları ayrıldı. Elde edilen süpernatantlardan İL-6, İL-1 beta, TNF alfa, TAS, TOS, Tiol düzeyleri ve doku protein tayini yapıldı. IL-6, IL-1 beta, TNF alfa düzeyleri Diasource marka elisa kitleri (Belgium) kullanılarak tespit edildi. TAS, TOS ve Tiol düzeyleri ise Relassay marka kit kullanılarak kolorimetrik yöntemle ölçüldü. Doku protein düzeyleri Lowry yöntemine göre tayin edildi⁶².

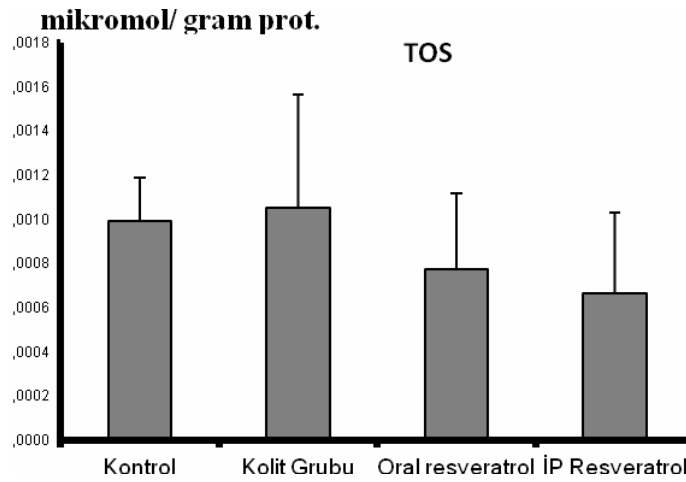
3.5. İSTATİKSEL ANALİZ:

İstatistik değerlendirme; bilgisayar ortamında, statistical Package for the Social Sciences (SPSS 11.0 versiyon) programında yapıldı. Sonuçlarımız ortalama ±standart sapma şeklinde verildi. Grupların biyokimyasal parametreleri ve histolojik karşılaştırılması için One Way Anova ve Post-Hoc testi (Tukey) kullanıldı. Her iki test içinde p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Doku Total Oksidan Status düzeyleri

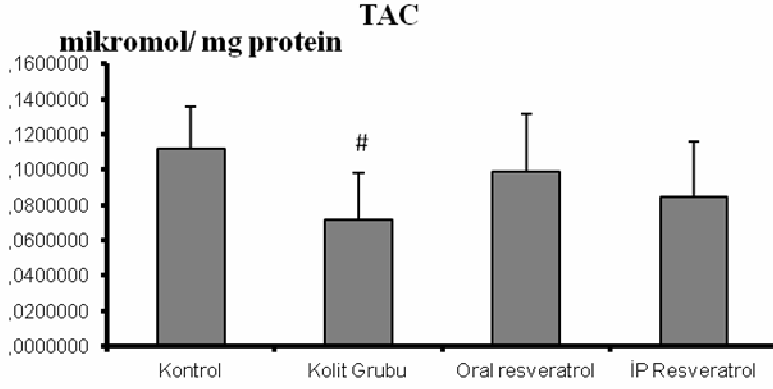
Doku TOS düzeylerinde, asetik asitin intrarektal verilmesi sonrası kolit grubunda kontrol grubuna göre artış görüldü, ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Hem intraperitoneal hem de oral resveratrol tedavisi ile doku total oksidan seviyesinde kolit grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalma görüldü ($p>0.05$). TOS düzeyleri açısından tedavi grupları arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$).



Şekil-1: Oral resveratrol ve intraperitoneal resveratrol tedavisinin kalın barsak TOS düzeyleri üzerine etkileri

4.2. Doku total antioksidan kapasite düzeyleri

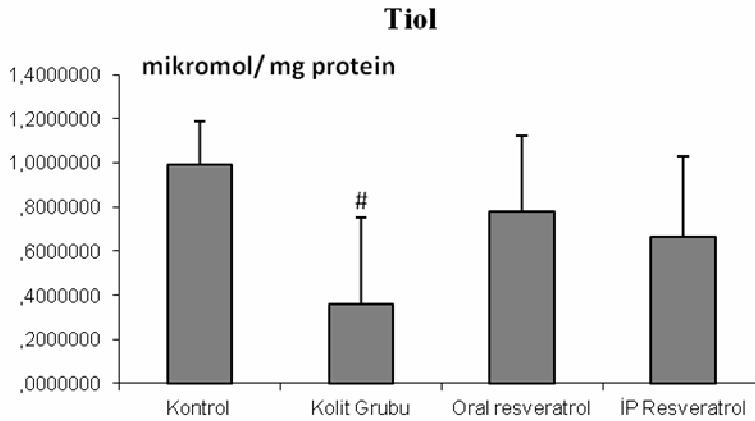
TAC düzeyleri değerlendirildiğinde; kolit grubunda TAC düzeyleri kontrol grubuna göre düşük olduğu tespit edildi. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Oral resveratrol ve intraperitoneal resveratrol tedavisiyle TAC düzeyleri kolit grubuna göre yüksek saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).



