



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

DENEYSEL KOLİT MODELİNDE
PROBİYOTİK VE OMEGA-3 YAĞ ASİTLERİNİN
İNFLAMATUAR YANITA ETKİLERİ

Uzm. Dyt. Havvanur YOLDAŞ

DOKTORA TEZİ

ANKARA, 2016



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

DENEYSEL KOLİT MODELİNDE
PROBİYOTİK VE OMEGA-3 YAĞ ASİTLERİNİN
İNFLAMATUAR YANITA ETKİLERİ

DOKTORA TEZİ

Uzm. Dyt. Havvanur YOLDAŞ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Gül KIZILTAN

ANKARA, 2016

T.C
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Beslenme ve Diyetetik Doktora Programı çerçevesinde Havvanur Yoldaş tarafından yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 27/06/2016

Tez Konusu: “Deneysel Kolit Modelinde Probiyotik ve Omega-3 Yağ Asitlerinin İnflamatuar Yanıtta Etkileri”

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Gül KIZILTAN

TEZ JÜRİSİ ÜYELERİ

Prof. Dr. Gül Kızıltan

Başkent Üniversitesi

Prof. Dr. Muhittin Tayfur

Başkent Üniversitesi

Doç. Dr. Mendane Saka

Başkent Üniversitesi

Prof. Dr. Muazzez Garipağaoğlu

İstanbul Medipol Üniversitesi

Doç. Dr. Gamze Akbulut

Gazi Üniversitesi

ONAY: Bu tez, Başkent Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulunun ..30 / 06.... / 2016 tarih ve ...082. Karar Sayısı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Rengin ERDAL
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Öncelikli olarak, çalışmanın planlanması ve yürütülmesinde bana yol gösteren, desteğini, sabrını ve bilgisini her zaman yanımda hissettiğim değerli tez danışmanım Prof. Dr. Gül KIZILTAN'a ve diğer bölüm hocalarıma,

Eğitimim boyunca bilgi, beceri ve deneyimlerinden yararlandığım, destek ve imkanlarını hiçbir zaman esirgemeyen Prof. Dr. Muazzez GARİPAĞAOĞLU'na,

Tez araştırmam süresince bilgi, deneyim ve tecrübeleriyle bana bu süreci kolaylaştıran başta değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Sine ÖZMEN TOĞAY olmak üzere tüm İstanbul Medipol Üniversitesi Rejeneratif ve Restoratif Tıp Araştırmaları Merkezi'ndeki tüm hocalarıma ve personeline,

Çalışmam süresince manevi desteğini ve yardımlarını esirgemeyen bölüm sekreterimiz Hatice ŞAHİN'e

Hayatımın her döneminde olduğu gibi bu çalışma süresince de beni hep yüreklendiren ve destekleyen canım aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

YOLDAŞ Havvanur. Deneysel kolit modelinde probiyotik ve omega-3 yağ asitlerinin inflamatuvar yanıtta etkileri. Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı Doktora Tezi, 2016.

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), etiyojisi belli olmayan, genetik ve çevresel faktörler ile intestinal immün faktörler arasındaki etkileşim sonucu ortaya çıktığına inanılan sistemik hastalık grubudur. Son yıllarda İBH'da belirgin bir artış dikkati çekmektedir ve deneysel anlamda bir çok çalışma yapılmasına rağmen, klinik pratikte tam bir tedavi sağlayabilen ajan bulunamamıştır. İBH'nin tedavisi büyük oranda medikal tedavidir ve kanıt düzeyinde protokol oluşturulan bir tıbbi beslenme tedavisi henüz yoktur. Bu çalışmada farelerde oluşturulan deneysel kolit modelinde probiyotikler ve omega-3 yağ asitlerinin, inflamatuvar yanıtta olan etkilerinin ortaya konulması amaçlanmıştır. Çalışmada 50 adet, BALB/c fare türü kullanılmıştır. Fareler rastgele sağlıklı kontrol (Grup 1), DNBS (dinitrobenzen sülfonik asit) kontrol (Grup 2), DNBS+probiyotik (Grup 3), DNBS+omega-3 (Grup 4) ve DNBS+probiyotik+omega-3 (Grup 5) olmak üzere 5 gruba ayrılmıştır. Deneysel kolit oluşturmak amacıyla sağlıklı kontrol grubu hariç, 2-6 mg (200 mg/kg) dinitrobenzen sülfonik asit (DNBS) + %30' luk etanol karışımı, anestezi altındaki farelere rektal yolla verilmiştir. Kronik kolit oluşturabilmek için, DNBS karışımı yarı doza indirilip (100 mg/kg) tüm aşamalar 21. günde tekrarlanmıştır. Fareler 24. günün sonunda sakrifiye edilip, kolon dokuları çıkarılmıştır. Doku düzeyinde interlökin (IL)-6, IL-10, IL-17A, interferon gamma (IFN- γ), tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) düzeyleri ile toplam oksidan (TOS) ve toplam antioksidan (TAS) seviyeleri ölçülmüştür. Kolon mukozası histolojik olarak değerlendirilmiştir. Gruplararası ağırlık değişimleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan önemli farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). En yüksek IFN- γ düzeyi DNBS kontrol grubunda belirlenmiştir. DNBS kontrol grubunun, DNBS+probiyotik ve DNBS+probiyotik+omega-3 gruplarına kıyasla IFN- γ değeri ortalaması istatistiksel açıdan önemli derecede yüksek saptanmıştır ($p<0.05$). IL-6 ve IL-10 düzeyleri

bakımından gruplar arasında önemli farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). IL-17A ve TNF- α düzeyi en yüksek DNBS kontrol grubunda saptanmıştır ($p<0.05$). TAS ve TOS değerleri bakımından DNBS+probiyotik grubunun en düşük düzeye sahip olduğu görülmüştür. Gruplar arası fark istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır ($p>0.05$). Mikroskopik skorlama açısından gruplar karşılaştırıldığında; istatistiksel açıdan önemli olarak en yüksek skorun DNBS kontrol grubuna ait olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Sağlıklı kontrol grubuna en yakın mikroskopik görüntünün, kombine besin desteği alan DNBS+probiyotik+omega-3 grubu olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak, probiyotik ve omega-3 yağ asitlerinin hem tek başına, hem de birlikte kullanımının kolon hasarı ve inflamasyondan koruyucu etkileri olduğu gözlenmiştir. Ancak rutin uygulanacak bir protokol oluşturulabilmesi için daha fazla çalışmaya gereksinim duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Probiyotikler, Omega-3 yağ asitleri, İnflamasyon, Kolit, İnflamatuvar bağırsak hastalıkları

Bu çalışma, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından 22/06/2015 tarihinde 115S679 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

ABSTRACT

YOLDAŞ Havvanur. Effects of probiotics and omega-3 fatty acids on inflammatory response in experimental colitis model. Baskent University Institute of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetics. PhD Thesis, 2016.

Inflammatory bowel disease (IBD) is a systemic disease, with unknown etiology, believed to result from the interaction between genetic and environmental factors and intestinal immune factors. Recently there is a significant increase in prevalence of IBD but although many experimental studies have been performed, no agent could be found providing a complete cure in clinical practice. Treatment of IBD is mostly medical; there isn't any evidence based protocol for medical nutrition therapy. In this study we aimed to determine the effects of probiotics and omega 3 fatty acids on inflammatory response, total oxidant, total antioxidant parameters and intestinal epithelium in chronic colitis induced rats. 50 BALB/c mice were used for this study. Mice were randomly separated in to 5 groups as: Healthy control (Group I), DNBS control (Group II), DNBS+probiotic (Group III), DNBS+omega-3 group (Group IV), DNBS+probiotic+omega-3 (Group V). A mixture of 2-6 mg (200 mg/kg) dinitrobenzenesulfonic acid (DNBS) + %30 ethanol were given rectally to mice under anesthesia to induce experimental colitis except for healthy control group. To induce chronic colitis, dose of the DNBS mixture was reduced to half (100 mg/kg) and all phases were repeated on 21st day. At the end of 24th day mice were sacrificed and colonic tissue was removed. Tissue IL-6, IL-10, IL-17A, IFN- γ , TNF- α , total oxidant and total antioxidant levels were measured. Histological evaluation of colonic mucosa was performed. There wasn't any statistically significant difference between groups in terms of weight changes ($p>0.05$). Highest IFN- γ level was measured in DNBS control group. Mean IFN- γ value of DNBS control group was significantly higher than mean IFN- γ values of DNBS+probiotic and DNBS+probiotic+omega-3 groups ($p<0.05$). There was no statistically significant difference between groups in terms of IL-6 and IL-10 levels ($p>0.05$) . IL-17 and TNF- α levels were significantly highest in DNBS control group ($p<0.05$). It was

seen that DNBS+probiotic group had the lowest levels of both TAS and TOS values but there was no statistically significant difference between groups ($p>0.05$). When we compared groups in terms of microscopic scoring, we found that DNBS control group had the highest score and this difference was statistically significant ($p<0.05$). Closest microscopic image to the healthy control group was in DNBS+probiotic+omega-3 group which was taking combined nutritional support. As a result, we observed that using probiotics and omega-3 fatty acids either alone or in combination has protective effects on colon injury and inflammation. However, more studies are needed to create a routinely used protocol.

Key words: Probiotics, Omega-3 fatty acids, Inflammation, Colitis, Inflammatory bowel diseases

This study was supported by The Scientific and Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) on 22.06.2015 with the project number 115S679.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları	3
2.3. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları Patogenezi	4
2.3.1. Genetik yatkınlık	4
2.3.2. Aday genler	4
2.3.3. Luminal antijenler	5
2.3.4. Çevresel tetikleyiciler	5
2.3.5. Mukozal immün sistemin aktivasyonu	5
2.3.6. Bağırsak florası	6
2.4. Klinik Özellikleri	9
2.5. İntestinal Bulguları	11
2.6. Ekstraintestinal Bulguları	11
2.7. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında İmmün Yanıt	13
2.8. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Oksidan ve Antioksidan Yanıt	15
2.9. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Tedavi	17
2.9.1. Medikal tedavi	18
2.9.1.1. Aminosalisilatlar	18
2.9.1.2. Antibiyotikler	18
2.9.1.3. Kortikosteroidler	18
2.9.1.4. İmmunosupresifler	19
2.10. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Beslenmenin Önemi	20
2.11. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Spesifik Besin Ögesi Yetersizlikleri	21
2.12. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Tıbbi Beslenme Tedavisi	21
2.12.1. Oral diyetler	21

2.12.1.1. Protein tüketimi	22
2.12.1.2. Süt ürünlerinin azaltılması	23
2.12.1.3. Yağ tüketiminin azaltılması	23
2.12.1.4. Karbonhidrat tüketiminin azaltılması	23
2.12.1.5. Posa tüketimi	23
2.12.1.6. Düşük FODMAPs diyet (Fermente oligo-, di- ve mono-sakkaritler ve polyol içeriği düşük diyet	24
2.12.1.7. Glutensiz diyet	24
2.12.1.8. Paleolitik diyet	25
2.12.2. Beslenme desteği	25
2.12.2.1. Enteral nutrisyon (EN)	26
2.12.2.2. Parenteral nutrisyon (PN)	27
2.13. İntestinal Mikrobiyota, Probiyotikler ve İnflamatuar Bağırsak Hastalıklar ile İlişkisi	28
2.14. Omega-3 Yağ Asitleri ve İnflamatuar Bağırsak Hastalıklar İlişkisi	32
2.15. Deneysel Koliitte Hayvan Modelleri	34
2.15.1. Asetik asitle oluşturulan kolit	34
2.15.2. İodoasetamid ile oluşturulan kolit	34
2.15.3. Dinitrobenzen sülfonik asit (DNBS)/Trinitrobenzen sülfonik asit (TNBS) ile oluşturulan kolit	35
2.15.4. Dekstran sodyum sülfat (DSS) koliti	35
2.15.5. Oksazolon koliti	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1. Çalışmanın Genel Planı	36
3.2. Deneysel Koliit Modeli Oluşturulması	36
3.3. Farelere Verilen Besin Destekleri	37
3.3.1. Probiyotik desteği	37
3.3.2. Omega-3 desteği	38
3.3.3. Probiyotik ve omega-3 desteği	38
3.4. Numunelerin Toplanması, Değerlendirilmesi	38
3.4.1. Sitokinlerin tayini ve toplam oksidan, toplam antioksidan seviyelerinin belirlenmesi	40

3.4.1.1. Doku homojenizasyonu:	41
3.4.1.2. Kolon dokusu homojenatlarında antioksidan kapasitenin ve oksidatif stresin belirlenmesi:	41
3.4.1.3. MAGPIX luminex sistemi ile fare sitokin paneli analizi:	42
3.4.2. Kolonun histopatolojik değerlendirilmesi	43
3.5. İstatistiksel Analiz ve Raporlama	45
4. BULGULAR	46
4.1. Farelerin Vücut Ağırlıklarının Değerlendirilmesi	46
4.2. Farelerin İnflamatuar Sitokin Düzeylerinin Değerlendirilmesi	46
4.3. Farelerin Toplam Oksidan (TOS) ve Toplam Antioksidan (TAS) Parametrelerinin Değerlendirilmesi	51
4.4. Histolojik Bulgular	52
4.4.1. Histolojik (mikroskopik) skora	52
4.4.2. Histolojik sonuçlar	53
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	69
7. KAYNAKLAR	72
8. EKLER	87

Ek1: İstanbul Medipol Üniversitesi Hayvan Denepleri Yerel Etik Kurulunun 05/12/2014 tarihli ve 38328770/83 sayılı kararı

Ek2: Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu' nun (TÜBİTAK) 22/06/2015 tarih, B.14.2.TBT.0.06.03.02-161-86868 sayılı kararı

SİMGELER VE KISALTMALAR

APC	Antijen sunan hücreler (Antigen presenting cells)
ASA	Aminosalisilatlar
CH	Crohn hastalığı
DHA	Dokosaheksaenoik asit
DNBS	Dinitrobenzen sülfonik asit
DSS	Dekstran sodyum sülfat
EPA	Eikosapentaenoik asit
FODMAPs	Fermente oligo-, di- ve mono-sakkaritler ve polyol içeriği düşük diyet
IFN- γ	İnterferon gamma
IL	İnterlökin
İBH	İnflamatuar bağırsak hastalıkları
μ L	Mikrolitre
MDA	Malondialdehitler
MPO	Myeloperoksidaz
NF- κ B	Nükleer faktör kappa B
NOD2	Nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı içeren protein 2 (Nucleotide binding oligomerization domain containing protein 2)
NSAİİ	Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
TNF- α	Tümör nekrozis faktör
Th	T yardımcı hücreler (T helper cells)

AMPs	Patojen ilişkili moleküler patternler (Patogen Associated Molecular Patterns)
RONS	Reaktif oksijen ve nitrojen türleri
TNBS	Trinitrobenzen sülfonik asit
TOS	Toplam oksidan seviye
TAS	Toplam antioksidan seviye
ÜK	Ülseratif kolit



ŞEKİLLER

Şekil

Sayfa

Şekil 2.1. İBH'nın patogenezi

8



RESİMLER

Resim	Sayfa
Resim 3.1. Farelerin servikal dislokasyon sonrası batın bölgesinin açılması	39
Resim 3.2. Farelerin servikal dislokasyon sonrası kolonlarının çıkarılması	40
Resim 4.1. Sağlıklı kontrol grubunda kalın bağırsağın normal görünümü	53
Resim 4.2. DNBS kontrol grubunda kalın bağırsakta oluşturulmuş hasarın görünümü	54
Resim 4.3. DNBS+probiyotik grubundaki kalın bağırsakta oluşturulmuş hasarın görünümü	55
Resim 4.4. DNBS+omega-3 grubundaki kalın bağırsakta oluşturulmuş hasarın görünümü	56
Resim 4.5. DNBS+probiyotik+omega-3 grubundaki kalın bağırsakta oluşturulmuş hasarın görünümü	57

TABLULAR

Tablo	Sayfa
Tablo 2.1. İBH'nın klinik ve diagnostik özellikleri	10
Tablo 2.2. İBH'nın ekstraintestinal bulguları	12
Tablo 2.3. Probiyotik olarak kullanılan mikroorganizmalar	31
Tablo 3.1. Mikroskopik Kolit Değerlendirmesi	44
Tablo 4.1. Deney gruplarına göre vücut ağırlık değişim ortalamaları	46
Tablo 4.2.1. Deney gruplarına göre kolon IFN- γ düzey ortalamaları	47
Tablo 4.2.2. Deney gruplarına göre kolon IL-6 düzey ortalamaları	47
Tablo 4.2.3. Deney gruplarına göre kolon IL-10 düzey ortalamaları	48
Tablo 4.2.4. Deney gruplarına göre kolon IL-17A düzey ortalamaları	49
Tablo 4.2.5. Deney gruplarına göre TNF- α düzeyleri	50
Tablo 4.3.1. Deney gruplarına göre TOS ve TAS düzeyi	51
Tablo 4.4.1. Gruplara göre mikroskopik kolit skorlaması	52

1. GİRİŞ

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), etiyolojisi belli olmayan, genetik ve çevresel faktörler ile intestinal immün faktörler arasındaki etkileşim sonucu ortaya çıktığına inanılan sistemik bir hastalıktır. Temel olarak ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) olarak ikiye ayrılmaktadır (1-3). İBH'nin etiyolojisi tam olarak bilinmese de, mevcut çalışmalar T hücrelerindeki aktivasyon artışının önemli rol oynadığını göstermektedir (4-10). Ülseratif kolit ve CH insidansı coğrafik bölgelere ve aynı bölge içinde yaşayan popülasyonlara göre büyük farklılıklar göstermekte ve gelişmiş ülkelerde daha yaygın şekilde görülmektedir. Son yıllarda, ülkemizde ve gelişmekte olan diğer ülkelerde hastalığın insidansındaki artış dikkati çekmektedir (11-13). İBH'nin tedavisi büyük oranda medikal tedavidir ancak bu hastalıklar için genel olarak küratif bir tedavi yoktur. Aminosalisilatlar, kortikosteroidler, immunsuppressantlar ve biyolojik maddeler hastalığın remisyonu için sıkça kullanılmaktadır. Hastalığın ilerlemesini önlemek ve inflamatuvar yangıyı kontrol edebilmek için agresif terapötik uygulamalar önerilmektedir (5-7). Ancak bu ilaçlar özellikle fırsatçı enfeksiyonların gelişmesine bağlı olarak anemiye ve malignitenin artmasına sebep olabileceği için risk oluşturmaktadır (8, 9). Bu sebeple hastalığın tedavisinde, beslenme terapisi/besin desteği gibi alternatif tedavi yöntemlerinin aranması önerilmektedir (10). Probiyotikler yeterli miktarda alındığında, konağa sağlık faydası olan canlı mikroorganizmalardır (2). Probiyotikler, goblet hücrelerinde musin, antimikrobiyal peptidler ve β -defensin üretimini artırarak, intraluminal patojenlere ve toksinlere epitel geçirgenliği azaltarak epitelyal bariyer üzerinde doğrudan etki göstermektedir. İBH hayvan modellerinde, probiyotiklerin özellikle bifidobakterlerin, sitokin salınımını etkilediği ve mukozal inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir (2, 3). Uzun zincirli yağ asitlerinden omega-3 (n-3) yağ asitlerinin de güçlü antiinflamatuvar özelliklere sahip olduğu bilinmektedir (10).