Şekil-2: Oral resveratrol ve intraperitoneal resveratrol tedavisinin kalın barsak TAC düzeyleri üzerine etkileri. #, kolit grubu, kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).

4.3. Doku Tiol düzeyleri

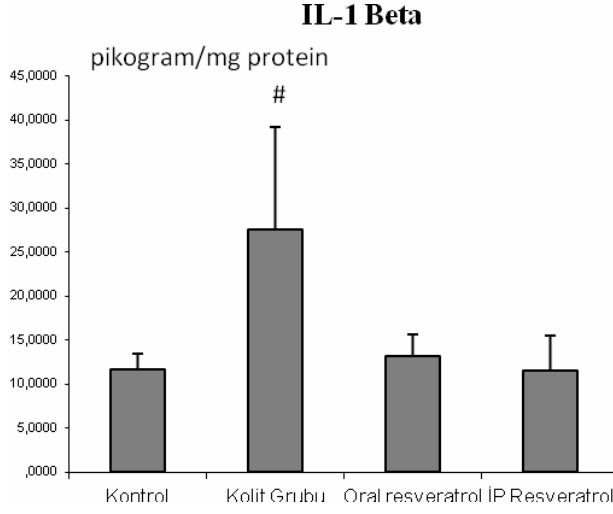
Kalın barsak dokusu total tiol düzeyleri değerlendirildiğinde; kontrol grubuna göre kolit grubunda ve tedavi gruplarında tiol düzeyleri azaldı. Kolit grubundaki azalış kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Tedavi gruplarında kolit grubuna göre tiol düzeylerinde artış görüldü. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Oral resveratrol grubunda intraperitoneal resveratrol grubuna göre total tiol düzeylerinde daha fazla artış görüldü. Ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).



Şekil-3: Oral resveratrol ve intraperitoneal resveratrol tedavisinin kalın barsak TIOL düzeyleri üzerine etkileri. #, kolit grubu, kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).

4.4. Doku IL-1 beta düzeyleri

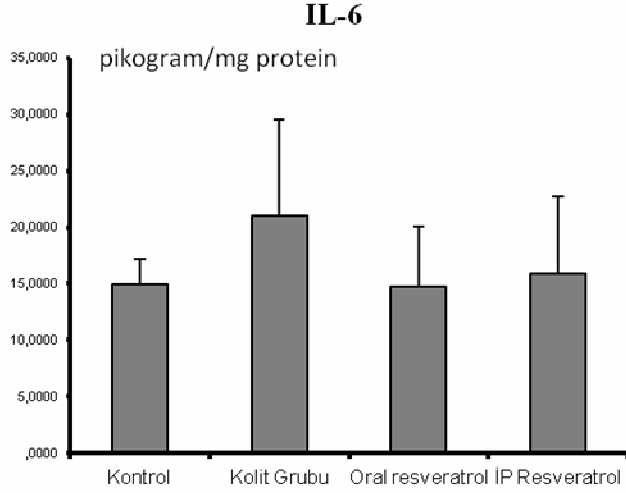
Asetik asidin intrarektal verilmesiyle kolit grubunda IL-1 beta düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmış olarak saptandı ($p<0.001$). Oral resveratrol ve intraperitoneal resveratrol grubunda IL-1 beta düzeyleri kolit grubuna göre anlamlı derecede düşük saptandı ($p<0.05$). Tedavi grupları arasında istatistiki fark saptanmadı.



Şekil 4: Oral resveratrol ve intraperitoneal resveratrol tedavisinin kalın barsak IL-1 düzeyleri üzerine etkileri. #, kolit grubu tüm gruplardan istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$).

4.5. Doku IL-6 düzeyleri

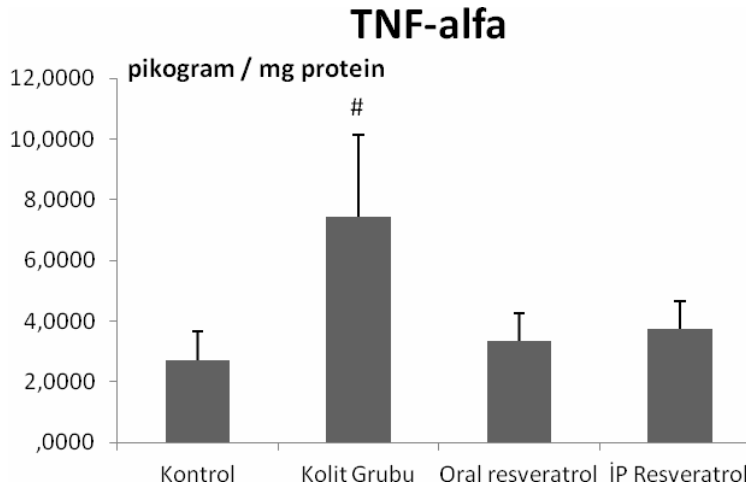
IL-6 düzeyleri açısından değerlendirildiğinde ise; kolit grubunda IL-6 düzeyi kontrol grubuna göre arttı. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Oral resveratrol ve intraperitoneal resveratrol tedavisi ile IL-6 düzeyleri, kolit grubuna göre azaldı. Ancak bu azalış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Tedavi grupları arasında istatistiki fark saptanmadı.



Şekil 5: Oral resveratrol ve intraperitoneal resveratrol tedavisinin kalın barsak IL-6 düzeyleri üzerine etkileri

4.6. Doku TNF-alfa düzeyleri

Asetik asidin intrarektal verilmesiyle kolit grubunda TNF-alfa düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmış olarak saptandı ($p < 0.05$). Oral resveratrol ve intraperitoneal resveratrol grubunda TNF-alfa düzeyleri kolit grubuna göre azalma saptandı. Ancak bu azalış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Tedavi grupları arasında istatistiki fark saptanmadı.



Şekil 6: Oral resveratrol ve intraperitoneal resveratrol tedavisinin kalın barsak TNF alfa düzeyleri üzerine etkileri. #, kolit grubu, kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$).

4.7. Makroskopik ve Histopatolojik Bulgular

Kontrol grubunda bulunan ratlardan alınan kolon örneklerinde genellikle normal görünüm vardı. Kolit grubunda mukozal kalınlaşma, ödem, kanama, lineer ülser, doku nekrozu ve kolonik hasar vardı. Oral resveratrol tedavi grubunda hafif mukozal eritem, ödem, hafif kanama ve erozyon saptandı. Küçük ülserler bazı kolon örneklerinde saptandı. Makroskopik değişiklik skoru kolit grubunda kontrol grubuna göre artış gösterdi ($p < 0.05$). İntraperitoneal resveratrol tedavisi sonrası makroskopik skor kolit grubuna göre azaldı ($p > 0.05$). Oral resveratrol tedavisi sonrası makroskopik skor kolit grubuna göre azaldığı tespit edildi ($p > 0.05$).

Kolit grubunun mikroskopik incelemesinde; nötrofil infiltrasyonu mukoza, submukoza ve nadiren muskularis propriada gözlemlendi. Ülserli alanlarda eozinofilik ve lenfositik hücre infiltrasyonu gözlemlendi. Kolit grubunda histopatolojik skor, kontrol grubundan anlamlı olarak arttı ($p < 0.001$). Histolojik kolonik hasar skoru intraperitoneal resveratrol grubunda kolit grubundan belirgin olarak azaldı ($p < 0.05$). Oral resveratrol grubunda histolojik kolonik hasar skoru kolit grubundan düşüktü ($p > 0.05$). İntraperitoneal resveratrol grubunda, oral resveratrol grubuna göre kolonik hasar skoru düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$).

Skor/gruplar	Kontrol grubu	Kolit grubu	Oral resveratrol grubu	İntraperitoneal resveratrol grubu
Ortalama makroskopik skor	0.00±0.00	3.4±1.07*	2.2±1.31	2.2±1.13
Ortalama mikroskopik skor	0.00±0.00	7.87±3.2**	6.8±2.16	2.8±3.7***

Tablo 8: Grupların makroskopik ve histolojik hasar skoru ortalamaları

Veriler, ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

* $p < 0.05$ (kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlıdır)

** $p < 0.001$ (kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlıdır)

*** $p < 0.05$ (kolit ve oral resveratrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlıdır)

TARTIŞMA

Reaktif oksijen mediatörleri, sitokinler, araşidonat metabolitleri gibi proinflamatuvar mediatörlerinin aşırı üretimini ve nötrofil infiltrasyonunu içeren birçok faktör kolit patogenezinde rol oynamaktadır^{56,63,64}.

Yapılan çalışmalarda, inflamatuvar barsak hastalarının incelenen kolorektal örneklerinde, kolon mukozasında reaktif oksijen radikallerinin artışından bahsedilmiştir^{56,64,65}. Bu araştırmalarda kolit patogenezi üzerine çalışan araştırmacılar serbest radikallerin rolü üzerinde yoğunlaşmışlar ve bu çalışmaların neticesinde; inflamatuvar barsak hastalarında kolit etiopatogenezinde, reaktif oksijen radikallerindeki artışın sorumlu olabileceğini saptamışlardır^{64,66}.

İnflame kolon lamina propriası, burayı infiltre eden makrofaj ve nötrofillerin ürettiği oksidatif strese maruz kalmaktadır^{64,66}. Nötrofil ve makrofajların oluşturduğu solunumsal patlamayla H₂O₂ radikalleri ve süperoksid üretimi artabilir^{64,67}. Aşırı miktarda oluşan nötralize olmamış H₂O₂, intrasellüler lokalizasyonundan ekstrasellüler alana geçerek çok hasar verici hidroksil radikallerine dönüşebilir ve bu oluşan hidroksil radikalleri kolonik epitelyal membranda belirgin oksidatif hasara neden olabilir^{64,68}.

Nötrofil ve makrofajın yaptığı hücre hasarı, bu hücrelerden salınan reaktif oksijen türleri yanında; nitrojen metabolitleri, sitotoksik protein, litik enzim ve sitokinlerin epitelyum bütünlüğünü bozmasından kaynaklanabilir^{56,64}.