Hayvan modelleri İBH'de elli yıldan uzun bir süredir kullanılmaktadır (14). Sonrasında koşulların iyileştirilmesi ve hayvan refahının sağlanması için deneysel kolit modelleri geliştirilmiştir. Bu modellerin, hastalığın patojenezinin araştırılması ve terapötik ajanların keşfi için önemi büyüktür (15). Ortaya konulan bu modellerde,

insanlarda oluşan İBH'nin birçok histopatolojik ve klinik özellikleri gözlenebilmektedir (16, 17).

Mevcut literatürde, İBH'da probiyotik (18-21) ve omega-3 desteğinin (21, 22) etkisinin ayrı ayrı incelendiği sınırlı çalışmalar olsa da, birlikte incelendiği bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Bu alışma, deneysel kronik kolit modelinde probiyotiklerin ve omega-3 yağ asitlerinin, inflamatuvar yanıtta, toplam oksidan, toplam antioksidan parametreler ile bağırsak epiteline olan etkisini değerlendirmek amacıyla planlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), etiyolojisi belli olmayan, genetik ve çevresel faktörler ile intestinal immün faktörler arasındaki etkileşim sonucu ortaya çıktığına inanılan sistemik bir hastalıktır. Temel olarak ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) olarak ikiye ayrılmaktadır. Crohn hastalığı (CH) ağızdan anüse kadar gastrointestinal kanalın herhangi bir yerini tutabilen, progresif, kronik seyirli, granülamatöz inflamasyonla karakterizedir (1). Ülseratif kolit ise kolon mukozasının ve submukozasının yüzeysel bölümünü tutan, ülserasyon ve inflamasyonla beraber seyreden, nüks ve remisyonlarla karakterize kronik bir hastalıktır (2). ÜK, çoğunlukla kolon mukozası ve submukozasını tutarken, CH sindirim sisteminin her segmentinde özellikle de ileum ve kolonun tüm katmanlarını etkileyebilmektedir (3). İBH'nin etiyolojisi tam olarak bilinmese de, mevcut çalışmalar T hücrelerindeki aktivasyon artışının önemli rol oynadığını göstermektedir (4).

İBH'nin tedavisi büyük oranda medikal tedavidir ancak bu hastalıklar için genel olarak küratif bir tedavi yoktur. Aminosalisilatlar, kortikosteroidler, immunsuppressantlar ve biyolojik maddeler (özellikle, anti-TNF monoklonal antikolar) hastalığın remisyonu için sıkça kullanılmaktadır. Hastalığın ilerlemesini önlemek ve inflamatuvar yangıyı kontrol edebilmek için agresif terapötik uygulamalar önerilmektedir (5-7). Ancak bu ilaçlar özellikle fırsatçı enfeksiyonların gelişmesine bağlı olarak anemiye ve malignitenin artmasına sebep olabileceği için risk oluşturmaktadır (8, 9). Cerrahi müdahale ise hiçbir şekilde medikal tedaviye yanıt vermeyen, hastanın yaşamını tehdit eden (fistüller, darlıklar gibi) komplikasyonlarda devreye girmektedir (5-7). Bu sebeple hastalığın tedavisinde, beslenme terapisi/besin desteği gibi alternatif tedavi yöntemlerinin aranması önerilmektedir (10).

2.2. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları Epidemiyolojisi

Ülseratif kolit ve CH insidansı coğrafik bölgelere ve aynı bölge içinde yaşayan popülasyonlara göre büyük farklılıklar göstermekte ve gelişmiş ülkelerde daha yaygın şekilde görülmektedir. Son yıllarda, ülkemizde ve gelişmekte olan diğer ülkelerde hastalığın insidansındaki artış dikkati çekmektedir (11-13). En yüksek

insidans ve prevalans oranlarına sahip olan ABD’de, ÜK prevalansı ve insidansı sırasıyla 200–250/100000 ve 7–9/100000 iken CH için 130–200/100000 ve 6 – 8/100000 olarak bildirilmiştir (24, 25). Ülkemizdeki ÜK ve CH insidansı ise sırasıyla 4.4/100,000 ve 2.2/100,000 olarak rapor edilmiştir (23).

2.3. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları Patogenezi

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının patogenezi multifaktöriyeldir (26). Hastalığı etiyojisi tetikleyen etkenler net olmamakla birlikte, hastalığın ilerlemesinde yer alan olası mekanizmalar ve medyatörler konusunda pek çok teori geliştirilmektedir. Gastrointestinal mukozal bariyer bütünlüğünün bozulmasıyla, luminal antijenler mukozal immün sistemi tetiklemektedir. Bu durum doku hasarı oluşturmakta ve İBH’nın klinik bulguları ortaya çıkmaktadır. Ancak hem hastalığın başlangıç aşamasında hem de ilerlemesinde gastrointestinal kanalın immün regülasyonundaki bozuklukların etkili olduğu görüşü günümüzde daha çok kabul görmektedir (27).

2.3.1. Genetik yatkınlık

Çalışmalar İBH olan bireylerde güçlü genetik yatkınlık olduğunu göstermiştir. İBH olanların birinci derece akrabalarında İBH görülme riski 4-20 kat artmıştır (28, 29). Ailesinde CH bulunan kişiler, hastalığa daha yatkın olduğu bulunmuştur. Ancak, genetik yatkınlığı destekleyen kanıtların olmasının yanında rağmen, pek çok hastanın yakın akrabalarında İBH geçmişinin olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (27, 28). Her iki hastalık için monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere göre daha yüksek birliktelik saptanmıştır (30). Crohn hastalığı ÜK göre daha genetik temelli bir hastalıktır. Genel olarak, CH ve ÜK tek gen ile bağlantılı olmaktan çok multifaktöriyel gibi görünmektedir (26).

2.3.2. Aday genler

İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda farklı kromozomlardaki çeşitli genler sorumlu tutulmaktadır. Bunlardan en çok üzerinde durulan gen ise, makrofajlarda ve panet hücrelerinde bulunduğu saptanan NOD2 genidir. NOD2 günümüzde CARD15 olarak adlandırılmaktadır ve İBH ile ilişkili 16q12-13 odakları üzerinde bulunmaktadır. Örnek tanımlama reseptörü (pattern recognition receptor-

PRR) olarak işlev görmektedir. CARD15 gen defekti antimikrobiyal peptitler, α -defensinler ekspresyonunda azalmayla neden olmaktadır. Sonuçta enfeksiyon sırasında bozulmuş immün yanıt oluşmakta, bakteriler konakta immün sistemin ilk basamağını by-pass edip, mukozal immün sistemde artmış stimülasyona neden olmaktadır. Ayrıca CARD15, IL-1, IL-17, IL-23 ekseninde yer alan antibakteriyel özellikli T yardımcı (Th) 17 hücrelerinin yapımında da önemli rol oynamaktadır (31).

2.3.3. Luminal antijenler

Yapılan hayvan çalışmaları, İBH gelişimi için luminal floranın gerekli olduğunu ortaya koymaktadır. Genetik olarak İBH'na yatkın olan hayvanlar doğuştan itibaren mikropardan arındırılmış ortamda tutulduklarında immün sistem aktivasyonu oluşmamakta ve kolit gelişmemektedir. Aynı hayvanlar luminal flora edindikleri zaman ise immün sistemleri aktive olmakta ve kolit gelişmektedir (32).

2.3.4. Çevresel tetikleyiciler

Genetik yatkınlığı olan konakta, çevresel tetikleyiciler İBH gelişimini hızlandırabilmektedir. Çevresel tetikleyiciler, luminal florayı değiştirerek veya mukozal bariyeri bozarak İBH patogeneğinde rol almaktadır. Antibiyotikler ve diyetel faktörler de luminal florayı değiştirebilmektedir. Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ) ve akut enfeksiyonlar inflamasyona yol açarak mukozal geçirgenliği artırabilmektedir (33). Özellikle CH'da stres durumu ve sigara kullanımı, kan akımında ve mukus salgısında değişikliklere sebep olarak mukozal bariyeri zayıflatabilmektedir. Sigara, CH'nda tetikleyici olarak nitelendirilmesine rağmen, ÜK için koruyucu gibi görünmektedir (26, 34). Nikotin bantları bazen ÜK tedavisinde kullanılabilmektedir (35) Sonuç olarak, çevresel faktörlerin hepsi mukozal immün sistemin aktivasyonuna neden olmaktadır (36).

2.3.5. Mukozal immün sistemin aktivasyonu

Çevresel faktörler mukozal immün sistemde kalıcı ve giderek artan bir aktivasyona neden olmaktadır. Artan aktivasyonun mukozal immün sistemde bir defektten mi yoksa bağışıklık sisteminin sürekli uyarılmasından mı kaynaklandığı

henüz net değildir. Crohn hastalığında Th1 immün yanıtı aşırı aktif hale gelmektedir. Bu yanıt IL-1, IL-6, TNF- α üretiminden sorumlu makrofajları aktive ederek hücrece bağışıklıkta önemli rol oynamaktadır. Bu sitokinler, doku tahribatına yol açarak inflamasyona sebep olmaktadır. Ülseratif kolit hastalığında ise Th2 immün yanıtı aktif hale gelmektedir (28). Bu ikili durum CH ve ÜK'in ayrı hastalık süreçlerine sahip olduklarını göstermektedir. İBH'da ve deneysel kolitte inflamatuvar süreç; nötrofil, monosit ve lenfosit gibi lökositlerin kolon mukozasına infiltrasyonu ile ortaya çıkmaktadır. Reaktif oksijen radikalleri, protein denaturasyonu, DNA hasarı ve lipid membranlarında peroksidasyon yaparak hücrelerde ve dokularda hasara yol açmaktadır (27-29). Oluşan lipid peroksil radikalleri; hidroperoksidlere, hidroperoksidler de daha zararlı olan aldehitlere dönüşmektedir. Bu aldehidler içinde malondialdehitler (MDA) en çok bilineni olup, bir dokuda düzeyinin artması serbest oksijen radikallerinin ve bunlara bağlı olarak da katabolizmanın arttığını işaret etmektedir (40). İnflamasyonlu bağırsak mukozasındaki makrofajlar ve lenfositler tarafından en başta TNF- α , IL-1 β ve IL-6 olmak üzere birçok proinflamatuvar sitokin üretilmekte ve bu sitokinler inflamatuvar cevabın devam ettirilmesinde önemli rol oynamaktadırlar (28).

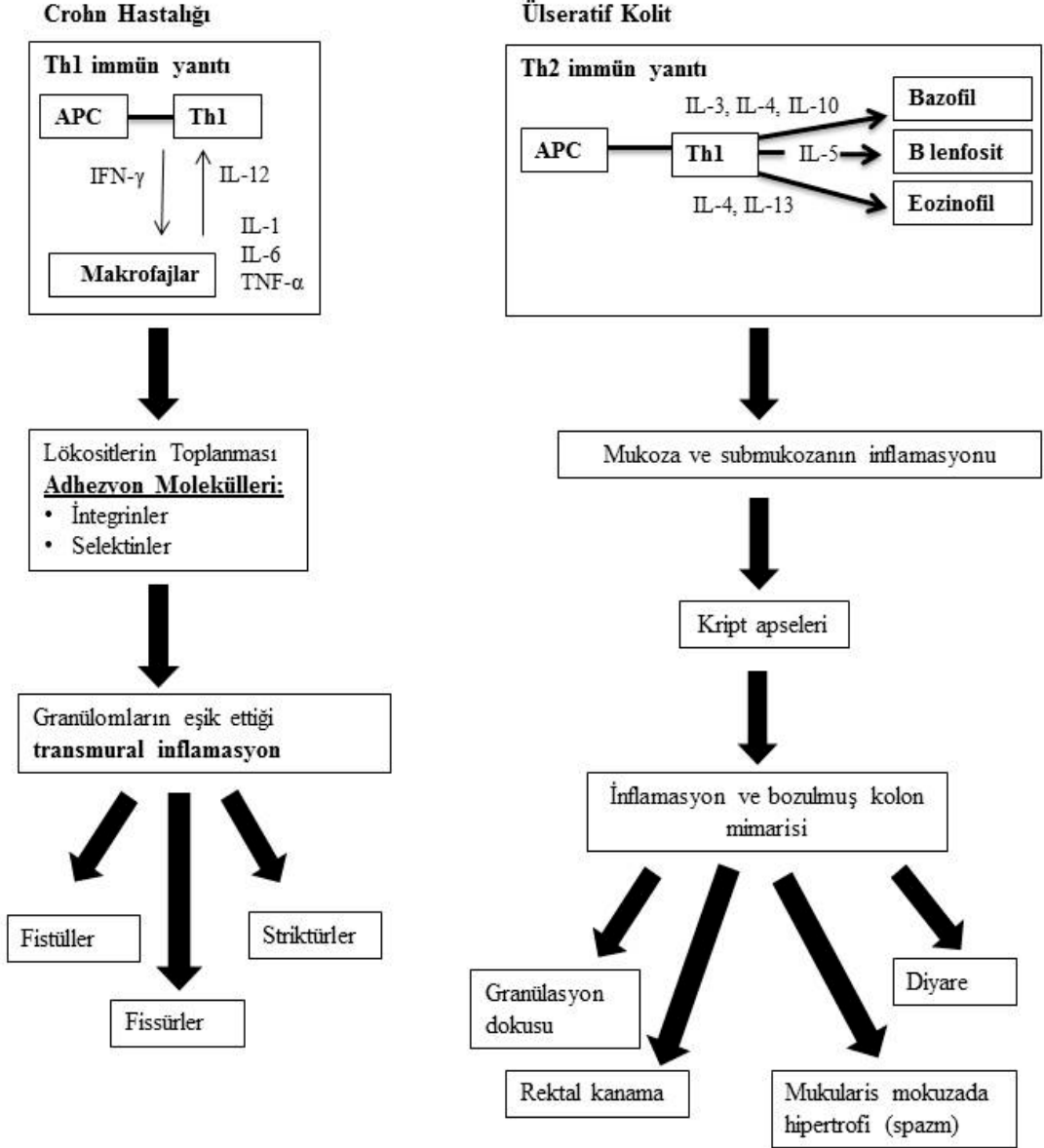
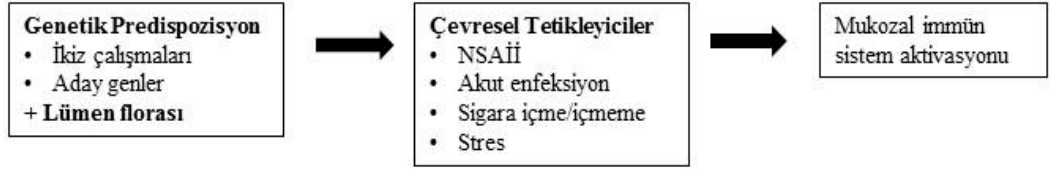
2.3.6. Bağırsak florası

İntestinal mikrobiyota ve sağlık ilişkisi gündemde olan ve derinlemesine tartışılan bir konudur. İnsan bağırsağı, 100 trilyon mikroorganizma türüne ev sahipliği yapan ve immün sistemde oldukça önemli olan kompleks mikrobiyal bir topluluktur. Bağırsakta kolonize olan mikroorganizmalar, koruyucu ve zarar verici olmak üzere 2 gruba ayrılmaktadır. Her iki grup da bağırsaktaki immün homeostazinin şekillenmesinde önemli rol oynamakta, bakterilerin bileşimlerindeki önemli değişiklikler, kronik barsak iltihabına yani inflamatuvar bağırsak hastalığına neden olabilmektedir (41). İBH'da bağırsak florasının sağlıklı bireylerdekinden farklı olduğu ortaya konmuştur. ÜK hastalarının bağırsak florasında *Bacteroides vulgatus* en sık izole edilen ve konsantrasyonu en yüksek olan bakteridir. Ayrıca bu hastaların serumlarında *Bacillus vulgatus*, *Bacteroides fragilis* ve *Clostridium ramosum* aglutinini yüksek düzeylerde bulunmaktadır (42). Hem insandaki İBH, hem de deneysel kolit modellerinde geniş spektrumlu antibiyotikler hastalık seyrini

etkilemektedir (43). Floranın düzelmesi için günümüzde çok çeşitli yöntemler denenmektedir. Fekal transplantasyon bu yöntemlerden biridir. Bu yöntemde hastalara, parazit ve bakteriyel patojen taşımadığı kanıtlanmış sağlıklı kişilerin feçes süspansiyonları hazırlanıp, retansiyon lavmanı şeklinde uygulanmakta, belli bir süre sonra (yaklaşık 4 ay) semptomların tam olarak düzeldiği görülmektedir (44).

İBH' nın patogenezi Şekil 2.1.'de gösterilmiştir (26).





Şekil 2.1. İBH'nın patogenezi

APC: Antigen presenting cells; IFN- γ : interferon γ ; IL: interlökin; NSAİİ: nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar; Th: T yardımcı hücre; TNF- α : tümör nekrozis faktör.

2.4. Klinik Özellikleri

Ülseratif kolit ve CH, klinik, laboratuvar ve histolojik yönden farklı bulguları olan iki hastalık olmasına rağmen, bu iki hastalık arasında benzerlikler de bulunmaktadır. Klinik anlamda ÜK veya CH spesifik olmayan bulgular sebebiyle İBH sahip bireylerin ancak %8-%13'üne tanı konulabilmektedir (45). Bu bireylerin hastalıkları ilerledikçe ÜK veya CH olarak sınıflandırılabilir. Özellikle serolojik testler ayrımın yapılmasına yardımcı olmaktadır. Anti-Saccharomyces cerevisiae antikorü CH hastalarının %40-60 oranında görülürken, ÜK hastaları için %10 oranında görülmektedir. Tam ters olarak, perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikor ÜK hastalarında %60 ila %80 mevcut iken CH hastalarının sadece %10 bulunmaktadır (46). İki hastalığın ayrımını yapmak, medikal ve cerrahi tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesinde ve uygulanmasında önemli bir yere sahiptir.

İBH'nin klinik ve diagnostik özellikleri Tablo 2.1.'de verilmiştir (26, 47).

Tablo 2.1. İBH'nın klinik ve diagnostik özellikleri

	Crohn Hastalığı	Ülseratif Kolit
Semptom ve bulgular		
Abdominal ağrı	+++	+
Diyare	+++	+++
Rektal kanama	+	+++
Urgensi ve tenesmus	+	+++
Kilo kaybı	+++	+
Ateş	+++	+
Malnutrisyon	++	+
Abdominal kitle	+++	+
Komplikasyonlar		
Striktür	+++	+
Fistül	++++	0
Toksik megakolon	+	++
Perforasyon	++	+
Kanser	+	++
Tutulum patterni	Sıçrayıcı lezyonlar	Devamlı
Tutulan bölgeler	GI traktın herhangi bir bölgesi tutulabilir. Sıklıkla kolon ve ileum tutulumu görülür.	Sadece rektum ve kolon, nadiren çekal ağrı görülür.
Endoskopik bulgular	Segmental inflamasyon, aftöz ve lineer ülserler, kaldırım taşı manzarası, psödopolipler görülür.	Yaygın inflamasyon, eritem, fragilite ve granülarite varlığı, psödopolipler siktir.
Histolojik bulgular	Transmural inflamasyon, granülomlar görülür.	Mukozal inflamasyon, kript apseleri görülür.
Radyolojik bulgular	Yağ birikimi, bağırsak duvarının kalınlaşması, obstrüksiyonlar görülmektedir.	Boğum kayıpları, toksik megakolon görülmektedir.