Asetik asit, deneysel kolit modeli oluşturmak için kullanılan önemli ajanlardandır. Asetik asitin kolit patogenezinde, reaktif oksijen radikallerinin artışına neden olması ve bu oluşan oksijen radikallerinin antioksidan seviyesini azaltması rol oynayabilir^{64,68}. Reaktif oksijen radikalleri; DNA, lipid, protein, karbonhidrat gibi biyolojik moleküllerin hasarına yol açan bir dizi zincir reaksiyonunu aktifler ve böylece biyomoleküller, dokularda fizyolojik fonksiyonlarını kaybedebilir⁶⁸. Sonuçta, hücrelerde geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz hasar oluşabilir. Serbest radikallerin yapabileceği bu hücresel hasar; karaciğer⁷¹, beyin⁷⁰, kolon⁶⁹ ve derinin⁶⁹ çeşitli hastalıklarının patofizyolojisinde rol oynayabilir.

Verilen antioksidan tedavi ile kalın barsaktaki bu oksidan denge bozukluğunun kontrol edilmesinin mümkün olduğu görülmüştür. Daha önce yapılan çalışmalarda; deneysel kolit modelinde vitamin E, selenyum ve trimetazidin gibi antioksidanların yararlı etkileri gösterilmiştir^{55,56}. Yakın zamanda yapılan benzer çalışmalarda da, antioksidan özellikteki

zolimid ve AEOL 11201, L glutamin, melatonin, askorbik asitin, N-asetil sisteinin kolit tablosundaki oksidatif durumda azalma saptanmıştır.^{57-59, 72}

Ülseratif kolit tedavisinde gelişmeler olmasına rağmen, güncel stratejiler yan etkileri ve populasyon spesifik etkileriyle gündeme gelmektedir. Bu yüzden ülseratif kolit tedavisinde alternatif tedavi stratejilerine ihtiyaç vardır.

Resveratrol, trans-resveratrol (trans-3, 5, 4-trihydroxystilbene) başta üzüm olmak üzere pek çok farklı bitkide var olan bir fitoaleksindir. Fitoaleksinler bitkilerde UV ışını, hasar ve infeksiyonlara karşı gelişen ikincil yapılardır. Resveratrolün yapılan çalışmalarda kanserden koruyucu, kalp hastalıklarına karşı koruyucu, antidiyabetik, nöroprotektif, anti-inflamatuvar, antiviral, testosteron seviyesi üzerine etkileri gösterilmiş³⁸. Chen ve arkadaşları Dextran Sulfat sodyum (DSS) ile yaptıkları deneysel kolit modelinde, kolon örneklerinde oral resveratrolün lamina propriada nötrofil infiltrasyonu inhibe ettiğini, inflamasyon markerlarını süprese ettiğini saptamıştır⁷³. Martin ve arkadaşları trinitrobenzenesulphonic asit (TNBS) ile oluşturdukları ülseratif kolit modelinde oral resveratrol tedavisinin ratlarda ülseratif kolit üzerinde koruyucu etkisini saptadı. Chen ve arkadaşları, Martin ve arkadaşlarının yaptığı bu iki çalışmada; kolit modeli, DSS ve TNBS ile oluşturulup ratlara resveratrolü oral vererek başarılı sonuçlar saptadı^{73,74}. Ancak literatürde asetik asitle kolit modelinin oluşturulup oral ve intraperitoneal resveratrolün etkinliğinin karşılaştırılıp oksidan ve antioksidan aktivitenin değerlendirilmesi için TAC, TOS, Total Tiol'ün kullanıldığı çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda makroskopik kolon hasar skoru, kolit grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. İntraperitoneal resveratrolün, oral resveratrolün verildiği tedavi gruplarında; makroskopik kolon hasar skorunun, kolit grubuna göre azaldığı saptandı. Histolojik kolonik hasar skoru; resveratrolün intraperitoneal tedavisi sonrası, kolit grubundan belirgin olarak azaldı. Oral resveratrol tedavisi ile kolonik hasar skoru kolit grubundan düşüktü. İntraperitoneal resveratrol tedavisi alan grupta oral resveratrol tedavisi alan gruba göre kolonik hasar skoru düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Çalışmamızda, doku TOS düzeylerinde, kolit grubunda kontrol grubuna göre artış görüldü, ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ademoğlu ve arkadaşlarının TNBS ile deneysel kolit modeli oluşturup antioksidan olarak vitamin E ve selenyumun kullandığı çalışmada; Bitiren ve arkadaşlarının asetik asitle oluşturduğu kolit modelinde, antioksidan olarak vitamin E ve selenyumu kullandıkları çalışmada, kolit gruplarında diğer tüm gruplardan TOS değerleri istatistiksel olarak anlamlı saptadı⁵⁶. Dağ ve arkadaşlarının yaptığı

çalışmada asetik asit ile oluşturulan deneysel kolit modelinde infliksimab ve teucrium polium'un etkilerinin karşılaştırıldığı çalışmada kolit grubunda TOS değerlerinde artma saptanmıştı⁷⁵. Çalışmamızda, hem intraperitoneal hem de oral resveratrol tedavisi ile doku total oksidan seviyesinde kolit grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalma görüldü. TOS düzeyleri açısından tedavi grupları arasında istatistiki fark saptanmadı.

TAC düzeyleri değerlendirildiğinde; kolit grubunda TAC düzeylerinin, kontrol grubuna göre düşük olduğu tespit edildi. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi. Blackburn ve arkadaşlarının ratlarda dextran sülfat ile; Bitiren ve arkadaşlarının asetik asitle deneysel koliti oluşturdukları çalışmalarda kolit grubunda TAC düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı⁶⁴. Dağ ve arkadaşlarının asetik asitle yaptıkları çalışmada TAC düzeyinde, kolit grubunda kontrol grubuna göre azalma tespit etti⁷⁵. Çalışmamızda, oral resveratrol ve intraperitoneal resveratrol tedavisiyle; TAC düzeyleri, kolit grubuna göre yüksek saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tiol içeren; sistein, metionin, taurin, glutatyon ve lipoik asit gibi bileşikler etkili antioksidanlardır. Tiol içeren bileşiklerin indirgenmiş formu, bu bileşiklerin en güçlü antioksidatif aktiviteyi gösterdiği formdur. Tiol içeren bileşiklerin sülfür atomlarının sayısı, kısmen glutatyon ilişkili antioksidan enzimlerinin aktivitesini belirler. Çalışmamızda kalın barsak dokusu total tiol düzeyleri değerlendirildiğinde; kontrol grubuna göre kolit grubunda ve tedavi gruplarında tiol düzeyleri azaldığı gösterildi. Tiol değerlerinde bu azalma; GAPDH gibi tiol içeren proteinlerin oksidasyonuna veya glutatyon gibi düşük moleküler ağırlıklı tiollerin azalmasına bağlanabilir. Kolit grubundaki azalış kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıydı. Bizim çalışmamızdaki bu bulgu Blackburn ve arkadaşlarının dekstran sülfat ile; Bitiren ve arkadaşlarının asetik asitle kolit modeli oluşturduğu çalışmalarda kolit gruplarında tiol düzeyleriyle uyumluydu^{64,76}. Çalışmamızda tedavi gruplarında kolit grubuna göre tiol düzeylerinde artış saptandı. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi.

TNF-alfa, IL-1 beta ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin nötrofil kemotaksisini uyardığı düşünülmektedir. Ülseratif kolit patofizyolojisinde, inflamatuvar süreçte TNF-alfa gibi sitokinlerin önemi vurgulanmıştır. TNF-alfa inflamatuvar barsak hastalığı patogeneğinde önemlidir. Ülseratif kolitli hastalarda yapılan çalışmalarda TNF-alfa düzeylerinin arttığı saptanmıştır⁷⁴. Ülseratif kolit patogeneğinde önemli olduğu için TNF-alfa'yı hedef alan ajanlarla çalışmalar yapılmıştır. Yakınlarda yapılan randomize kontrollü çalışmalarda

biyolojik anti-TNF tedavisinin ülseratif kolitte yararlı olduğu saptanmıştı^{77,78}. Çalışmamızda TNF-alfa düzeylerinde, asetik asit enjeksiyonu sonrası artış saptandı. Oral resveratrol ve intraperitonel tedavisi sonrası kolit grubuna göre TNF-alfa azaldı, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

IL-1 beta immun hücreleri aktive ederek inflamatuvar cevabı artıran anahtar immun regülatuar bir sitokindir ve intestinal inflamasyonun major semptomlarında, diyarede primer uyarıcı gibi görünmektedir. Yüksek dozlarda IL-1 beta epitelyal hücre nekrozu, ödem, nötrofil infiltrasyonu ve goblet hücre azalmasına neden olur. Martin ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada resveratrol ile tedavi edilen TNBS ile kolit modeli oluşturulan ratlarda IL-1 beta düzeyinde önemli bir süpresyon saptandığı ortaya konmuştur⁷⁴.

IL-6, kolit gelişiminde rol oynayan TNF-alfa ve IL-1 beta içeren inflamatuvar sitokinler sekrete eden makrofajları ve kolon epitelyum hücrelerini aktive eder. Zeng ve arkadaşlarının asetik asitle oluşturduğu deneysel kolit modelinde 2, 3, 5, 4'-tetrahydroxystilbene-2-O-beta-D-glucoside (THSG) yararlı etkilerini araştırdıkları çalışmada tedavi grubunda IL-6 üretimini baskıladığını ortaya koymuşlardır⁷⁹. Çalışmamızda IL-6 düzeylerinin, kolit grubunda kontrol grubuna göre arttığı saptandı. Oral resveratrol ve intraperitoneal resveratrol tedavisi ile IL-6 düzeylerinde, kolit grubuna göre azalma gösterildi. Çalışmamızda intraperitoneal ve oral resveratrol tedavisi ile makroskopik, mikroskopik ve biyokimyasal parametrelerde iyileşme tespit edildi. Daha uzun süreli toksisite ve farklı dozlarda ilaç tedavilerinin araştırıldığı çalışmalara ihtiyaç olabileceği düşünüldü.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda, Resveratrol'ün asetik asitle oluşturulan kolit modeli üzerine etkilerini incelemek amacıyla TAS, TOS, ve Tiol parametrelerinin kullanılması planlandı.