2.5. İntestinal Bulguları

Crohn hastalarında transmural inflamasyon nedeniyle bağırsak yüzeyinde füstüller, çatlaklar ve striktürler gelişebilmektedir. Striktürler genellikle bağırsakta tıkanıklığa sebep olmaktadır. Tıkanıklıklar cerrahi rezeksiyon veya striktüroplasti ile tedavi edilebilmektedir (26). Ülseratif kolit ve CH olan hastaların şiddetli kanama ve perforasyon olasılıkları yüksektir. Toksikmegakolon ÜK'te yaygın olsa da CH'da da görülebilmektedir. Ülseratif kolit ve CH' da kolon kanserine yakalanma riski bulunmaktadır. En yüksek riski kolonik inflamasyonu olan ÜK hastaları taşımaktadır. Bu durumda kolorektal karsinoma oluşmasına neden olduğu için profilaktik kolektomi yapılması uygun görülmektedir (48).

2.6. Ekstraintestinal Bulguları

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, intestinal sistemden hariç en sık olarak karaciğer, kemikler, eklemler, cilt ve gözleri etkilemektedir. Bu sebeple hastaların geniş bir incelemeye ve fizik muayeneye alınması gerekmektedir (26, 49).

İBH'nın ekstraintestinal bulguları Tablo 2.2.'de verilmiştir (26).

Tablo 2.2. İBH'nın ekstraintestinal bulguları

Belirtiler	Görülme Sıklığı %	Açıklamalar
Eritema nodozum	10	Ekstremitelerde kırmızı, hassas subkutan nodüller gözlenebilmektedir.
Piyoderma gangrenozum	<5	Derin ülserasyon izlenebilmektedir.
Episklerit	<5	Silier damarların injeksiyonu, episkleral dokuların inflamasyonu görülebilmektedir.
Anterior üveit	3	Baş ağrısı, fotofobi, bulanık görme, ağrı, glokoma durumları oluşabilmektedir.
Sklerozan kolanjit	3	İntra ve ekstrahepatik safra kanallarında inflamasyon, fibrozis, striktürler görülebilmektedir.
Safra taşı	30	İleal tulumla seyreden CH'da kolesterol taşları ve pigment taşlarının görülme sıklığı artmaktadır.
Böbrek taşı	-	Kalsiyum oksalat ve ürik asit taşlarının sıklığı artmaktadır.
Periferik artrit	20	Diz, dirsek ve bilek eklemleri tutulumu görülebilmektedir.
Ankilozan spondilit	5	Human Lökosit Antijen B27 (HLA B27) ile ilişkilidir.
Sakroileit	20	HLA B27 ile ilişkilidir.
Osteoporoz	-	Kısmen kortikosteroid kullanımı, kalsiyum ve D vitamini malabsorpsiyonu ile ilişkilidir.
Hiperkoagülabilité	5	Faktör-5, Faktör-8, fibrinojen, trombosit artışı ve antitrombin-3 düzeyinde azalma ile ilişkilidir.
Otoimmün hastalıklar	>6	Birçoğu İBH ile ilişkilidir.

2.7. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında İmmün Yanıt

Kalıtsal immün yanıt patojenlere karşı ilk savunma hattımız olup, adaptif yanıtın farklı olarak uzun süreli immünite oluşturmamaktadır. Dentritik hücreler, makrofajlar, intestinal epitel hücreler ve miyofibroblastlar gibi immün hücreler, intestinal mikrobiyotayı algılayabilmekte ve mikroorganizmalar üzerindeki patojen ilişkili moleküler patternler (Patogen Associated Molecular Patterns-PAMPs) denilen yapısal motiflere steriyotipik bir yanıt vermektedir. Bu durum, mikrobiyal invazyona karşı hızlı ve efektif inflamatuvar yanıtın başlamasını sağlamaktadır. Ayrıca dentritik hücreler, T hücre aktivasyonundan ve adaptif immün yanıtın başlamasından sorumlu olan profesyonel, anahtar oyuncular olarak tanımlanmaktadır (50).

İntestinal bakteriler ve besin antijenleri mukozal yüzeyde ilk bariyer olarak intestinal epitel kaplayan mukus tabakası ile karşılaşmaktadır. Mukus, sıkı bir iç tabaka ve gevşek bir dış tabakadan oluşmaktadır. Ayrıca mukus, goblet hücreleri tarafından salgılanan jelleşmeyi sağlayan müsinlerin polimerizasyonu sonucu oluşmakta ve suyu bağlama kapasitesine bağlı olarak lümen içinde genişlemektedir (51, 52). İntestinal epitel, goblet ve paneth hücrelerini içermektedir. Paneth hücreleri ise, sadece ince bağırsaktaki kriptlerin tabanında bulunmaktadır. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında bozulmuş epitel bariyer ve artmış intestinal geçirgenlik izlenmektedir. Ancak bu durumun kronik inflamasyonun sebebi mi yoksa bir sonucu mu olduğu hala net olarak bilinmemektedir (53).

Son dönemdeki çalışmalar, İBH'nın genetik, bakteriyel ve çevresel faktörlerin etkileşiminin sonucu olarak intestinal immün sistemin disregülasyonu ile ilgili olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle sitokinler, İBH' da anahtar rol oynamaktadır. Hastalığa sahip bireylerde sitokilerin temel oluşum kaynağı inflame bağırsak mukozası içerisindeki bazı monositler ve aktive olmuş makrofajlardır. Proinflamatuvar sitokinler, (IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-23, TNF- α , IFN- γ) ÜK ve CH' nin başlaması ve progresyonu ile çok yakından ilişkilidir. Antiinflamatuvar sitokinler (IL-4, IL-10, IL-13) ise proinflamatuvar sitokin üretimini azaltıp, İBH' nın patogeneze olumlu yönde katkıda bulunarak inflamatuvar yanıtın şiddetini azaltmaktadır (54).

Sitokinler, intestinal immün sistemde anahtar sinyaller olup, kontrollü inflamasyon olarak adlandırılan bağırsağın fizyolojik inflamasyon durumunun

bozulmasına sebep olmaktadır (55). Sitokinler, immün hücreler tarafından üretilen küçük peptid proteinlerdir ve hücreler arası iletişimi sağlamaktadır. Antijen spesifik efektör hücrelerinin çoğalmasını uyarmaktadır. Otokrin, parakrin ve endokrin yollarla lokal ve sistemik inflamasyona aracılık etmektedir (56). İBH' da kalıtsal immün yanıt da kritik bir rol oynar. Aktive dentritik hücreler ve makrofajlar, ÜK ve CH' nda inflamatuvar yanıtı aktif olarak regüle eden çeşitli sitokinler salgılamaktadır. Salgılanan bu sitokinler, adaptif immün yanıtı aktive eden birçok T hücrelerini (Treg hücrelerini) tetiklemekte ve farklılaştırmaktadır. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında aşırı reaktif ve otoreaktif hücrelerin temizlenmesini etkileyen T hücre disregülasyonu mevcuttur. Ayrıca T hücrelerinden olan Th1, Th2 ve yeni tanımlanan Th17 imbalansı da bulunmaktadır. Uygun T hücre regülasyonunun olmaması veya efektör T hücrelerinin fazla üretilmesi durumu İBH' nın gelişimi ve kötüleşmesinde yer almaktadır (57). Antijen taşıyıcı hücreler, Th1, Th2, T regülatör hücreler, yeni tanımlanan Th17 ve tüm bu hücrelerin ürettiği sitokinler, İBH'nda kompleks bir rol oynamaktadır (58). Bu hücreli ilişkiler, hem geleneksel olarak çalışılmış sitokinler (TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-4, IL-5, IL-10), hem de yeni tanımlanan sitokinler (IL-12, IL-13, IL-18, IL-23) tarafından ya proinflamatuvar ya da antiinflamatuvar olarak tanımlanabilmektedir (59).

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında pek çok ortak yanıt olsa da inflamatuvar mediatörlerinin üretiminde rol oynayan reaktif oksijen metabolitleri, nitrik oksit, lökotrienler, platelet aktive edici faktör, prostoglandinler, nükleer faktör KB (NF-KB)' nin aktivasyonu ve apoptozu sitokinler tarafından kontrol edilse de, sitokinlerin immün yanıtı İBH'nın formları arasında farklılık göstermektedir (60). Örneğin; Th1 hücrelerinin kontrol ettiği artmış TNF- α ve IFN- γ üretimi ile karakterize olan immün yanıt CH ile ilişkili iken, lokal yanıt daha az polarize olduğu ve Th2 hücrelerinin kontrol ettiği IL-23 üretimi ile ilgili yanıt ise ÜK ile ilişkilidir (61). İnterlökin-12 (IL-12) tarafından indüklenen Th1 hücreleri yüksek miktarda IFN- γ üretirken, Th2 hücreleri IL-4, IL-5 ve IL-13 üretmektedir (62). Artmış IL-12 ve IL-18 mukozal düzeyleri tarafından tetiklenen anormal Th1 immün yanıtın, CH'da intestinal inflamasyona sebep olduğu düşünülmektedir (28, 63, 64). CH daki mukozal T hücreleri tarafından üretilen IL-2 ve IFN- γ düzeylerinin ÜK hastalarına göre daha yüksek düzeylerde olduğu bilinmektedir (65, 66).

Proinflamatuvar sitokin salgılanmasını engelleyen antiinflamatuvar bir sitokin olan IL-10, mukozal inflamasyonu yavaşlatmaktadır. Çeşitli hayvan modellerinde IL-10'un mukozal immün sistem içindeki rolü çalışılmıştır (67). Farelerde IL-10'un inaktivasyonu, artmış IL-12 ve IFN- γ üretimine neden olmaktadır (68, 69). Son zamanlarda regülatuar T hücreleri tarafından üretilen IL-10'nun İBH'da önemli bir rol oynadığı üzerinde durulmaktadır (70).

İnflamatuvar yanıtın önemli bir faktörü olduğu anlaşılan IL-17 üretimi ile karakterize yeni bir T hücre alt türü olan Th17 yakın zamanda keşfedilmiştir (71). IL-17 üretimi, IL-23 tarafından tetiklenen sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 3 (Signal transducer and activator of transcription 3-STAT3) aktivasyonu ile olmaktadır (72). Genel olarak IL-17, immün hücrelerin perifer dokuya gitmesini sağlamak ve IL-17 reseptörünü uyararak NF- κ B aktivasyonuna sebep olmaktadır (73, 74). Ayrıca IL-17, pek çok proinflamatuvar faktörün (TNF- α , IL-1 β , IL-6) oluşumuna da yol açmaktadır. Bu durum, IL-17'nin inflamasyonun lokalizasyonu ve amplifikasyonu üzerinde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir (75-77). İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında IL-17'nin serum ve bağırsak dokularında artmış olduğu, hastalığı inaktif olanlarda ise bu sitokinin görülmediği belirlenmiştir (78).

2.8. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Oksidan ve Antioksidan Yanıt

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının (İBH), prooksidan ve antioksidan mekanizmalar arasındaki bir dengesizlikten kaynaklandığı öne sürülmektedir (79). Organizmanın sağlıklı olarak yaşamını devam ettirebilmesi için oksidan-antioksidan dengesinin korunması gerekmektedir. Oksijen türevi serbest radikallerin fazla miktarda oluşumu çeşitli biyolojik sistemler üzerinde olumsuz etki yapmaktadır. Serbest radikal adı verilen bu maddeler, normal metabolik süreç esnasında bir denge içerisinde ve endojen olarak üretilmektedir (80). Serbest radikal oluşumundaki artış, antioksidan savunma sisteminin yetersizliği gibi durumlar bu dengeyi bozarak oksidatif strese sebep olmaktadır (81, 82).

İnflamasyon, oksidatif stres ile birebir ilişkilidir. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının patogeneğinde, ksantin oksidan enziminin eşlik ettiği apoptoz ve oksidatif stres önemli bir rol oynamaktadır (83, 84). Oksidatif stres, oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengesizlik sonucu biyomoleküllerin, organların etkilendiği

dolayısıyla organizmada hasara neden olan bir durum olarak tanımlanmaktadır (85, 86). Oksidatif stres, fagositik hücrelerin uygunsuz bir şekilde aktive olmasından kaynaklanan aşırı reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin (RONS) oluşumu sonucunda da meydana gelebilmektedir. Polimorfonükleer hücrelerden aşırı RONS salımının, lipit peroksidasyonu oluşumu ile beraber ÜK'teki kolonik lezyonların artmış ana mekanizmasını oluşturduğu düşünülmektedir (87). Kolonik inflamasyon, hayvan ve insan modellerinde oksidatif hasarla yakından ilişkilidir (88). Bu hasara, azalmış kolonik düşük moleküler ağırlıklı antiosidanların (low molecular weight antioxidants/LMWAs) da eşlik ettiği gösterilmiştir. Düşük moleküler ağırlıklı antiosidanlar glutatyon, askorbik asit ve ürik asit gibi suda çözünebilir, tokoferol, ubikinon-10 gibi yağda çözünebilir bileşikler gibi dokuda süpürücü olarak görev yapmaktadır (89).

Oksidatif stres, reaktif metabolitlerin (oksidanların) aşırı üretimine veya antioksidan savunma sisteminin aşırı tepkisine ya da her iki duruma da neden olabilmektedir. Oksidatif hasar sonucu oluşan çeşitli maddeler, oksidatif stres belirteçleri olarak tanımlanmaktadır. Lipit peroksidasyonunun en son ürünü olan malondialdehit (MDA) bu maddelerden biridir (90, 91). Lipit peroksidasyonu, hidroksil ve süperoksit radikallerinin sebep olduğu bağırsak mukozasına zarar veren anahtar bir tepkimedir (84). Çeşitli hayvan modelleri ve insan çalışmaları, kolonik mukozadaki antioksidan (AOX) enzim seviyeleri (87, 92) ile MDA seviyeleri arasında ters bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır (93-96).

İmmun sistemin aktive olması, TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimine sebep olmaktadır. TNF- α , makrofajları, nötrofilleri ve diğer proinflamatuvar sitokinlerin oluşumunu tetikleyerek, inflamatuvar reaksiyonu tetiklemektedir (4, 97). Nötrofillerin infiltrasyonu, aşırı miktarda reaktif oksijen türleri (ROS), nitrik oksit (NO) ve prostoglandin E₂ (PGE₂) oluşturarak mukozal hasarı artırmaktadır (97). Aşırı ROS ve sitokin üretimi, inflamatuvar yanıtı artırarak NF- κ B, siklooksijenaz (COX-2), indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) gibi proinflamatuvar faktörleri aktive etmektedir (98).

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarını (İBH) da içeren çeşitli kronik inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde güçlü proinflamatuvar özellik gösteren Anjiotensin II, rennin anjiotensin sisteminin (RAS) önemli elemanları arasında sayılmaktadır (99).

Adhezyon moleküllerini aktive ederek vasküler geçirgenliği artırmakta, nötrofil infiltrasyonuna sebep olarak bağırsak ülserasyonuna katkıda bulunmaktadır ve dolayısıyla doku inflamasyonuna neden olmaktadır (100). Ayrıca NF-κB aktivasyonunu sağlayarak, TNF-α gibi proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını artırmaktadır. Buna ek olarak Anjiotensin II, NADH/NADPH üzerinden süperoksit anyon oluşumunu artırarak oksidatif stresi de tetiklemektedir (99).

Hayvan modelleri üzerindeki çalışmalar stresin bağırsak inflamasyonu üzerine belirgin etkilerini ortaya çıkartmaktadır. Hayvanın (su kısıtlaması, gürültülü ortam vb. strese girmesi, aynı dekstran sodyum sülfat (DSS), dinitrobenzen sülfonik asit (DNBS) ve trinitrobenzen sülfonik asit (TNBS) ile oluşturulmuş kolitte olduğu gibi bağırsak inflamasyonunu artıran bir durumdur (101). Stres durumunun inflamatuvar etkisi tam olarak bilinmese de oksidatif strese yol açtığı düşünülmektedir. Stres, hem plazma hem serebral kortexte lipid peroksidasyonunu artırırken, plazma antioksidanlarını düşürmektedir (88).

Görüldüğü üzere, inflamasyon durumunda oksidan ve antioksidan yanıt oldukça fazla mekanizmanın dahil olduğu kompleks bir süreçtir. Oksidatif stres ve antioksidan durumun değerlendirilmesi için birçok belirteç ve bunları ölçen farklı yöntemler bulunmaktadır (102). Ancak bu belirteçlerin ayrı ayrı ölçülmesi hem zaman alıcı hem de masraflıdır (103, 104). Bu nedenle son yıllarda toplam oksidan seviye (TOS) (105) ve toplam antioksidan seviye (TAS) ölçülmektedir (106).

2.9. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Tedavi

Hastalık, yaşam kalitesini çok yönlü etkilediğinden, tüm hastalar çok yönlü bakıma ihtiyaç duyabilmektedir. Bakım; beslenme desteği, psikososyal destek, lümenin ve bağırsak dışı bulguların kontrolünü içermelidir. Beslenme desteği, kısa bağırsak sendromu olan ve büyüme geriliği riski taşıyan çocuklar için oldukça önemlidir. Hastalarda görülen mide bulantısı, kusma, ishal ve karın ağrısı için semptomatik tedaviler uygulanmaktadır (28).

2.9.1. Medikal tedavi

2.9.1.1. Aminosalisilatlar

Aminosalisilatlar (ASA), İBH' nın remisyonunda uzun zamandır kullanılan ilaç sınıfıdır ve etkinliği hala tartışmalıdır (107). Sülfasalazin, bu sınıfta geliştirilmiş ilk ilaçtır ve başlangıçta romatoid artiritin tedavisinde kullanılmıştır. Sonrasında İBH tedavisinde de etkili olduğu keşfedilmiştir. Sülfalazin, sülfapiridin ve 5-ASA'dan oluşmaktadır. Çoğu hastanın sülfasalazini tolere edememesi nedeniyle yeni 5-ASA preparatları geliştirilmiştir. Aminosalisilat bileşiklerinin lokal olarak etki gösterdiği düşünülse de klinik etkilerinin kesin mekanizması net değildir. Düşünülen mekanizmalardan biri sitokin sentezinin inhibisyonudur (108-110). 5-ASA lokal antiinflamatuvar etki göstererek prostoglandinlerin ve lökotrienlerin üretimini durdurmaktadır (36). Oksijen radikallerinin açığa çıkmasını önlemekte ve NF-κB'yi inhibe etmektedir. Diğer mekanizma ise antioksidan sistem aktivasyonu ve immunosupresif aktivitedir (107). Baş ağrısı, mide bulantısı, karın ağrısı ve diyare ilacın en sık görülen yan etkiler arasında sayılmaktadır (111).

2.9.1.2. Antibiyotikler

Antibiyotikler, büyük olasılıkla luminal florayı değiştirip mukozal bağışıklık sisteminin aktivasyonu azaltarak etkili olmaktadır. Metronidazol, aktif perianal ve kolonik CH' nın tedavisinde etkili olmaktadır (112). Cerrahi rezeksiyon geçiren CH' nda operasyon sonrasındaki üç ay boyunca metranidazol verilmesi rekürrensi geciktirmektedir. Yapılan yeni çalışmalarda siprofloksasinin de aktif CH'nın tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Siprofloksasin, genellikle perianal ve fistülizan hastalığı olan hastalarda ya tek ilaç olarak ya da metronidazol ile bir arada kullanılmaktadır. Ancak metronidazol ve siprofloksasinin kombine olarak kullanılmasının, ilaçların tek başına kullanımlarından daha etkili olduğuna dair bir sonuç bulunmamaktadır (26).

2.9.1.3. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler, İBH kullanılan ilaçlarda olduğu gibi ilk olarak romatoid artirit tedavisinde kullanılmış ve geliştirilmiştir. Kortikosteroidler immün yanıtın

hemen hemen her basamağını inhibe ederek çalışmaktadırlar. Bu grup ilaçlar, bağırsaklar dahil olmak üzere tüm hedef dokulardaki inflamatuvar hücrelerin ve adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu inhibe ederek çalışmaktadır. Ayrıca apoptozisi indükleyerek, inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu azaltmaktadır (113-116). Kortizonun ÜK etkinliği ilk olarak 1954 yılında orya konulmuştur. Bu nedenle, ÜK ve CH'da akut alevlenmelerin önüne geçebilmek dolayısıyla remisyonun sağlanması için sistemik kortikosteroidler hala yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, uzun süreli kullanımının olumsuz yan etkileri sebebi ile kullanımı tartışmalıdır. Kısa süreli kullanımlarda immunosupresyon, glokom, ödem, hipertansiyon, hiperglisemi, kilo alımı gibi yan etkiler görülürken, uzun süreli kullanımda ise kemik mineral yoğunluğunda azalma, katarakt, adrenal yetmezlik, bozulmuş yara iyileşmesi ve diabetes mellitus görülebilmektedir (117-121).

2.9.1.4. İmmunosupresifler

İmmunosupresif ajan olarak thiopurinler ve metotreksat, İBH'da remisyonunda yaygın ilaç tedavileri olarak kullanılmaktadır. İBH'nın idame tedavisinde en sık thiopurinler grubundan azotiopürin ve azotiopürinin aktif metaboliti olan 6-merkaptopürinin kullanılmaktadır. Bu ilaçlar İBH'nda görülen bozulmuş immun yanıtın kontrolünde birçok mekanizma ile çalışmaktadır. Nükleik asit sentezine katılarak antiproliferatif etki göstermektedirler (107). Thiopurinlerin yan etkileri ciddi boyutlarda olabilmekte, tedavi durdurulabilmektedir (122). Alerjik reaksiyonlar ateş, döküntü, artralji ve pankreatit gibi yan etkiler görülebilmektedir. Bu etkiler ilacın kesilmesi ile düzelmektedir.

Metotreksat ilk olarak, 1950 yıllarında romatoid artirit tedavisi için kullanılmıştır. Metotreksatın, IL-1, IL-2, IL-6 ve IL-8 üretimini bloke ederek antiinflamatuvar etkisi bulunmaktadır (123). Dihidrofolat redüktaz enzimini reversibl olarak inhibe etmektedir. DNA sentezini durdurmakta, lenfositlerde apoptozisi desteklemekte ve proinflamatuvar sitokin üretimini azaltmaktadır (124). Metotreksat genellikle iyi tolere edilmesine rağmen, mide bulantısı, stomatit, ishal, saç dökülmesi, lökopeni, interstisyel pnömonit, ve hepatik fibroz gibi olumsuz yan etkiler yapabilmektedir.

Siklosporin antiinflamatuvar etki gösteren lipofilik bir peptittir. Böylelikle lenfositlerin proliferasyonunun azaltılmasına ve birçok inflamatuvar sitokin transkripsiyonunu (özellikle IL-2) downregüle etmektedir. T hücrelerinde aktivasyona neden olmaktadır (125).

2.10. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Beslenmenin Önemi

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, besinlerin emilim yetersizliği ve malnütrisyondan görüldüğü bir hastalık grubudur. Hastalığın etiopatogenez ve klinik seyri diyet ve beslenmenin etkili olduğu kanıtlanmıştır. Hastalar için genel olarak geçerliliği kabul edilmiş küratif bir beslenme tedavisi henüz bulunmamaktadır. Hastalığın türü, tutulum şekli, aktivitesi, komplikasyonların varlığı ve almakta olduğu tedaviye göre, hastaların beslenme şekli ve desteğinin bireyselleştirilmesi en doğru yaklaşım şeklidir (126).

Epidemiyolojik çalışmalar, beslenme şeklinin tıpkı çevresel faktörlerin sebep olduğu gibi, İBH gelişiminde önemli olduğunu ortaya koymaktadır (nutrasyon tedavisi makalesi). Toplam yağ alımının özellikle çoklu doymamış yağ asitlerinden (özellikle omega-6'dan) zengin beslenmenin ÜK ve CH oluşma riskini arttırdığı gösterilmektedir (127). Meyve ve sebze tüketiminin ön planda olduğu posadan zengin beslenmenin hem CH, hem de ÜK hastalığına karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir (128, 129). Çalışmalar, İBH hastalarının %92 oranında malnütrisyonlu olduğunu ve genel nutrisyonel durumlarının üzerinde birçok faktörün etkili olduğunu göstermektedir. Klinik olarak iyi beslenen remisyon hastalarında bile vitamin mineral eksikleri görülebilmektedir (130, 131). İBH' da katabolizma artmakta, iştah baskılanmakta, hastalar ağrı ve ishal şikayetleri nedeniyle yemek yemekten kaçınabilmektedir. Ülserasyonlar sonucu görülen protein kayıplarını önlemek ve semptomları hafifletmek için beslenmede eksiklerin yerine konması gerekmektedir (132).

Tıbbi beslenme tedavisi, İBH'da hastalığın yönetiminde başarılı olması ve semptomların kısmen çözülebilmesine katkıda bulunması sebebiyle önemli bir yaklaşımdır (133-135).

2.11. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Spesifik Besin Ögesi Yetersizlikleri

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları vücutta bazı besin ögesi eksikliklerine neden olmaktadır. Hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçlar, bazı hastalarda nutrisyonel durumu daha da olumsuz yönde etkilemektedir. İnflamatuvar bağırsak hastalarında kalsiyumun (Ca^{+2}) bağırsak lümeninde absorbe olmamış yağ asitlerine bağlanması, zarar görmüş dokuların emilim yüzey alanının azalması ile Ca eksikliği sıklıkla yaşanan bir tablodur. Ayrıca bu eksiklik hastaların genellikle süt ürünlerini diyetlerinde azaltmasına bağlı olarak da gelişebilmektedir. Crohn hastalığında en çok etkilenen bölge terminal ileumdur. Etkilenen bu bölgeye bağlı olarak selektif olarak reabsorbe olan safra asitleri ile ilgili problemler yaratmaktadır. Dolayısıyla yağ emilimi olumsuz etkilenmekte ve A, D, E, ve K vitaminlerinin eksikliğine yol açabilmektedir (136).

Hastalığın tedavisinde kullanılan sülfalazin gibi ilaçlar, folik asidin malabsorbsiyonuna neden olmaktadır. Çinko eksikliği intestinal hücrelerde apoptozisin artmasına sebep olmaktadır. Bu sebeple hastalar serum folik asit ve çinko açısından mutlaka belirli aralıklarla değerlendirilmelidir. Eksikliği tespit edilen nutrient mutlaka yerine konulmalıdır (137).

Demir yetersizliği ve anemi İBH' de sıklıkla görülmektedir. Yetersizliğe veya anemiye eşlik eden B₁₂ eksikliği de bu durumu daha da kötüleştirebilir. Terminal ileumun rezeksiyonu bu durumun prevelansını artırmaktadır. Düşük D vitamini düzeyleri de İBH' de bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (138). Yapılan çalışmalarda yeterli miktarda nutrient alımının kemik kaybını önlemede önemli olduğunu vurgulamıştır. Kemik mineral dansitesinin İBH hastalarında düşük olduğu rapor edilmiştir (139). Tüm bu durumlar göz önünde bulundurulduğunda hastalığın erken dönemlerinde uygun nutrient desteğinin sağlanması hastalığın morbidite ve mortalitesini düşürmektedir (136).

2.12. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Tıbbi Beslenme Tedavisi

2.12.1. Oral diyetler

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları insidansı ve prevelansı Batı ve Kuzey Avrupa ile Kuzey Amerika' da her geçen gün artış göstermektedir. Doğu Avrupa' da son 20 yılda beslenme şeklinin batı kültürünün etkisi altında kalarak yavaş yavaş

değişmesi, İBH görülme oranlarının da artmasına sebep olmaktadır. Geleneksel olarak en az düzeyde işlenmiş meyve, sebze, balık ve diğer et ürünleri, günümüzde işlenmiş et, rafine edilmiş tahıllar, yüksek yağlı yiyecekler, yüksek miktarda şeker içeren içeceklere dönüşmeye başlamıştır (25, 140). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2004-2009 yılları arasında yapılan bir çalışmada İBH prevalansının arttığı, 1,2 milyon kişinin yeni İBH tanısı aldığı ve bu sayının %5'inin 20 yaş altında olduğu belirlenmiştir (141). Bu bulgular ABD'de Song ve arkadaşları (142) tarafından son yıllarda karbonhidrat tüketimindeki artışa bağlanmaktadır. Çünkü ABD'deki çocuklar ve adölesanlar için enerjinin temel kaynağı şeker, şekerli içecekler olarak bildirilmiş ve bu durumun çocukluk çağı obezitesi, İBH gibi hastalıklara neden olabileceği rapor edilmiştir (142).

İnflamatuar bağırsak hastalıklarında küratif bir beslenme tedavisi yoktur (143). İBH'nda %20-85 oranında protein enerji malnütrisyonu gelişmektedir. Bu durum hastalarda bakteriyel translokasyona yol açmakta, gastrointestinal sistem mukozal bariyer bütünlüğünün bozulmasına neden olmaktadır (144). Hastalığın tıbbi beslenme tedavisinde genellikle, protein kayıplarının önlenmesi, süt ürünlerini azaltma, yağ tüketimini azaltma, yüksek karbonhidrat tüketimini engelleme, yüksek posalı beslenmekten kaçınma gibi yaklaşımlar kullanılmakta ve oral alımın olmadığı ya da sınırlı olduğu durumlarda beslenme desteği (enteral, parenteral beslenme) yapılabilmektedir. Probiyotiklerin kullanımı ise halen tartışmalı olan bir konudur (143).

2.12.1.1. Protein tüketimi

Uygun İBH tedavisi için eksik olan besin ve besin öğelerinin tespiti önemlidir. İBH hastaları ülserasyonlar sebebiyle yüksek protein kayıpları yaşamaktadır. Bu durumun sebepleri arasında malabsorpsiyon da yer almakta ve dolayısıyla hastalar spesifik bir amino asit eksiliği yaşayabilmektedir. Protein ihtiyaçlarını giderebilmek için, protein alımları 1,5 g/kg' a kadar yükseltilebilir (145, 146).

2.12.1.2. Süt ürünlerinin azaltılması

Laktoz intoleransı, CH'nda ÜK'e göre daha sık yaşanan bir durumdur (147) Laktoz intoleransına bağlı semptomlar ile İBH'ya bağlı semptomlar birbirine karışabilmektedir. Bu sebeple özellikle hastalığın atak yaptığı dönemde laktoz içeren besinlerden kaçınılması uygun bir yaklaşımdır (127).

2.12.1.3. Yağ tüketiminin azaltılması

İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan bazı hastalar, diyetle alınan aşırı yağa reaksiyon vermektedir. Yapılan çalışmalarda bu konuda tam bir fikirbirliği sağlanamamıştır. Yağı fazla derecede kısıtlamak, esansiyel yağ asitlerini almak konusunda problem yaratabileceğinden dikkatli olunmalıdır. Hastalarda, satüre yağ asitlerini kısıtlayıp, yerine esansiyel olanlarla desteklemek uygun bir yaklaşımdır (143). Özellikle artan n-3 yağ asitleri düzeyi inflamasyonu down regüle ederek koruyucu bir etki göstermektedir. Bunun aksine fazla miktarda linoleik asit içeren diyetler immunosüpresif etki göstermekte ve sitotoksik hücre oluşumuna neden olmaktadır (144).

2.12.1.4. Karbonhidrat tüketiminin azaltılması

Karbonhidratların emilim bozukluğu, bağırsak hastalıklarında sıklıkla karşılaşılan ve semptomların artışına neden olan aday bir mekanizma olarak kabul edilmektedir (148). Karbonhidratların yapıtaşı olan monosakkaritler sindirim için enzime ihtiyaç duymazken, dissakkaritler ve polisakkaritler intestinal enzimlere ihtiyaç duymaktadır. Çeşitli çalışmalar, aşırı karbonhidrat alımının sindirim bozukluğuna sebep olarak bağırsak mikrobiyotasını değiştirdiğini ve hastalığın aktivitesinin şiddetlenmesine sebep olduğunu savunmaktadır. Bu nedenle İBH hastalarında karbonhidrat tüketiminin kısıtlanmasının, semptomların azaltılmasında etkili olduğu düşünülmektedir (149).

2.12.1.5. Posa tüketimi

Diyet posası, insanlar tarafından sindirilmeyen, bitkisel kökenli karbohidrat olarak tanımlanmakta ve kabul edilmektedir. Posa, fermantasyon işlemi sonrasında ancak bağırsaklardaki bakteriler tarafından sindirilebilmektedir. Çözünebilir ve

fermente olan posalar; guar gum, inülin, frukto-oligosakkaritler (fruktanlar), galaktooligosakkaritler (galaktanlar) ve pektindir. Arpa, sebze, kabuklu yemişler, tohumlar, yulaf, soğan, sarımsak ve çavdar gibi besinlerde bulunmaktadır (150). Bağırsaklarda hacim oluşturarak, dışkının pasajdan rahat geçişini sağlayarak gastrointestinal sistem (GIS) sağlığını korumaktadır. Kolonda fermentasyon sonucunda kısa zincirli yağ asitleri oluşmaktadır (151). Kısa zincirli yağ asitlerinden bütirat, kolonda protein ve sindirilmeyen polisakkaritlerin fermentasyonu ile üretilmektedir. Diyet posası kısa zincirli yağ asitleri yolu ile plazma enteroglukagon düzeyinin artırılmasına aracılık etmektedir. Bütirat, sodyum ve su emilimini, gastrointestinal hormonların üretimini artırmakta ve kan akımını düzenlemektedir (144).

2.12.1.6. Düşük FODMAPs diyet (Fermente oligo-, di- ve mono-sakkaritler ve polyol içeriği düşük diyet)

Fermente oligosakkaritler, disakkaritler, monosakkaritler ve polioller (şeker alkolleri), besinlerin içerisinde farklı miktarlarda bulunmaktadır. Ancak karbonhidrat içeren her besinin FODMAPs kategorisinde olduğu düşünülmemelidir. Yüksek miktarda fruktoz, laktoz, fruktan/galaktan ve poliol içeren besinler FODMAPs olarak değerlendirilmektedir. Bağırsak lümenine girmiş ve sindirilmemiş FODMAPs 2 yol ile lümeninde distansiyona neden olabilmektedir. İlk olarak, FODMAPs barsak lümeni içine sıvı çekmekte ve ozmotik basıncı artırmaktadır. İkinci olarak ise FODMAPs kolonik bakteriler tarafından fermentasyona uğramaktadır. Bu patofizyolojik değişiklikler karın ağrısı, gaz, şişkinlik, kramp ve ishal gibi fonksiyonel semptomlara yol açmaktadır (152). Yapılan çalışmalarla (148, 152) düşük FODMAPs diyeti ile hastaların yaşadığı semptomlarda azalma olduğu gösterilmiştir. Ancak diyetin, bağırsak iltihabı veya hastalığın doğal seyri üzerine olan etkisine ilişkin veriler şimdilik yetersiz görülmektedir (127).

2.12.1.7. Glutensiz diyet

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında glutensiz diyetin kullanımı ve yararları ile ilgili sınırlı sayıda veri mevcuttur. Son zamanlarda yapılan kesitsel bir çalışmada hastalara herhangi bir zaman dilimi içerisinde glutensiz diyet yapıp yapmadıkları,

şuan herhangi bir diyetle olup olmadıkları, gluten hassasiyeti veya çölyak hastalığı olup olmadıkları, glutensiz diyet yaptıklarında İBH semptomlarında bir azalma olup olmadığına dair sorular sorulmuştur (153). Çalışmaya göre glutensiz diyetle beslenen hastaların %65 oranında semptomlarında (özellikle yorgunluk) azalma olduğu , %38' inde ise hastalığın alevlenme şiddetinde azalma olduğu saptanmıştır. Bu çalışma, İBH' nda semptomların tedavi edilmesinde glutensiz diyet uygulamasının yardımcı olabileceğini gösterse de daha kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (127).

2.12.1.8. Paleolitik diyet

Paleolitik diyet prensibi, modern insanların genetik olarak paleolitik dönemde yaşamış avcı toplayıcı topluluklarla benzer oldukları ve tarımsal ilerlemelerin sonucu olarak yeni yiyeceklerin ortaya çıkmasının kötü bir genetik adaptasyona sebep olduğu düşüncelerine dayanmaktadır. Günümüzde teknolojinin ilerlemesi ile günlük diyetteki bu değişikliklerin, genetik olarak hassas bireylerde avcı toplayıcı topluluklarda nadir görülen modern kronik hastalıklara (diyabet, kardiyovasküler hastalıkları ve obezite) sebep olacağı teorisi yaygın bir inanıştır. Bu diyeti savunanlar avcı toplayıcı toplulukların günlük diyetlerinde yediklerine benzer besinlerin tüketilmesini önermektedir. Proteinden ve çoklu doymamış yağ asitlerinden zengin ve doymuş yağ oranı düşük olan av hayvanlarından elde edilen etler öneriler arasındadır. Bu diyet ayrıca tahıllardan, şekerden ve süt ürünlerinden yoksundur. Doğal ortamda kendince yetişen insanların yetiştirmediği sebze ve meyveler, diyetin karbonhidrat ve posa kaynaklarıdır (154). Paleolitik diyetin muhtemel etkinliği gösteren çok az sayıda çalışma mevcut olup, obezite, kardiyovasküler hastalıklar, Tip2 diyabet tedavisinde kullanımına yönelik bilgiler bulunmaktadır. Ayrıca pek çok web sitesi ve blog, İBH tedavisinde de paleolitik diyeti önermektedir. Ancak henüz bu diyetin etkinliğini değerlendiren ve yayınlanmış bir çalışma bulunmamaktadır (127).