Çalışmamızda, intraperitoneal ve oral resveratrol grubunda makroskopik ve mikroskopik iyileşme saptandı. İntraperitoneal resveratrol grubunda kolit grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı mikroskopik iyileşme saptandı.

Kolit modelinde total oksidan statusta, IL-1, IL-6 ve TNF-alfa düzeylerinde artış saptandı. Bununla birlikte total antioksidan statusta ve total tiol düzeylerinde azalma saptandı.

Hem oral hem de intraperitoneal resveratrol tedavisi ile kolit grubuna göre TOS, IL-1, IL-6 ve TNF-alfa düzeyleri azalma; total antioksidan status ve total tiol düzeylerinde artış saptandı.

Bu çalışmada, resveratrolün ratlarda oluşturulan deneysel kolit modeli üzerinde olumlu etkileri olduğu saptandı. Resveratrol'ün ülseratif kolitte destek tedavisi olarak kullanılabileceği sonucuna varıldı. Daha uzun süreli toksisite modelleri ve farklı dozlarda tedavi seçeneklerini araştıran çalışmaların yararlı olabileceği düşünüldü.

7.KAYNAKLAR

1. Tezel A. Etiopathogenesis of ulcerative colitis. *Turkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics* 2009; 2(1):7-12.
2. Kabacam G, Toruner M. Inflammatory Bowel Disease. *Turkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics* 2011; 4(1):8-18
3. Dağlı U. Inflammatory bowel disease: epidemiology, risk factors and genetic. *Turkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics* 2009; 2(1):1-6
4. Loftus E, Sandborn W. Epidemiology of inflammatory bowel disease. Gary R. Regueiro M, eds. *Gastroenterology Clinics of North America. Inflammatory Bowel Disease* 2002; 1-20
5. Niv Y, Abukasis G. Prevalence of ulcerative colitis in the Israeli kibutz population. *J Clin Gastroenterol.* 1991; 13(1):98-101
6. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, Hamzaoglu HO, Tiftikci A, Parlak E et al. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. *J Clin Gastroenterol.* 2009; 43(1):51-7
7. Toyoda H, Wang SJ, Yang HY, Redford A, Magalong D, Tyan D et al. Distinct associations of HLA class II genes with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 1993; 104(3):741-8
8. Boyko EJ, Koepsell TD, Perera DR, Inui TS. Risk of ulcerative colitis among former and current cigarette smokers. *N Eng J Med.* 1987; 316(12):707-10
9. Sakamoto N, Kono S, Wakai K, Fukuda Y, Satomi M, Shimoyama T et al. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. *Inflamm Bow Dis.* 2005; 11(2):154-63.
10. Cosnes J, Carbonnel F, Carrat F, Beaugerie L, Gendre JP. Oral contraceptive use and the clinical course of Crohn's disease: a prospective cohort study. *Gut.* 1999; 45(2):218-22
11. Levenstein S, Prantera C, Varvo V, Scribano ML, Berto E, Andreoli A et al. Psychological stress and disease activity in ulcerative colitis: a multidimensional cross-sectional study. *Am J Gastroenterol.* 1994; 89(8):1219-25
12. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekborn A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Eng J Med.* 2001; 344:808-14
13. Porter CK, Tribble DR, Aliaga PA, Halvarson HA, Riddle MS. Infectious gastroenteritis and risk of developing inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2008; 135(3):781-6
14. Dignass AU. Mechanisms and modulation of intestinal epithelial repair. *Inflamm Bowel Dis.* 2001; 7(1):68-77

15. Elphick DA, Mahida YR. Paneth cells: their role in innate immunity and inflammatory disease. *Gut*. 2005; 54(2):1802-9
16. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology . *Lancet*. 2007; 369(9573):1627-40
17. Dignass AU, Baumgart DC, Sturm A. Review article: the aetiopathogenesis of inflammatory bowel disease--immunology and repair mechanisms. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 20 Suppl 4:9-17
18. Andoh A, Yagi Y, Shioya M, Nishida A, Tsujikawa T, Fujiyama Y. Mucosal cytokine network in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2008; 14(33):5154-61
19. Das KM, Squillante L, Chitayet D, Kalousek DK. Simultaneous appearance of a unique common epitope in fetal colon, skin, and biliary epithelial cells. A possible link for extracolonic manifestations in ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol*. 1992; 15(4):311-6
20. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Review article: Infliximab therapy for inflammatory bowel disease--seven years on. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 23(4):451-63
21. Nak SG. Clinical features of ulcerative colitis, natural course and complications. *Turkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics* 2009; 2(1):13-21
22. Dolar ME. Diagnosis and differential diagnosis of Ulcerative colitis. *Turkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics* 2009; 2(1):22-9
23. Farrell RJ, Peppercorn MA. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2002; 359(9303):331-40
24. Turgeon DK, Fritsche TR. Laboratory approaches to infectious diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am*. 2001; 30(3):693-707
25. Peeters M, Joossens S, Vermeire S, Vlietinck R, Bossuyt X, Rutgeerts P. Diagnostic value of anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96(3):730-4
26. Shen B. Endoscopist, imaging, and histologic evaluation of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102(Suppl 1):41-5
27. Tanaka M, Saito H, Fukuda S, Sasaki Y, Munakata A, Kudo H. Simple mucosal biopsy criteria differentiating among Crohn disease, ulcerative colitis, and other forms of colitis: measurement of validity. *Scand J Gastroenterol*. 2000; 35(3):281-6
28. Travis S, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Bemelman WA, Chowers Y et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis*. 2008; 2(1):24-62
29. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal aminosalicylate therapy for distal ulcerative colitis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995; 9(3):293-300

30. Brattsand R. Overview of newer glucocorticosteroid preparations for inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol* 1990; 4:312-4
31. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagen BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Eng J Med*. 2005; 353(23):2462-76
32. Sandborn WJ. State-of-the-art: Immunosuppression and biologic therapy. *Dig Dis*. 2010; 28(3):536-42
33. Toruner M, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008; 134(4):929-36
34. D'Haens G, Lemmens L, Geboes K, Vandeputte L, Van Acker F, Mortelmans L et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2001; 120(6):1323-9
35. Regueiro M, Curtis J, Plevy S. Infliximab for hospitalized patients with severe ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol*. 2006; 40(6):476-81
36. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut*. 2011; 60(6):780-7
37. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1992; 103(5):1444-51
38. Planas MP, Colom H, Juan ME. Resveratrol: A polyphenol with multiple effects. *Recent Advances in Pharmaceutical Sciences*, 2011; 101-120
39. Halliwell B, Gutteridge JM, Cross CE. Free radicals, antioxidants and human disease: where are we now? *J Lab Clin Med*. 1992; 119:598-620
40. Memisogulları R, Taysi S, Bakan E, Capoglu I. Antioxidant status and peroxidation in type II diabetes mellitus. *Cell Biochem Funct*. 2003; 21(3):291-6.
41. Johnson P. Antioxidant enzyme expression in health and disease: Effect of exercise and hypertension. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. 2002; 133:493-505.
42. Pravda J. Radical induction theory of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2005; 11:2371-84.
43. Sheridan AM, Fitzpatrick S, Wang C, Wheeler DC, Lieberthal W. Lipid peroxidation contributes to hydrogen peroxide induced cytotoxicity in renal epithelial cells. *Kidney Int*. 1996; 49:88-93.
44. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Türk Nefroloji Dializ ve Transplantasyon Dergisi*. 1997; 6:92-5.

45. Aruoma O, Halliwell B, Loughton MJ, Quinlan GJ, Gutteridge JM. The mechanism of initiation of peroxidation. Evidence against a requirement for iron complex. *Biochem J.* 1989; 258(2):617-20
46. Bayraktar MN, Kılıç S, Özdemir İ, Aydemir S, Ulu R. The Investigation of serum malondialdehyde levels and erythrocyte antioxidant Enzymes in Hypertension Patients. *J Health Sci* 2005; 14:76-81.
47. Iqbal M, Cawthon D, Beers K, Widawau RF, Battje WG. Antioxidant enzyme activities and mitochondrial fatty acids in pulmonary hypertension syndrome in broilers. *Poult Sci* 2002; 81:252-60
48. Esworthy RS, Aranda R, Martin MG, Doroshow JH, Binder SW, Chu FF. Mice with combined disruption of Gpx 1 and Gpx2 genes have colitis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2001; 281:848-55
49. Karmeli F, Okon E, Rachmilewitz D. Sulphydryl blocker induced gastric damage is ameliorated by scavenging of free radicals. *Gut.* 1996; 38:826-31.
50. Esterbauer H. peroxidation products: Formation, chemical properties and biological activities. In: *Free radicals in liver injury.* IRL Press Limited, Oxford, England 1985; p:29-47
51. Yoshida N, Yoshikawa T, Naito Y, Tanigawa T, Murase H & Kondo M. A novel water soluble vitamin E derivative protects against experimental colitis in rat. *Antioxid. Redox. Signal.* 1999; 1:555-562.
52. Onat T, Emerk K, Sözmen E. *İnsan Biyokimyası.* 2002; 12:557-569
53. Tokgöz G. Sitokinler. *Klinik immünoloji.* 1997; 11:85-100
54. Dong WG, Liu SP, Yu BP, Wu DF, Luo HS, Yu JP. Ameliorative effects of sodium ferulate on experimental colitis and their mechanism in rats. *World J Gastroenterol.* 2003; 9(11):2533-8
55. Kurulay F, Yıldız C, Ozutemiz O, Islekel H, Caliskan S, Bingol B et al. Effects of trimetazidine on acetic acid-induced colitis in female Swiss rats
56. Ademoğlu E, Erbil YB, Tam B, Barbaros U, İlhan E, Olgac V et al. Do vitamin E and selenium have beneficial effects on trinitrobenzenesulfonic acid-induced experimental colitis. *Dig Dis Sci.* 2004; 49:102-108
57. Choudhary S, Keshevarzian A. Novel antioxidants zolimid and AEOL 11201 ameliorate colitis in rats. *Dig Dis Sci.* 2001; 46
58. Kaya E, Gür ES, Özgüç H, Bayer A, Tokyay R. L glutamin enemas attenuate mucosal injury in experimental colitis. *Dis Colon Rectum.* 1999; 42(9):1209-15
59. Pentney PT, Bubenik GA. Melatonin reduces the severity of dextran-induced colitis in mice. *J Pineal Res.* 1995; 19(1):31-9