2.12.2. Beslenme desteği

Oral olarak yeterli şekilde beslenemeyen hastalarda enteral nütrisyon (EN) ve parenteral nütrisyon (PN) gerekli besin desteğini sağlamak için kullanılmaktadır. EN,

özellikle fonksiyonel bir GİS bulunan hastalarda nutrsiyonun sağlanması için tercih edilen yöntemdir. EN besinleri fizyolojik olarak Gİ trakta aktarır daha düşük maliyetlidir ve PN ye göre daha az komplikasyonla ilişkilidir. PN fonksiyonel bir GI traktı olmayan hastalarda kullanılmaktadır. Avrupa enteral ve parenteral beslenme derneği (ESPEN), 2006 yılında İBH hastalarında EN ve PN kullanımı hakkında guidelinelar oluşturmuştur. Kitapçığa göre CH olanlarda kortikosteroid kullanımı uygun olamayan hastalarda EN u tek tedavi yöntemi olarak önermektedir. ÜK te ise remisyonun tedavisi ve bakımı açısından EN kullanımına dair bir kanıt yoktur ve bu sebeple önerilmemektedir. PN, CH ve ÜK te primer ve bakım tedavisi olarak endike değildir. Ancak drenajı yüksek fistülü olan hastalarda EN nin uygun olmadığı durumlarda kullanılabilir. Bağırsakların dinlendirilmesi periyodunda PN kullanımının etkili olduğu hem ÜK ve CH kanıtlanamamıştır (155). Bu sebeple tam barsak istirahati ve PN kombinasyonunun akut İBH' lı hastalarda diğer medikal tedaviye ilave olarak diyetle ya da diyetsiz başarılı bir şekilde primer tedavi olarak kullanılıp kullanılmayacağı tartışılmalıdır (144).

2.12.2.1. Enteral nutrsiyon (EN)

Enteral nutrsiyon, İBH hastaları için farmokolojik immnosupresanlara olan ihtiyacı azaltması ihtimali sebebiyle özel bir tedavi olarak ilgi görmektedir. Tam mekanizması kesin bilinmemekle birlikte İBH hastalarında uygulanan EN, intestinal permeabiliteyi, proniflamatuar sitokinleri azaltıp, bariyer defansını ve adaptasyonu artırarak GI tarkta mukozal iyileşme sağlayıp intestinal mikrobiyotayı olumlu yönde değiştirmektedir (156). Çok sayıdaki prospektif çalışma, remisyonla ulaşılmış aktif CH hastalarının kısa dönem EN sonrasında yapılan biyopsilerinde endoskopik ve histolojik yönden iyileşme gösterdiği, buna ek olarak daha az sayıda proinflatuar sitokin düzeylerine sahip olduklarını göstermiştir (157). Hatta bu iyileşmenin medikal tedavisiz yani sadece diyetin inflamasyon üzerine olan olumlu etkisi ile olduğu belirtilmiştir. Pediatrik hastalarda kortikosteroid kullanımının önemli sakıncaları olduğundan, pediatrik hasta grubu için EN ilk tedavi seçeneği olarak sıklıkla en kullanılmaktadır. Japonya, hem pediatrik hem de erişkin Crohn hastaları için, EN' nu rutin olarak kullanan az sayıda ülkelerden biridir ancak EN erişkin hastalar için ilk tedavi seçeneği değildir (148, 149).

Primer enteral formüla tipleri polimerik ve elemental enteral formülaları içermektedir. Polimerik terimi, gastrik intestinal ve pankreatik enzimler tarafından sindirilmesi gereken intakt protein varlığını, elemental terimi ise, serbest aminoasitlerin varlığına işaret etmektedir. Elemental formülalar hiç ya da çok az sindirime ihtiyaç duymaktadır (160). İnflamatuar bağırsak hastalıklarında, sıklıkla sindirim ve emilim bozukluğu yaşandığından genellikle elemental ya da semi-elemental formülalar tercih edilmektedir. Bunun tam tersi olarak, yapılan bazı çalışmalarda her iki formülanın remisyona olan etkileri arasında bir fark olmadığı sonucuna varılmıştır (161, 162). Cochrane derlemesinde de (334 hasta 10 çalışma içeren) elemental, semi elemental ve polimerik formüla kullanımının remisyonu indüklemesinde herhangi bir fark yaratmadığı ortaya konulmuştur (163).

2.12.2.2. Parenteral nutrisyon (PN)

Parenteral nütrisyon, bağırsak istirahatinde olan ÜK ve CH hastalarında nutrisyonun devamını sağlamak için kullanılmaktadır. Bağırsak istirahatının mantığı, bağırsakların proinflamatuvar antijenlere maruz kalmasını sınırlamak ve bu süreçte mukozal iyileşmeyi sağlayıp, cerrahi girişim riskini azaltmaktır (164). İnflamatuar bağırsak hastalıklarında PN desteği ile ilgili kontrollü çalışmaların sayısı çok olmamakla birlikte, PN veya bağırsak istirahatının hastalığın remisyondaki üstünlüğü ve kesin kullanımı için net bir bilgi bulunmamaktadır. Ağır akut koliti (ÜK, CH) olan ve intravenöz (İV) olarak prednisol kullanan bir grup hasta üzerinde yapılan randomize bir çalışmada, PN veya bağırsak istirahatının günlük bağırsak hareketi frekansında, gaita ağırlığında daha fazla bir azalmanın olduğu gözlemlenmiştir (127). Diğer klinik parametreler, acil cerrahi ihtiyaçları ve genel mortalite üzerinde herhangi bir fark bulunmamıştır. PN ya da bağırsak istirahati, EN ve yiyecek kısıtlaması olmayan supplemental parenteral nutrisyonun karşılaştırıldığı bir çalışmada, her 3 nutrisyon şeklinin remisyondan fark yaratmadığı ortaya konmuştur (127, 128).

Sonuç olarak, İBH'nı engellemek veya tedavi etmek için diyet stratejilerinin araştırılması önemli bir konudur. Ancak İBH'nın doğal gelişimini tedavi etmek veya bozmak için oral diyet kullanımı üzerindeki veriler kesin bir sonuç vermemektedir. Semptomları artırarak besinleri sınırlamak dışında İBH'nın tedavisi için spesifik bir

oral diyet bulunmamaktadır. Enteral nutrisyon, özellikle CH'ndaki remisyonun indüklenmesinde ve idamesinde potansiyel olarak fayda sağlamaktadır. Ancak sosyal davranış ve tolerebilite üzerine olan etkileri faydasını sınırlamaktadır. Geçmişten beri yaygın olarak uygulanan bağırsak istirahı ve PN ile ilgili çalışmalar, kesin bir yargıya varabilmek için yetersizdir. Ancak EN' nun uygun olmadığı durumlarda PN, bozulan nutrisyona yönelik olarak kullanılabilir. Günümüzdeki kanıtlar henüz diyet stratejilerinin İBH' nin primer tedavisinde kullanımını desteklemese de bu hiçbir şekilde etkisi yoktur anlamına gelmemelidir. Bu sebeple oral diyet ve beslenme desteğinin (EN, PN) etkilerinin ortaya konulması bakımından daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (127).

2.13. İntestinal Mikrobiyota, Probiyotikler ve İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklar ile İlişkisi

İnsan bağırsağı, 100 trilyon mikroorganizma türüne ev sahipliğı yapan ve immün sistemde oldukça önemli olan kompleks mikrobiyal bir topluluktur. Bağırsakta kolonize olan mikroorganizmalar, koruyucu ve zarar verici olmak üzere 2 gruba ayrılmaktadır. Her iki grup da bağırsaktaki immün homeostazinin şekillenmesinde önemli rol oynamakta, bakterilerin bileşimlerindeki önemli değışiklikler, kronik barsak iltihabına yani inflamatuvar bağırsak hastalığına neden olabilmektedir (41).

Mikrobiyom, vücutta yaşayan bütün mikroorganizmalar ve onların genetik materyalini, mikrobiyota ise vücudun farklı ekosistemlerinde bulunan mikroorganizma popülasyonlarını ifade etmek için (örneğin barsak mikrobiyotası, cilt mikrobiyotası) kullanılmaktadır (166). Bağırsak mikrobiyotası genel olarak 4 bakteriyel grup içerisindeki türlerden (*Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* ve *Actinobacteria*) oluşmaktadır (167, 168). İnce bağırsağın proksimalindeki ana türler aerobik ve gram pozitifken, distal kısımda gram negatif türleri gram pozitifleri sayısını aşmaya başlamaktadır. İleoçekal valfin distalinde ise bakteriyel konsantrasyonlar keskin bir şekilde artış göstermektedir. GİS' in en yoğun şekilde bakteri bulunan kısmı ise kolondur (159). Bu popülasyon temek olarak, *Bacteroides*, *Bifidobacteria*, *Fusobacteria*, *Clostridia* ve *Peptostreptococci* gruplarını içermektedir (170). İntestinal bakterianın çoğı *Bacteroidetes* (%64) ve *Firmicutes*

(%23) türlerine aittir (167, 170). *Enterobacteriaaceae* grubundan olan *Escherichia coli* gibi türler *Protobacteria* bölümünün minör (tüm bakterilerin %8'i) üyeleridir (167). İnflamatuvar bağırsak hastalarında, mukozal biyopsi alınarak yapılan çalışmalarda, sağlıklı insanlarda bağırsak florasının önemli kısmını oluşturan Firmicute ve Bacteroidetes'lerin İBH olgularında belirgin olarak azaldığı, bununla birlikte *Proteobacteria* ve *Actinobacteria* türlerine anlamlı bir artış olduğu görülmüştür (171). Genetik predispozisyon ile İBH gelişimi arasındaki ilişkide NOD2/CARD15 geninin keşfedilmesi, hastalığın anlaşılmasında önemli bir adım olmuştur. Bu gen mikrobiyal tanıma, antimikrobiyal genlerin indüksiyonu ve konakçının adaptif immun yanıtının kontrolünden sorumlu bir proteini kodlamaktadır (172). Genetik defektler bireyleri *Mycobacterium avium paratuberculosis*, *Listeria monocytogenes* ve *Escherichia coli* gibi hücre içi bakterilerin enfeksiyonuna yatkın hale getirebilmektedir (173). Toll-like reseptörler ve CARD4/NOD1 reseptörleri genlerindeki mutasyonlar, İBH' na olan yatkınlığı artırmaktadır (174).

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarına mikrobiyal patojenlerin neden olduğu kabul edilse de günümüzde kommensal enterik bakterilerin tesadüfü veya spesifik olarak İBH' nin patogenezinde önemli hatta merkezi bir rol oynadığı, kronik intestinal hasar oluşturacak şekilde patojenik T hücrelerini sürekli olarak aktive eden antijenik uyarı sağladıkları kabul edilmektedir (170).

Lümnial mikrobiyal antijenlere patojenik immunlojik yanıt oluşumunda intestinal inflamasyona neden olan mikrobiyal patojenlerin varlığı, protektif/agresif kommensal bakteri türlerinin azalması ile beraber kommensal mikrobiyotanın disbiyozisi, kommensal mikrobiyotayı kontrol etmede konakçıda genetik defektlerin oluşması ve konakçının defektif immünoregülasyonunun olması mekanizmaları öne sürülmektedir. Bu mekanizmalar, bakteriyel antijenlerin mukozal T hücrelerine maruz kalmasına neden olarak, konakçısındaki immün yanıtını bozmaktadır (167).

İnsanlarda bağırsak mikrobiyotası doğumdan hemen sonra şekillenmeye başlamaktadır. Doğum esnasında yenidoğan, vajinal kanaldaki birçok mikroorganizma ile karşılaşarak sindirim sistemi mikrobiyotasını oluşturmaktadır (171).

Probiyotikler, yeterli miktarda alındığında, konağa sağlık faydası olan canlı mikroorganizmalardır (175). “Pro” ve “Biota” kelimelerinden oluşan bu terim

“yaşam için” anlamına gelmektedir; yani antibiyotik teriminin anlamca karşıtını ifade etmektedir (176). Amsterdam’da 2004 yılında yapılan Uluslararası Probiyotik Çalıştay’ında (International Probiotic Workshop = IPW) sağlık yönünden belirli hastalıkları tedavi edici etkileri klinik deneylerle kanıtlanmış ürünler probiyotikler olarak tanımlanmıştır (177). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Amerika Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) tarafından belirlenen tanıma göre ise probiyotikler, yeterli miktarda alındığı zaman konak üzerinde sağlığa yararlı etkiler sağlayan yaşayan mikroorganizmalardır (178).

Bir mikroorganizmaya probiyotik denilebilmesi için Laktik Asit Bakteri Endüstriyel Platformu tarafından zorunlu kriterler belirlenmiştir (179, 180). Buna göre probiyotik potansiyeli taşıyan mikroorganizmalar:

- ✓ İnsan orjinli olmalıdır,
- ✓ Patojen özellik içermemelidir,
- ✓ Gastrik asit ve safra tuzuna direnç göstermelidir,
- ✓ Bağırsak epitel dokularına tutunmalıdır,
- ✓ Teknolojik süreçlere direçli olmalıdır.
- ✓ Gastrointestinal sistemde kısa süreler için de olsa sürekliliğini devam ettirebilmelidir,
- ✓ Antimikrobiyel bileşikler üretebilmelidir,
- ✓ İmmün cevabı stimüle edebilmelidir,
- ✓ Metabolik etki kabiliyeti olmalıdır (kolesterol asimilasyonu, laktaz aktivitesi, vitamin üretimi),

Normal bağırsak florasının üyeleri olmalarından dolayı *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türleri en sık kullanılan probiyotikler olmakla birlikte, *Escherichia coli* Nissle, enterokoklar, bazı *Bacillus* türleri, *Saccharomyces boulardii* ve *Saccharomyces cerevisiae* (ekmek mayası) da çeşitli formülasyonlarda kullanılmaktadır (181).

Sık kullanılan probiyotik mikroorganizmalar Tablo 2.3. ’te gösterilmektedir (182).

Tablo 2.3. Probiyotik olarak kullanılan mikroorganizmalar

<i>Lactobacillus</i> türleri	<i>L. bulgaricus</i> , <i>L. cellebiosis</i> , <i>L. delbrueckii</i> , <i>L. lactis</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. reuteri</i> , <i>L. brevis</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. curvatus</i> , <i>L. fermentum</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. johnsonii</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. helveticus</i> , <i>L. salivarius</i> , <i>L. gasseri</i> , <i>L. crispatus</i>
<i>Bifidobacterium</i> türleri	<i>B. adolescentis</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. thermophilum</i>
<i>Bacillus</i> türleri	<i>B. subtilis</i> , <i>B. pumilus</i> , <i>B. lentus</i> , <i>B. licheniformis</i> , <i>B. coagulans</i> , <i>B. cereus</i>
<i>Pediococcus</i> türleri	<i>P. cerevisiae</i> , <i>P. acidilactici</i> , <i>P. pentosaceus</i> ,
<i>Streptococcus</i> türleri	<i>S. cremoris</i> , <i>S. thermophilus</i> , <i>S. intermedius</i> , <i>S. lactis</i> , <i>S. diacetylactis</i>
<i>Bacteriodes</i> türleri	<i>B. capillus</i> , <i>B. suis</i> , <i>B. ruminicola</i> , <i>B. Amylophilus</i>
<i>Propionibacterium</i> türleri	<i>P. shermanii</i> , <i>P. freudenreichi</i>
<i>Leuconostoc</i> türleri	<i>L. mesenteroides</i>
Küfler	<i>Aspergillus niger</i> , <i>Aspergillus oryzae</i>
Mantarlar	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> , <i>Saccharomyces boulardii</i> , <i>Candida torulopsis</i>

Lactobacillus cinsi bakteriler gram pozitif, sporsuz, düz, bazen kıvrık ve zincir oluşturabilen, küçük çomak şeklinde de görülebilen, ve katalaz (-) bakterilerdir (178, 183). Mikroaerofilik, anaerob özellikte olup, 2-53°C’de (optimum 30-40°C) gelişmektedirler. Fermente et, süt ve sebze ürünlerinin üretiminde rol oynamaktadırlar (183).

Bifidobacterium cinsi gram negatif, sporsuz, hareketsiz olup, 20-45°C’de (optimum 38°C) üreyen bakterilerdir (183, 184). Çeşitli karbonhidratları asetik ve laktik asit oluşturarak fermente ederler, fakat CO₂ oluşturmazlar. Proteolitik değildirler (48). Mide sıvısına dayalıdır. Bifidobakterler hem besin hem de epitel yüzeye yapışmak için patojen bakterilerle yarışarak zararlı bakterilerin bağırsağa zarar vermesini önlemektedir (181). Bu cinsteki önemli bir tür olan *Bifidobacterium dentium*’ un İBH’ dan koruyucu ve tedavi edici bir nörotransmitter olan gamma amino bütirik asidi ürettiği belirlenmiştir (178).

Probiyotikler, goblet hücrelerinde musin, antimikrobiyal peptidler ve β-defensin üretimini artırarak, intraluminal patojenlere ve toksinlere epitel geçirgenliği

azaltarak epitelyal bariyer üzerinde doğrudan etki göstermektedir. Probiyotikler daha ayrıntılı olarak;

- ✓ Zararlı bakterilerle yarışarak, bakteriyel tutunmayı azaltırlar.
- ✓ Patojenlerin gelişimini önleyen bakteri ürünlerinin (bakteriyosin) salınımını arttırlar.
- ✓ Bütirat üretimini arttırlar.
- ✓ Antioksidan özellik gösterirler.
- ✓ Mukus ve IgA üretimini arttırabilirler.
- ✓ Antijen yükünü azaltırlar.
- ✓ İmmün hücre proliferasyonunu baskırlar.
- ✓ Epitelyal hücre NFκB'yi aktive ederler.
- ✓ Epitelyal apoptozu düzenlerler.
- ✓ Epitelyal bariyerin devamlılığını sağlarlar.
- ✓ İmmün fonksiyonu modüle ederler.
- ✓ Bakteriyel translokasyonu azaltırlar (185).

İBH hayvan modellerinde, probiyotiklerin özellikle bifidobakterlerin, sitokin salınımını etkilediği ve mukozal inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir (186, 187). Hayvan modelleri ve insan klinik deneyleri, probiyotiklerin inflamasyonu azaltarak, İBH semptomlarını hafifletmede etkili olabileceğini göstermektedir (188).

2.14. Omega-3 Yağ Asitleri ve İnflamatuar Bağırsak Hastalıklar İlişkisi

Uzun zincirli yağ asitleri ile yapılmış klinik öncesi çalışmalar omega-3 (n-3) yağ asitlerinin (eikosapentaenoik asit (EPA, 20: 5) ve dokosaheksaenoik asit (DHA, 22: 6)) güçlü antiinflamatuvar özelliklere sahip olduğunu göstermektedir (10, 190, 181). Hayvan modelleri ve insan klinik deneyleri, kandaki C-reaktif protein, IL-6, TNF-α gibi proinflamatuvar sitokinlerin düzeyi ile omega-3 yağ asit düzeyi arasında ters bir korelasyon olduğunu ortaya koymuştur (192-195). Deneysel kolit oluşturulan transgenik fareler ile yapılmış bir çalışmada endojen olarak verilen omega-3 yağ asitinin, tüm dokuları koruduğu belirlenmiştir (21).