60. Shapiro H, Singer P, Halpern Z, Bruck R. Polyphenols in the treatment of inflammatory bowel disease and acute pancreatitis. *Gut*. 2007; 56(3):426-35
61. Zerim M, Karakılıç AZ, Bitiren M, Musa D, Ozgonul A, Selek S. Vitamin C modulates oxidative stress-induced colitis in rats. *Turk J Med Sci*. 2010; 40(6): 871-879
62. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr A, Randall R. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951; 193(1):265-75.
63. Nieto N, Torres MI, Fernandez MI, Giron MD, Rios A, Surez MD et al. Experimental ulcerative colitis impairs antioxidant defense system in rat intestine. *Dig Dis Sci*. 45(9):1820-7
64. Bitiren M, Karakilcik AZ, Zerim M, Ozardali I, Selek S, Nazligül Y et al. Protective effects of selenium and vitamin E combination on experimental colitis in blood plasma and colon rats. *Biol Trace Elem Res*. 2012; 136(1):87-95
65. Lih-Brody L, Powell SR, Collier KP, Reddy GM, Cerchia R, Kahn E et al. Increased oxidative stress and decreased antioxidant defenses in mucosa of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 1996; 41(10):2078-86
66. Millar AD, Rampton DS, Chander CL, Claxson AW, Blades S, Coumbe A et al. Evaluating the antioxidant potential of new treatments for inflammatory bowel disease using a rat model of colitis. *Gut*. 1996; 39(3):407-15
67. Hogan JS, Smith KL, Weiss WP. Relationships among vitamin E, selenium and bovine blood neutrophils. *J Dairy Sci*. 1990; 73:2372-8
68. Pravda J (2005). Radical induction theory of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2005; 11:2371-84
69. Kökçam I, Naziroglu M. Effects of vitamin E supplementation on blood antioxidants levels in patients with Behcet's disease. *Clin Biochem*. 2002; 35(8):633-9
70. Naziroglu M. Role of selenium on calcium signaling and oxidative stress-induced molecular pathways in epilepsy. *Neurochem Res*. 2009; 34(12):2181-91
71. Gumral N, Naziroglu M, Koyu A, Ongel K, Celik O, Saygin M et al(2009). Effects of selenium and L-carnitine on oxidative stress in blood of rat induced by 2.45-GHz radiation from wireless devices. *Biol Trace Elem Res*. 2009;132(1-3):153-63
72. Cetinkaya A, Bulbuloglu E, Kurutas EB, Ciralik H, Kantarceken B, Buyukbese MA. Beneficial effects of N-Acetylcysteine on acetic-induced colitis in rats. *Tohoku J Exp Med*. 2005; 206(2):131-9
73. Chen Y, Si JM, Liu WL, Cai JT, Du Q, Wang LJ et al. Induction of experimental acute ulcerative colitis in rats by administration of dextran sulfate sodium at low concentration followed by intracolonic administration of 30% ethanol. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2007; 8(9):632-7
74. Martin AR, Villegas I, Sanchez-Hidalgo M, de la Lastra CA. The effects of resveratrol, a phytoalexin derived from red wines, on chronic inflammation induced in an experimentally induced colitis model. *Br J Pharmacol*. 2006 April 147(8):873-885

75. Dağ MS, Aydın M, Kadayıfçı A. Asetik asit ile oluşturulan deneysel kolit modelinde infliksimab ve teucium polium'un etkilerinin karşılaştırılması. X. Doğu ve Güneydoğu Anadolu Hepatogastroenteroloji Sempozyumu, s.112, Elazığ, 6-8 Eylül 2012.
76. Blackburn AC, Doe WF, Buffinton GD. Colonic antioxidant status in dextran sulfate-induced colitis in mice. *Inflamm Bowel Dis.* 1997;3(3):198-203
77. Meier J, Sturm A. Current treatment of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2011; 17:3204-12
78. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Eng J Med.* 2005; 353(23):2462-76
79. Zeng C, Xiao JH, Chang MJ, Wang JL. Beneficial effects of THSG on acetic acid-Induced experimental colitis: Involvement of Upregulation of PPAR- γ AND Inhibition of the Nf-Kb Inflammatory Pathway. 2011; 16(10):8552-68