Omega-3 yağ asitleri içerisinde yer alan dokosaheksaenoik asit (DHA), eikosapentaenoik asit (EPA) ve α -linolenik asit, immunomodülatör görevleri olduğuna inanılan yağ asitleridir. Tam tersi olarak omega-6 yağ asitleri içerisinde yer alan linoleik asit ve araşidonik asit ise proinflatuar özellik göstermektedir. Her iki yağ grubu da siklooksijenaz ve lipoksijenaz enzimleri ile eikozanoid sinyal moleküllerini (prostoglandinler, lökotrienler, tromboksanlar gibi) oluşturmak üzere metabolize olmaktadır. Hem omega-3 hem de omega-6 yağ asitlerinde yapılan eikozanoidler genel olarak proinflatuar özellik göstermelerine rağmen, yüksek omega-3/omega-6 oranı sonucu oluşan eikozanoidlerin daha düşük proinflatuar etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Omega-3 yağ asitleri, T lenfosit proliferasyonunun inhibisyonu, kemokin reseptir ve sitokin gen ekspresyonunun regülasyonu, antijen oluşumunun modülasyonu ve GIS florasının değişmesi gibi pek çok etkiyle immunomodülatör görevlere sahiptir (196).

İnflatuar bağırsak hastalıkları ile diyetdeki yağ alımı ilişkisini gösteren ilk çalışmalar Japonya’da yapılmıştır. Yapılan bu çalışmada yeni CH tanısı konulan 242 bireyin beslenmeleri incelenmiş ve sonuçta bireylerin beslenmelerinde artmış hayvansal yağ, artmış omega-6, artmış diyet toplam yağı, ve omega-6/omega-3 oranı saptanmıştır . Sonrasında yapılan başka bir çalışmada, ekmek, peynir, et, domuz, sosis ve günlük tüketimde yağ miktarının artışının ÜK riski ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (127). The European Prospective Investigation into Cancer (EPIC) çalışmasında yeni ÜK tanısı alan bireylerin yüksek linoleik asit tüketimi olduğu saptanmıştır. Bunun tam tersi olarak artmış DHA tüketimi ÜK ters orantılı olarak bulunmuştur (195, 196). Oral yolla toplam diyet yağı tüketiminin, İBH’ daki indüksiyon ve remisyonun devamı ile ilişkilendiren randomize bir çalışma henüz yoktur. Remisyonun indüklenmesinde yağın rolünü değerlendiren çalışmalar esas olarak EN da gerçekleştirilmiştir.

İBH’nin tedavisinde henüz spesifik bir tedavi mevcut değildir. Yapılan birçok çalışma omega-3 yağ asitlerinin hastalığın patolojisinin azaltılmasında, remisyonun artırılmasında, immünoşüpresif ilaçların dozlarının azaltılmasında önemli etkilere sahip olduğunu ortaya koymasına rağmen eldeki verilerin omega-3’ün etkileri hakkında kesin sonuçlara varmak için yetersiz olduğu düşünülmektedir (195-197).

Bu sebeple İBH'deki omega-3 yağ asidi desteğinin hastalığın remisyonu için ilginç ve alternatif bir yaklaşım olabileceği düşünülmektedir (14).

2.15. Deneysel Kolitte Hayvan Modelleri

Hayvan modelleri İBH'de elli yıldan uzun bir süredir kullanılmaktadır (15). Sonrasında koşulların iyileştirilmesi ve hayvan refahının sağlanması için deneysel kolit modelleri geliştirilmiştir. Bu modellerin, hastalığın patojenezinin araştırılması ve terapötik ajanların keşfi için önemi büyüktür. Genişçe kullanılan bu modeller, kimyasal ajanlarla indüklenen modellerdir. Bu modellerde deneysel kolit, iritanlar ya lüminal olarak (DNBS, TNBS, asetik asit, oksazolon, iodoasetamid), ya içme suyuyla (DSS), ya gastrik lavajla (siklosporin A) veya çoklu intramural enjeksiyonla (peptidoglikan, polisakkarid) uygulanarak oluşturulmaktadır. DNBS ve oksazolon modellerinde, iritan madde etanol gibi mukozal bariyer kırıcı bir ajan içinde verilmekte, bu sayede haptenlerin dokulara girişi gerçekleşmektedir (16). Ortaya konulan bu modellerde, insanlarda oluşan İBH'nin birçok histopatolojik ve klinik özellikleri gözlenebilmektedir (198).

2.15.1. Asetik asitle oluşturulan kolit

Doza bağlı olarak seyreltilmiş asetik asidin lümenine damlatılmasıyla epitelde ya da mukozada nekroz ve geçici inflamasyon oluşturulabilmektedir (199). Bu modeldeki ilk hasar, hafif epitelyal nekroz ve ödem şeklinde olmaktadır (200). Mukoza ve submukozada oluşan inflamasyon, araşidonik asit yolaklarının aktive etmektedir. Asetik asitle oluşturulan kolit, İBH modelinin en kolay oluşturulan modelleri arasında sayılmaktadır (199).

2.15.2. İodoasetamid ile oluşturulan kolit

Bu model, kolona sülfüdril (SH-) blokörlerinin damlatılması ile koruyucu SH-bileşiklerinin miktarını azaltma prensibine dayanmakta, mukozada hasara ve kolite neden olabilmektedir. Diyare, dilatasyon, adezyon, mukozal hasar ve kilo kaybı görülmektedir. İodoasetamidin uygulanan dozuyla ilişkili olarak hastalığın ciddiyeti ve derecesi farklılık gösterebilmektedir (201).

2.15.3. Dinitrobenzen sülfonik asit (DNBS)/Trinitrobenzen sülfonik asit (TNBS) ile oluşturulan kolit

Etanol içinde çözülmüş olan hapten yapısındaki TNBS, DNBS veya oksazolon'un intrarektal uygulanması ile farelerde kolit oluşturulabilmektedir (202). Bu modelde tüm bağırsak tabakalarında, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile karakterli granülomlar görülmekte, çok miktarda IL-2, IL-12 ve IFN- γ üretilmektedir. Oluşturulan bu kolit modeli Th1 cevabı göstermekte ve crohn hastalığı oluşturmaktadır (203).

2.15.4. Dekstran sodyum sülfat (DSS) koliti

Farelerin içe sularına birkaç gün boyunca DSS polimerleri eklenmesi ile kanlı diyare, ülserasyon ve granüositlerde infiltrasyonla karakterize akut kolit oluşturmaktadır. Akut DSS kolit modelinin, kolitin kalıtsal immün mekanizmaları, ÜK ve epitel onarım mekanizmalarını çalışmak için uygun olduğu gösterilmiştir (16).

2.15.5. Oksazolon koliti

Etanol ile oksazolonun enema şeklinde uygulanması ile oluşturulan kolit modelidir. DNBS/TNBS ile karşılaştırıldığında, oksazolon daha erken kolit gelişimine neden olmaktadır. Ancak DNBS/TNBS ile oluşan kolitin tersine, bu bulgular ülseratif kolit ile benzerlik göstermektedir (4, 198).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Genel Planı

Bu çalışmada, deney gruplarının oluşturulması amacıyla, ağırlıkları 20-30 g arasında değişen, 6-8 haftalık, 50 adet BALB/c fare türü kullanılmıştır. Power analizi yapılarak, fareler her grupta 10 adet olacak şekilde 5 gruba ayrılmıştır. Fareler, çalışmanın bir hafta öncesinden $21\pm 2^{\circ}\text{C}$ ' de sabit oda ısısında, doğal gece-gündüz siklusları korunup, ad libitum olarak taze içme suyu ve standart laboratuvar yemi verilerek beslenmiştir. Deneysel kolit oluşturulmadan önce fareler tartılarak ağırlıkları kaydedilmiştir. Çalışılan model hastalık yönünden ağır bir model olduğundan çalışma süresince kayıplar yaşanmıştır. Analizler, geriye kalan 29 fare üzerinde yapılmıştır. Çalışma, farelerin vücut ağırlıklarının (g), inflamatuvar sitokinlerin (IL-6, IL-10, IL-17A, IFN- γ , TNF- α), toplam oksidan, toplam antioksidan parametrelerin, histopatolojik incelemenin değerlendirilmesinin ve karşılaştırılmasının yer aldığı 5 bölümden oluşmuştur.

Çalışma için İstanbul Medipol Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 38328770/83 sayılı ve 05/12/2014 tarihli "Etik Kurul Onayı" (Ek 1) alınmıştır.

3.2. Deneysel Kolit Modeli Oluşturulması

Fareler deneyden 24 saat öncesine kadar aç bırakılıp sadece suya serbest erişimleri sağlanmıştır. Farelere anestezi uygulaması intraperitoneal olarak, ketamine hidroklorid (Ketalar, Parke Davis ve Eczacıbaşı, İstanbul) 80 mg/kg dozunda ve xylazine hidroklorid (Rompun, Bayer HealthCare) 10 mg/kg enjekte edilerek yapılmıştır. Proje kapsamında deneysel kolit oluşturmak amacıyla 2-6 mg (200 mg/kg) dinitrobenzen sülfonik asit (DNBS) + %30 etanol karışımı, anestezi altındaki farelere rektal yolla verilmiştir. Bu yöntemle göre, 10 cm uzunluğunda poliüretan kanül farelere rektal yoldan 3-4 cm içeri yerleştirilmiş ve bu kanülden DNBS+Etanol karışımı yavaşça verilmiştir. Verilen maddenin geri kaçmasını engellemek amacıyla fareler, 90 saniye süre ile kuyruktan kaldırılarak baş aşağı tutularak, sonrasında trandelenburg pozisyonunda anesteziden çıkana kadar

bekletilmiştir. Kolit oluşturulan fareler, rastlantısal olarak her grupta 10 adet olacak şekilde 5 gruba ayrılmıştır. Gavaj uygulamasına, DNBS verilip kolit indüklendikten 14 gün sonra (iyileşme dönemi sonrasında) başlanılmıştır.

Grup 1: Sağlıklı kontrol grubu (Anestezi altında rektal yoldan serum fizyolojik (%0.9'luk NaCl) verilmiştir. Çalışma süresince standart yem + su + belirli bir süre Phosphate-buffered saline (PBS) (14.gün-24.gün) ile beslenmiştir.

Grup 2: DNBS Kontrol grubu (Anestezi altında rektal yoldan DNBS verilip kolit oluşturulmuştur. Çalışma süresince standart yem + su + belirli bir süre PBS (14.gün-24.gün) ile beslenmiştir.

Grup 3: DNBS+Probiyotik grubu (Anestezi altında rektal yoldan DNBS verilip kolit oluşturulmuştur. Çalışma süresince standart yem + su + belirli bir süre probiyotik (14.gün-24.gün) desteği yapılmıştır.

Grup 4: DNBS+Omega-3 grubu (Anestezi altında rektal yoldan DNBS verilip kolit oluşturulmuştur. Çalışma süresince standart yem + su + belirli bir süre omega-3 (14.gün-24.gün) desteği yapılmıştır.

Grup 5: DNBS+Probiyotik + Omega-3 grubu (Anestezi altında rektal yoldan DNBS verilip kolit oluşturulmuştur. Çalışma süresince standart yem + su + belirli bir süre probiyotik + omega-3 (14.gün-24.gün) desteği yapılmıştır.

Kronik kolit oluşturabilmek için, DNBS karışımı yarı doza indirilip (100 mg/kg) yukarıda anlatılan tüm aşamalar 21. günde her grup için tekrarlanmıştır. Fareler 24. günün sonunda sakrifiye edilmiştir (203).

3.3. Farelere Verilen Besin Destekleri

3.3.1. Probiyotik desteği

Deneyssel kolit oluşumu indüklendikten sonraki 2 hafta süresince fareler, omega-3 ve probiyotik desteği almaksızın standart pellet yem ve içme suyu ile

beslenmiştir. 14. günden itibaren 3. gruptaki (DNBS+probiyotik grubu) fareler, gavaj yoluyla her uygulamada 10^9 kob/mL/gün canlı probiyotik bakteri içecek şekilde, günlük standart diyetine ek olarak VSL#3 probiyotik preparatı (Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc.) ile 10 (14. gün-24. gün) gün boyunca desteklenmiştir (203). VSL#3 içerisinde *Lactobacillus acidophilus*, *Lb. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *Lb. casei*, *Lb. plantarum*, *Bifidobacterium breve*, *B. longum*, *B. infantis* ve *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus* probiyotik bakteri suşları bulunmaktadır.

3.3.2. Omega-3 desteği

Deneyel kolit oluşumu indüklendikten sonraki 2 hafta süresince fareler, omega-3 ve probiyotik desteği almaksızın standart pellet yem ve içme suyu ile beslenmiştir. 14. günden itibaren 4. gruptaki (DNBS+omega-3 grubu) fareler, gavaj yoluyla 300 mg/kg/gün omega-3 olmak üzere, günlük standart diyetine ek olarak 'Omega-3 950 (Solgar Inc)' ile 10 (14.gün-24.gün) gün boyunca desteklenmiştir (203). Omega-3 950, her bir yumuşak kapsülde, 504 mg eikosapentaenoik asid (EPA), 378 mg dokosahekzaenoik asid (DHA) olmak üzere toplam 950 mg omega-3 yağ asidi içermektedir.

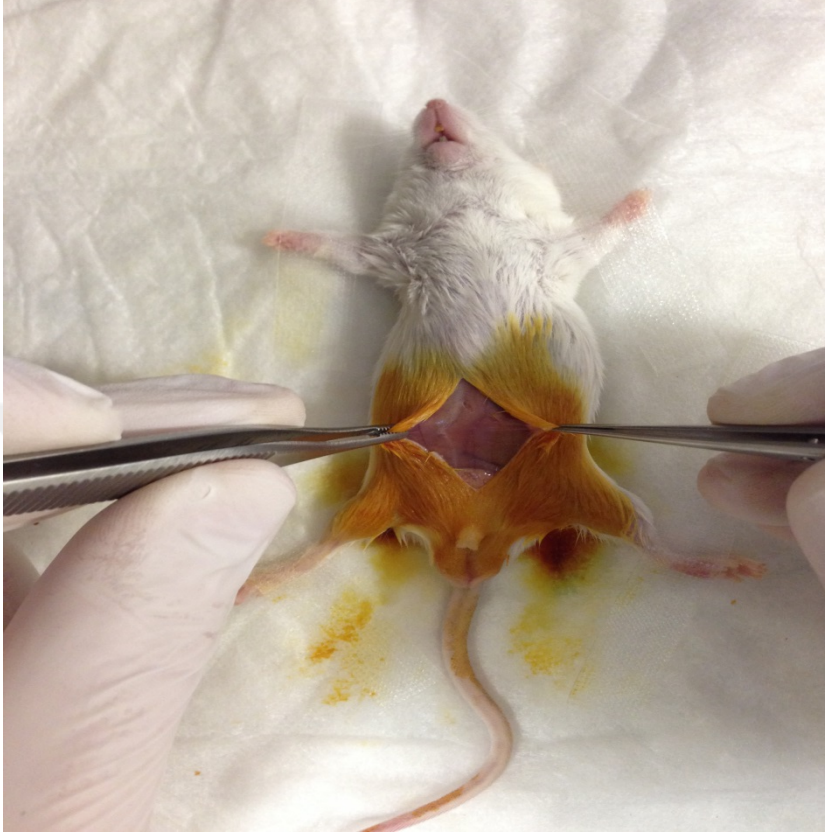
3.3.3. Probiyotik ve omega-3 desteği

Deneyel kolit oluşumu indüklendikten sonraki 2 hafta süresince fareler, omega-3 ve probiyotik desteği almaksızın standart pellet yem ve içme suyu ile beslenmiştir. 14. günden itibaren 5. gruptaki (DNBS+omega-3+probiyotik grubu) fareler, gavaj yoluyla 300 mg/kg/gün dozda olmak üzere omega-3 (Omega-3 950), her uygulamada 10^9 kob/mL/gün canlı probiyotik bakteri içecek şekilde probiyotik preparat (VSL#3) ile 10 gün (14. gün-24. gün) boyunca desteklenmiştir.

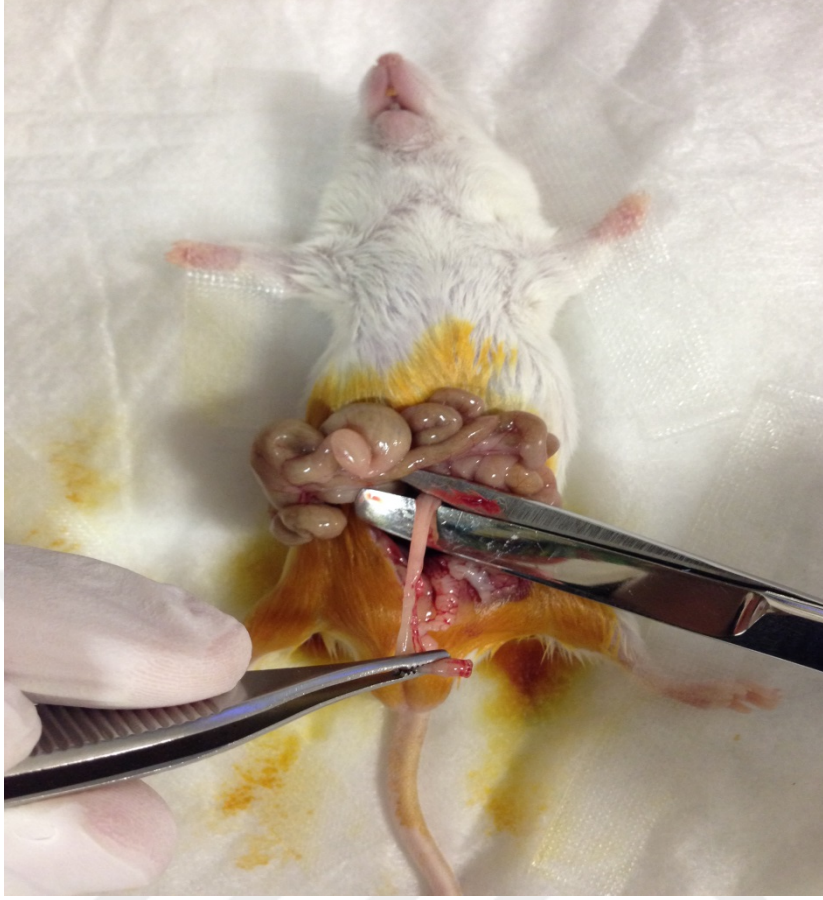
3.4. Numunelerin Toplanması, Değerlendirilmesi

Fareler, servikal dislokasyon yöntemi ile sakrifiye edildikten sonra, median laparotomiyle rektum çıkartılarak, serum fizyolojik ile nazıkçe temizlenmiştir. Longitudinal olarak ikiye bölünen kolon segmentinin bir yarısı histopatolojik incelemeye tabi tutulmak üzere direkt formalin solüsyonuna konurken, geri kalan

doku örneği toplam oksidan, toplam antioksidan seviyelerinin belirlenmesi ve sitokin tayini yapılmak üzere -80°C 'de muhafaza edilmiştir.



Resim 3.1. Farelerin servikal dislokasyon sonrası batın bölgesinin açılması



Resim 3.2. Farelerin servikal dislokasyonu sonrası kolonlarının çıkarılması

3.4.1. Sitokinlerin tayini ve toplam oksidan, toplam antioksidan seviyelerinin belirlenmesi

Dokuların, IL-6, IL-10, IL-17A, IFN- γ , TNF- α , toplam oksidan ve toplam antioksidan düzeylerinin belirlenmesi farelerden alınan kolon dokularının homojenize edilmesi ile elde edilen homojenizatın, uygun ticari kitler kullanılarak değerlendirilmesi yoluyla gerçekleştirilmiştir.

Dokulardan yapılacak olan sitokin (IL-6, IL-10, IL-17A, IFN- γ , TNF- α) tayininde de, kolon dokularının homojenize edilmesi ile elde edilen homojenizat, uygun ticari kitler kullanılarak ELISA yöntemiyle değerlendirilmiştir. ELISA yönteminin genel çalışma prensibi, analiz edilecek peptid veya proteinin spesifik antikora bağlanması temeline dayanmaktadır. Kit içinde yer alan plaka, ölçümü yapılmak istenen proteinlere spesifik olan antikor ile kaplanmıştır. Standart ve numunelerde bulunan proteinler bu antikorlara bağlanmaktadır. Bağlanmayan maddeler, yıkama işlemleri ile uzaklaştırıldıktan sonra ölçümü yapılacak proteinlere

özel antikorlar kuyucuklara eklenir ve yıkama işlemi tekrarlanır. Substrat solüsyonu ve ardından stop (durdurma) solüsyonu eklenir. Ölçümü yapılmak istenen proteinlerin miktarı ile doğru orantılı olarak oluşan renk yoğunluğu kantitatif olarak ELISA okuyucusunda ölçülmektedir. IL-6, IL-10, IL-17A, IFN- γ , TNF- α parametrelerinin analizleri kantitatif olarak ELISA tekniği kullanılarak her bir proteine özgün kitlerle gerçekleştirilmiştir. Bu şekilde her bir proteinin kantitatif olarak konsantrasyonu belirlenmiştir.

Dokuların toplam oksidan ve toplam antioksidan seviyelerinin analizi ise, yine farelerden alınan kolon dokularının homojenize edilmesi ile elde edilen homojenizatın, uygun ticari kitler (OxyELISA Oxidized Protein Quant Kit, MILLIPORE S7250; Toplam Antioxidant Status Assay Kit CALBIOCHE M, 615700) kullanılarak spektrofotometrik olarak değerlendirilmesi yoluyla gerçekleştirilmiştir (204).

3.4.1.1. Doku homojenizasyonu:

Deney hayvanlarının sakrifikasyonu sonucu elde edilen kolon materyali tartılmış ve lizis için her bir örnek başına tartımda gözlenen kütle miktarının 2 katı volümde RIPA (Santa Cruz) solüsyonu eklenmiştir; eklenen RIPA solüsyonu proteaz inhibitör kokteyli de içermektedir. Sonraki aşamada dokular buz üzerinde manüel olarak mekanik parçalanmaya tabi tutulmuştur. Ardından örnekler +4°C’de 14.000 rpm’de 30 dakika santrifüj edilmiş ve supernatantlar toplanmıştır.

3.4.1.2. Kolon dokusu homojenatlarında antioksidan kapasitenin ve oksidatif stresin belirlenmesi:

Kolon doku homojenatlarının “Total Antioksidan Durumları” (TAS) ve “Total Oksidan Durumları” (TOS) Chromate Manager 4300 (Palm City, ABD) cihazı ile otomatik olarak ölçülmüştür. TAS ölçümünde Fenton reaksiyonu sonucu oluşan diyanisidil radikallerinin absorbans değerleri belirlenmiştir. Daha sonra da örneklerdeki antioksidant etki Troloks (mmol equiv/L) karşı hesaplanmıştır (Rel Assay Diagnostics, Gaziantep, TÜRKİYE). TOS ölçümünde ise oksidantların varlığında ferrous iyono-diyanihid kompleksinden oluşan ferik iyonların neden olduğu absorbans belirlenmiştir. Kalibrasyon hidrojen peroksit ile gerçekleştirilmiştir

ve TOS değerleri litrede başına bulunan hidrojen peroksidin eődeęeri biçiminde mikromolar cinsinden tespit edilmiştir (Rel Assay Diagnostics, Gaziantep, TÜRKİYE).

3.4.1.3. MAGPIX luminex sistemi ile fare sitokin paneli analizi:

Antikor-boncuk solüsyonlarının hazırlanması:

Boncuklar ile immobilize olan antikor karışımı önce 30 dakika vortekslenip daha sonra da 1 dakika boyunca sonikatörde tutulmuştur. Her antikor-boncuk tüpünden 60 µL alınarak “Miks Vialı”ne aktarılıp, son hacim Assay Tampon’u ile 3,0 mL’ye tamamlanmıştır. Sonrasında karışım tekrar vortekslenmiştir.

Kalite kontrollerin hazırlanması:

“Kalite Kontrol-1”(QC1) ve “Kalite Kontrol-2” (QC2) 250’şer µL deiyonize suda çözündürülür. Solüsyonlar vortekslenip, -20°C’de saklanmıştır. 10X Yıkama Tamponu önce oda sıcaklığına getirilip daha sonra da 60 mL10X Yıkama Tamponu 540 mL deiyonize su ile dilüe edilmiştir. Tampon solüsyonu da +4°C’de saklanmıştır.

Standartların hazırlanması:

Kullanımdan önce Fare Sitokin Standardı (Standart 6) 250 µL deiyonize su ile çözüdürüp, 10 saniye kadar vortekste tutulmuştur. Seri dilüsyon için 5 tüp daha hazırlanıp, her birine 200 µL Assay Tamponu eklenmiştir. Standart 6’dan 50 µL alınarak Standart 5 tüpüne aktarılıp, iyice karıştırıldıktan sonra Standart 5 tüpünden 50 µL alınarak Standart 4 tüpüne aktarım yapılmıştır. Bu şekilde seri dilüsyonlar yapılarak toplamda 6 adet standart solüsyonu hazırlanmıştır.

İmmünoassay protokolü:

Kullanımdan önce tüm solüsyonlar oda sıcaklığına getirilmiştir. 96-kuyucuklu plakanın kullanılacak her bir kuyucuğuna 200 µL Yıkama Tamponu konularak, plakanın üstü kapatıldıktan sonra 10 dakika çalkalayıcıda çalkalanmıştır. Yıkama tamponu boşaltılıp, belirlenmiş kuyucuklara 25’şer µL Standart

Solüsyonlarından eklenmiştir. Doku homojenatlarının ekleneceği kuyucuklara 25'şer μL Assay Tamponu eklenmiştir. Blank, standartlar ve kalite kontrolleri içeren kuyucuklara 25 μL deiyonize su ilave edilip diğer kuyucuklara 25'şer μL kolon doku homojenatları eklenmiştir. Boncuklarla immobilize edilmiş antikorlardan 25'şer μL alınıp her bir kuyucuğa ilave edilmiştir. Plakanın üzeri kapatılıp, $+4^{\circ}\text{C}$ 'de 16 saat çalkalayıcıya bırakılmıştır. Kuyucuklardaki materyal boşaltılıp, kuyucuklar 200 μL Yıkama Tamponu ile 2 kere yıkanmıştır. Kuyucuklara 25'şer μL detection antikorları eklenip oda sıcaklığında 1 saat çalkalayıcıya bırakılmıştır. Daha sonra her kuyucuğa 25'şer μL Streptavidin-Fikoerithrin solüsyonu eklenip, plakanın üstü ışık geçirmez bir şekilde kapatılarak oda sıcaklığında 30 dakika çalkalayıcıya bırakılmıştır. Kuyucuklardaki materyal boşaltılıp, 200 μL Yıkama Tamponu ile 2 defa yıkanmıştır. Her kuyucuğa 150'şer μL Drive Sıvısı eklenip, boncukların resuspend olması için plaka çalkalayıcıda 5 dakika çalkanıp, MAGPIX cihazına yerleştirilmiştir. Analiz XPONENT yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

3.4.2. Kolonun histopatolojik değerlendirilmesi

Deney gruplarını oluşturan tüm farelerden, bağırsak örnekleri alınmıştır. Alınan bağırsak örneklerinin %10'luk formalin fiksatifinde 48 saat süre ile fiksasyonları sağlanmıştır. Fiksatif içerisinde alınan dokular 1 saat çeşme suyunda yıkanmıştır. Kaset içerisine alınan dokular 1'er saat boyunca 60°C 'deki etüvde sırası ile %70, %90, %96 ve %100 alkol içerisinde bekletilmiştir. İkinci %100 alkol aşamasında etüvde 30 dk bekletilmiştir. Dehidratasyonlarının ardından örnekler şeffaflandırılmak üzere 2 kez 15'er dakika oda ısısında toluen'de bekletilmiştir. Karaciğer örnekleri şeffaflandırmanın ardından etüv içinde eritilmiş parafinlere alınarak 2 saat parafin-1 içinde bekletilmiştir. Ardından 1 gece parafin-2 içerisinde bırakılmıştır. Parafinize edilen dokular ayrı ayrı parafin içeren kasetlere gömülüp bloklanarak, kesit alınmaya hazır duruma getirilmiştir. Parafin bloklardan mikrotom aracılığı ile her bir örnekten 5 μm kalınlığında kesit alınmıştır. Kesitlerin 40°C 'de su banyosunda açılmaları sağlanarak temiz lamalar üzerine alınmasından sonra kuruması beklenilip, etüv içerisine alınarak 1 saat süre ile deparafinizasyon işlemi yapılmıştır. Preparatlar ardından 30 dk Toluene içerisinde bekletilmiştir. Sırası ile %100, %96 ve %70 olacak şekilde azalan alkol serilerinden geçirilmiştir. Distile su ile yıkandıktan

sonra boyama aşamasına geçilmiştir. Kesitlerin boyanmasında Hematoksilen-Eosin ikili boyası kullanılmıştır. Kesitler 8 dk Hematoksilen içerisinde bekletilmiştir. Sonrasında 15 dk çeşme suyu ile yıkanıp, 30 sn Eozinde bekletilmiştir. Distile su ile yıkanıp, sırası ile %70, %96 ve %100 olacak şekilde yükselen alkol serisi uygulanmıştır. Ardından 10 dk Toluene içerisinde bekletilip, Mounting medyum ile kapatılmıştır.

Işık mikroskopik düzeyde Axio V 16 mikroskop ile değerlendirmeleri yapıp, tüm preparatların fotoğrafları çekilmiştir. Dokuların histopatolojik incelemesi, örneklerin hangi gruba ait olduğunu bilmeyen tek bir histolog tarafından yapılmıştır. Mikroskopik kolit değerlendirmesinde normal morfolojik yapı, goblet hücrelerinin yoğunluğu, kript varlığı ve lenfoid doku yaygınlığı değerlendirilmiştir (205). Konvansiyonel ışık mikroskobu işlemlerinin tümü Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı ve REMER laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir.

Tablo 3.1. Mikroskopik Kolit Değerlendirmesi (205)

Özellik	Skor
Epitel	
Normal morfoloji	0
Goblet hücrelerinde kayıp	1
Geniş alanlarda goblet hücre kaybı	2
Kript kaybı	3
Geniş alanlarda kript kaybı	4
İnfiltrasyon	
İnfiltrasyon yok	0
Kriptler çevresinde infiltrasyon	1
Lamina muskularis mukozaya ulaşan infiltrasyon	2
Lamina muskularis mukozaya ulaşan ağır infiltrasyon ve mukozanın aşırı ödemle kalınlaşması	3
Lamina submukozanın infiltrasyonu	4

Total histolojik skor, epitel ve infiltrasyon skorlarının toplanmasıyla bulunmuştur.

3.5. İstatistiksel Analiz ve Raporlama

Farelerden elde edilen nicel veriler, ortalamaları (\bar{X}), standart sapmaları (SS), alt üst değerleri hesaplanarak tablolandırılmıştır. Nitel veriler ise sayı (S) olarak verilmiştir. Grupların dağılımları, non-parametrik testlerden one-sample Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren gruplar one-way ANOVA ile (ikili karşılaştırmalar için post hoc Tukey's HSD testi yapılmıştır) değerlendirilmiştir. İstatistik analizleri SPSS 15.0 paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak önemliliği ifade etmiştir.



4. BULGULAR

4.1. Farelerin Vücut Ağırlıklarının Değerlendirilmesi

Tablo 4.1’de farelerin çalışma sürecindeki ağırlık değişimleri gösterilmiştir. Dinitrobenzen sülfonik asit (DNBS) uygulanan gruplarda ilk 3 gün sulu diyare ve ağırlık kaybı gözlenmiştir. Ağırlık değişimleri değerlendirildiğinde gruplar arası istatistiksel açıdan önemli bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.1. Deney gruplarına göre vücut ağırlık değişim ortalamaları

Gruplar	İlk	Son Ağırlık	Ağırlık	p [†]
	Ağırlık (g) $\bar{X} \pm SS$	(g) $\bar{X} \pm SS$	Değişimi (g) $\bar{X} \pm SS$	
Grup 1 (S=6) (Sağlıklı Kontrol)	28.50±1.37	30.30±1.36	1.83±1.94	
Grup 2 (S=6) (DNBS Kontrol)	28.60±1.75	30.50±2.42	1.83±2.92	
Grup 3 (S=5) (DNBS+Probiyotik)	25.60±2.60	29.40±1.51	3.80±2.04	0.156
Grup 4 (S=6) (DNBS+Omega-3)	26.10±1.32	29.50±1.87	3.33±1.36	
Grup 5 (S=6) (DNBS+Probiyotik+Omega-3)	24.50±1.76	25.50±2.16	1.00±1.54	

†: ANOVA

4.2. Farelerin İnflamatuvar Sitokin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Kolondaki IFN- γ düzeyleri Tablo 4.2.1.’de gösterilmiştir. En yüksek ve en düşük IFN- γ düzeyi sırasıyla Grup 2 ve Grup 3’te belirlenmiştir. Grup 2’nin, Grup 4 hariç Grup 3 ve Grup 5’e kıyasla IFN- γ değeri ortalaması istatistiksel açıdan önemli derecede yüksek saptanmıştır ($p<0.05$). Grup 4’ün ortalaması (34.66±11.96 pg/mgprotein), Grup 2’nin (63.61±25.41 pg/mgprotein) yaklaşık yarı değerine sahip olsa da, aradaki fark istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.2.1. Deney gruplarına göre kolon IFN- γ düzey ortalamaları

Gruplar	IFN- γ (pg/mgprotein) $\bar{X} \pm SS$
Grup 1 (S=6) (Sağlıklı Kontrol)	27.06 \pm 19.32 ^a
Grup 2 (S=6) (DNBS Kontrol)	63.61 \pm 25.41 ^{a,b,c}
Grup 3 (S=5) (DNBS+Probiyotik)	26.22 \pm 7.65 ^b
Grup 4 (S=6) (DNBS+Omega-3)	34.66 \pm 11.96
Grup 5 (S=6) (DNBS+Probiyotik+Omega-3)	31.48 \pm 16.70 ^c
p[†]	0.007*

†: ANOVA

* p<0.05

a-c: aynı sütunda aynı üste gösterilen ortalamalar arası fark istatistiksel açıdan önemlidir (p<0.05)

Kolondaki IL-6 düzeyleri açısından gruplar karşılaştırıldığında; en yüksek IL-6 düzeyinin Grup 2 (45.91 \pm 14.24 pg/mg protein), en düşük IL-6 düzeyinin ise Grup 1 (26.90 \pm 7.94 pg/mg protein) olduğu görülmüştür (Tablo 4.2.2). Gruplar arası fark istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır (p>0.05).

Tablo 4.2.2. Deney gruplarına göre kolon IL-6 düzey ortalamaları

Gruplar	IL-6 (pg/mg protein) $\bar{X} \pm SS$
Grup 1 (S=6) (Sağlıklı Kontrol)	26.90 \pm 7.94
Grup 2 (S=6) (DNBS Kontrol)	45.91 \pm 14.24
Grup 3 (S=5) (DNBS+Probiyotik)	32.23 \pm 12.60
Grup 4 (S=6) (DNBS+Omega-3)	29.31 \pm 16.81
Grup 5 (S=6) (DNBS+Probiyotik+Omega-3)	41.19 \pm 20.68
p[†]	0.182

†: ANOVA

Farelerin IL-10 düzeyleri Tablo 4.2.3.'te gösterilmiştir. Kolon dokusundaki IL-10 düzeyleri bakımından en düşük değer Grup 2'de belirlense de gruplar arasında önemli bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.2.3. Deney gruplarına göre kolon IL-10 düzey ortalamaları

Gruplar	IL-10 (pg/mgprotein) $\bar{X} \pm SS$
Grup 1 (S=6) (Sağlıklı Kontrol)	36.85±7.64
Grup 2 (S=6) (DNBS Kontrol)	22.01±7.24
Grup 3 (S=5) (DNBS+Probiyotik)	28.42±6.62
Grup 4 (S=6) (DNBS+Omega-3)	36.04±19.84
Grup 5 (S=6) (DNBS+Probiyotik+Omega-3)	34.25±9.19
p[†]	0.165

†: ANOVA

Farelerin kolon dokusundaki IL-17A düzeylerine bakıldığında (Tablo 4.2.4) en düşük ortalamanın Grup 1’de (43.37 ± 28.63) en yüksek ortalamanın ise Grup 2’de (257.85 ± 85.06 pg/mgprotein) olduğu saptanmıştır. Grup 2’nin ortalamasının diğer tüm grup ortalamalarına göre istatistiksel açıdan önemli düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$).

Tablo 4.2.4. Deney gruplarına göre kolon IL-17A düzey ortalamaları

Gruplar	IL-17A (pg/mgprotein) $\bar{X} \pm SS$
Grup 1 (S=6) (Sağlıklı Kontrol)	43.37 ± 28.63^a
Grup 2 (S=6) (DNBS Kontrol)	$257.85 \pm 85.06^{a,b,c,d}$
Grup 3 (S=5) (DNBS+Probiyotik)	120.40 ± 132.27^b
Grup 4 (S=6) (DNBS+Omega-3)	89.70 ± 27.05^c
Grup 5 (S=6) (DNBS+Probiyotik+Omega-3)	101.36 ± 73.93^d
p[†]	0.001*

†: ANOVA

* $p < 0.05$

a-d: aynı sütunda aynı üstle gösterilen ortalamalar arası fark istatistiksel açıdan önemlidir ($p < 0.05$)

Kolon TNF- α düzeyleri incelendiğinde en yüksek ortalamanın Grup 2'ye ait olduğu (128.08 \pm 37.36 pg/mg protein) belirlenmiştir. Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında, Grup 2'ye ait TNF- α ortalamasının diğer tüm gruplara göre istatistiksel açıdan önemli miktarda yüksek olduğu belirlenmiştir (p<0.05) (Tablo 4.2.5).

Tablo 4.2.5. Deney gruplarına göre TNF- α düzeyleri

Gruplar	TNF-α (pg/mgprotein) $\bar{X} \pm SS$
Grup 1 (S=6) (Sağlıklı Kontrol)	29.14 \pm 15.04 ^a
Grup 2 (S=6) (DNBS Kontrol)	128.08 \pm 37.36 ^{a,b,c,d}
Grup 3 (S=5) (DNBS+Probiyotik)	36.40 \pm 18.89 ^b
Grup 4 (S=6) (DNBS+Omega-3)	67.03 \pm 33.26 ^c
Grup 5 (S=6) (DNBS+Probiyotik+Omega-3)	52.63 \pm 33.12 ^d
p[†]	0.000*

†: ANOVA
* p<0.05
a-d: aynı sütunda aynı üsle gösterilen ortalamalar arası fark istatistiksel açıdan önemlidir (p<0.05)

4.3. Farelerin Toplam Oksidan (TOS) ve Toplam Antioksidan (TAS) Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Farelerin doku TOS ve TAS düzeyleri Tablo 4.3.1’de gösterilmiştir. Grup 3’ün hem TOS ve hem de TAS değerleri bakımından en düşük düzeye sahip olduğu görülmüştür. Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında değerler arasında istatistiksel açıdan önemli bir farkın olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.3.1. Deney gruplarına göre TOS ve TAS düzeyi

Gruplar	TOS	TAS
	(mmol H ₂ O ₂ Eq/L) $\bar{X} \pm SS$	(mmol Trolox Eq/L) $\bar{X} \pm SS$
Grup 1 (S=6) (Sağlıklı Kontrol)	2.89±1.04	1.53±0.55
Grup 2 (S=6) (DNBS Kontrol)	3.11±0.91	1.92±0.48
Grup 3 (S=5) (DNBS+Probiyotik)	2.11±0.23	1.49±0.32
Grup 4 (S=6) (DNBS+Omega-3)	3.32±1.88	1.85±0.33
Grup 5 (S=6) (DNBS+Probiyotik+Omega-3)	2.56±1.18	1.50±0.43
p[†]	0.101	0.264

†: ANOVA

4.4. Histolojik Bulgular

4.4.1. Histolojik (mikroskopik) skorlama

Kolon dokularına ait mikroskopik skorlama açısından gruplar karşılaştırıldığında; en yüksek skorun Grup 2'ye (7.83 ± 0.40) ait olduğu ve bu değer diğer gruplara kıyasla önemli olarak yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 4.4.1). Kombine besin desteği alan (DNBS+Probiyotik+Omega-3) Grup 5'in skorunun, sağlıklı kontrol grubu kadar düşük olduğu belirlenmiş ve aradaki farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı bulunmuştur ($p > 0.05$). Grup 3, 4 ve 5'te görülen doku hasarı ve nekrozun, Grup 2'ye kıyasla önemli derecede azaldığı saptanmıştır ($p < 0.05$).

Tablo 4.4.1. Gruplara göre mikroskopik kolit skorlaması

Gruplar	Mikroskopik Skor $\bar{X} \pm SS$ (alt-üst)
Grup 1 (S=6) (Sağlıklı Kontrol)	0.0 (0-0) ^{a,b,c,d}
Grup 2 (S=6) (DNBS Kontrol)	7.83 ± 0.40 (7-8) ^{b,e,f,g}
Grup 3 (S=5) (DNBS+Probiyotik)	3.40 ± 0.54 (3-4) ^{c,e,h}
Grup 4 (S=6) (DNBS+Omega-3)	3.50 ± 0.83 (2-4) ^{d,f,i}
Grup 5 (S=6) (DNBS+Probiyotik+Omega-3)	0.66 ± 0.51 (0-1) ^{g,h,i}
p[†]	0.001*

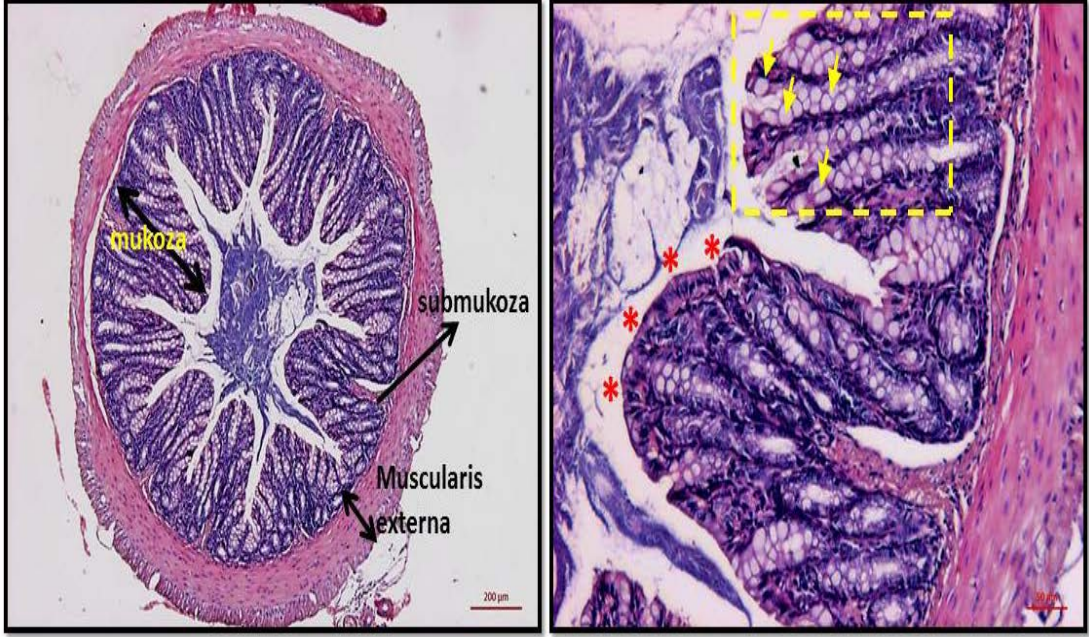
†: ANOVA

* $p < 0.05$

a-i: aynı sütunda aynı üste gösterilen ortalamalar arası fark istatistiksel açıdan önemlidir ($p < 0.05$)

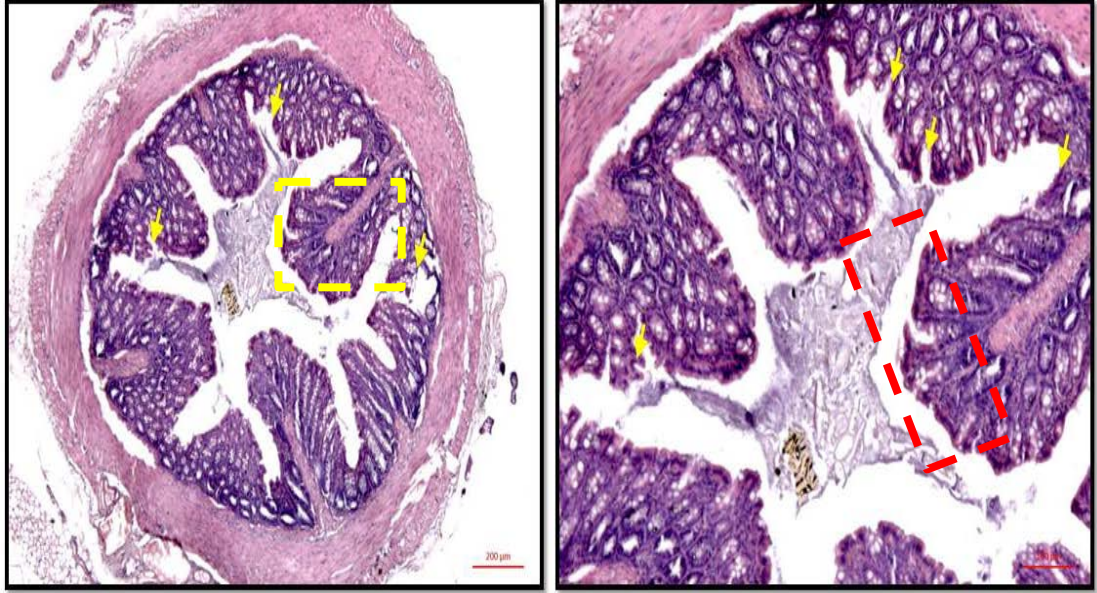
4.4.2. Histolojik sonuçlar

Grup 1'deki kesitlerde normal morfolojide bağırsak yapısı izlenmiştir. Kript yapıları ve yoğun goblet hücreleri tespit edilmiştir. Tek katlı prizmatik epitel net olarak görülmüştür (Resim 4.1).



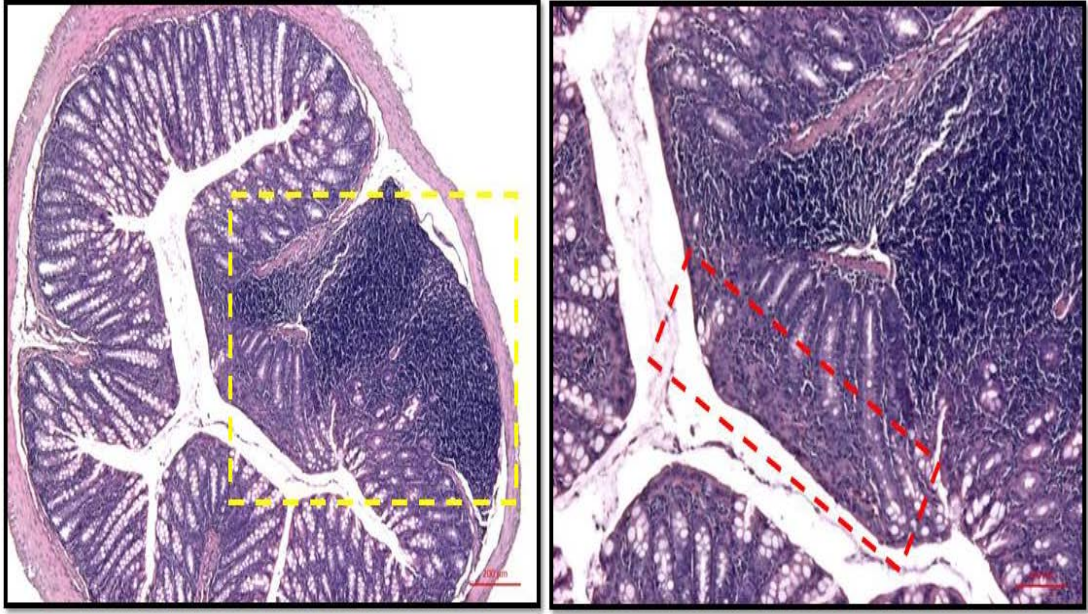
Resim 4.1. Sağlıklı kontrol grubunda kalın bağırsağın normal görünümü (Sarı çerçeve; kript yapıları, sarı ok başı; goblet hücreleri, *; çok sayıda goblet hücresi içeren tek katlı prizmatik epitel)

Resim 4.2' de Grup 2'ye ait yapılar görülmektedir. Grup 2 'deki kesitlerde normal morfolojide bozulma, kript yapılarında belirgin olarak kaybolma ve goblet hücrelerinde azalma gözlenmiştir. Submukozadan lümeneye uzanan yaygın lenfoid doku varlığı görülmüştür.



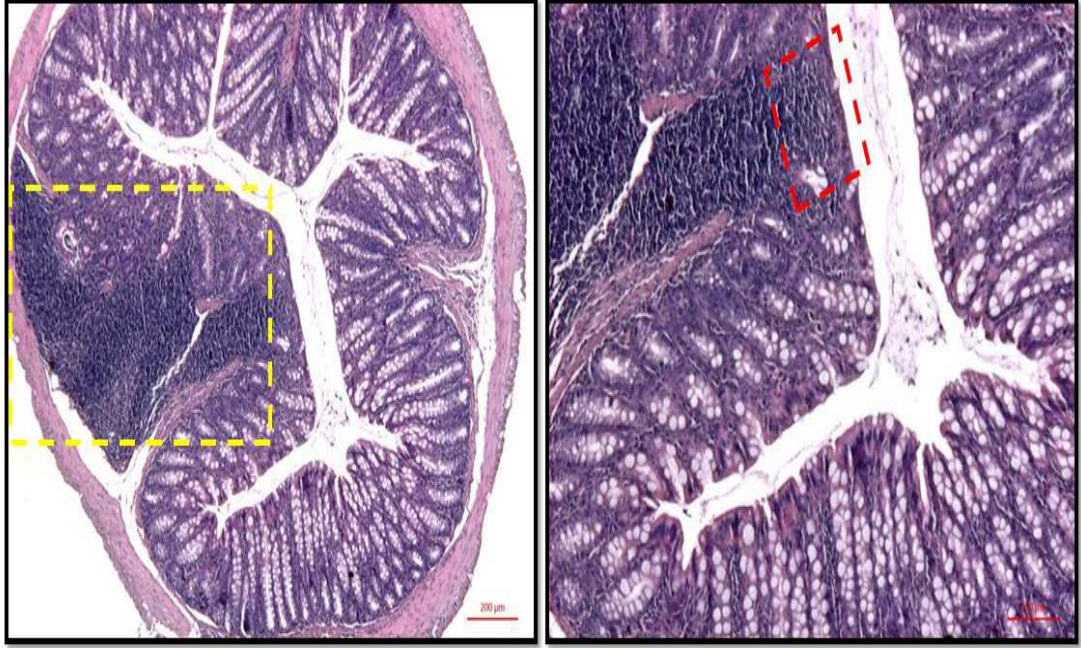
Resim 4.2. DNBS kontrol grubunda kalın bağırsakta oluşturulmuş hasarın görünümü (Sarı ok başı; epitelde silinme, sarı çerçeve; submukozada yaygın lenfoid doku, kırmızı çerçeve; epitelde silinme ve yaygın goblet hücre kaybı)

Grup 3'deki kesitlerde normal morfoloji genel olarak korunmuş, kript yapıları sınırlı bir bölgede kaybolmuş ve goblet hücrelerinde de azalma gözlenmiştir. Kolit modelinde izlenen submukozadan lümeneye uzanan yaygın lenfoid doku varlığı bu kesitlerde de mevcuttu (Resim 4.3).



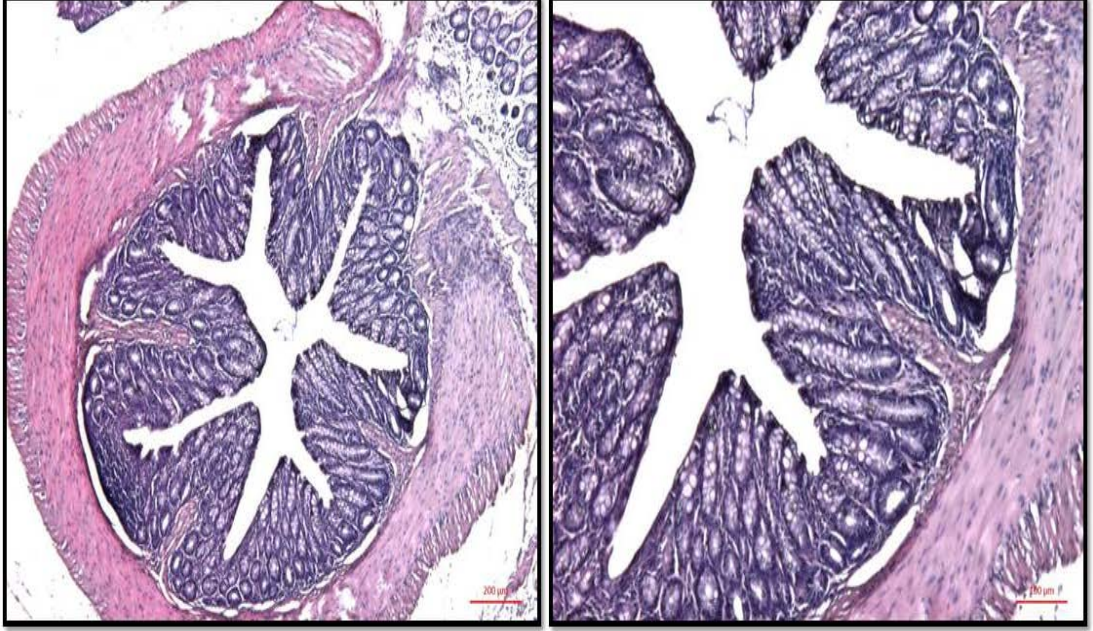
Resim 4.3. DNBS+probiyotik grubundaki kalın bağırsakta oluşturulmuş hasarın görünümü (Sarı çerçeve; submukozada yaygın lenfoid doku, kırmızı çerçeve; epitelde silinme ve goblet hücre kaybı)

Grup 4'deki kesitlerde normal morfoloji genel olarak korunmuş, kript yapıları Grup 3'e göre daha sınırlı bir bölgede kaybolmuş ve goblet hücrelerinde de bu alanda azalma gözlenmiştir. Kolit modelinde izlenen submukozadan lümeneye uzanan yaygın lenfoid doku varlığı bu kesitlerde de mevcut olarak izlenmiştir (Resim 4.4).



Resim 4.4. DNBS+omega-3 grubundaki kalın bağırsakta oluşturulmuş hasarın görünümü (Sarı çerçeve; submukozada yaygın lenfoid doku, kırmızı çerçeve; epitelde kısmi silinme ve kısmi goblet hücre kaybı)

Grup 5'teki kesitlerde sağlıklı kontrol grubuna çok benzer bir morfoloji izlenmiştir. Kriptler ve goblet hücrelerinden zengin tek katlı prizmatik epitel düzenli olarak görülmüştür. Lenfoid doku sınırlı bir alanda gözlenmiştir (Resim 4.5)



Resim 4.5. DNBS+probiyotik+omega-3 grubundaki kalın bağırsakta oluşturulmuş hasarın görünümü

5. TARTIŞMA

İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH), etiyolojisi belli olmayan, genetik ve çevresel faktörler ile intestinal immün faktörler arasındaki etkileşim sonucu ortaya çıktığına inanılan sistemik bir hastalıktır (1). İBH'ları insidansı coğrafik bölgelere ve aynı bölge içinde yaşayan popülasyonlara göre büyük farklılıklar göstermekte ve gelişmiş ülkelerde daha yaygın görülmektedir. Son yıllarda, ülkemizde ve gelişmekte olan diğer ülkelerde hastalığın insidansındaki artış dikkati çekmektedir (11-13).

Mevcut literatürde, İBH'da probiyotik (18-20, 205) ve omega-3 desteğinin (21, 194) etkisinin ayrı ayrı incelendiği sınırlı çalışmalar olsa da, birlikte incelendiği bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Bu bilgiler ışığında planlanan ve yürütülen bu çalışmada, oluşturulan deneysel kronik kolit modelinde probiyotiklerin ve omega-3 yağ asitlerinin, inflamatuvar yanıtta, toplam oksidan, toplam antioksidan parametrelere ve bağırsak epiteline olan etkisi incelenmiştir.

5.1. Ağırlık Değişimi

Dinitrobenzen sülfonik asit/trinitrobenzen sülfonik asit (DNBS/TNBS) ile oluşturulan kolit modeli hapten ile indüklenmiş gecikmiş tip hipersensitivite sonrası oluşan kronik bir inflamasyon ve ülserasyon modelidir. Bu modelde klinik ve histopatolojik değişimler 8 hafta süresince devam etmektedir (22). Kolit modeli oluşturulan çeşitli hayvan çalışmalarında hasta olan grupta sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha fazla ağırlık kaybı gözlenmiştir (15, 18, 202, 205). Sıçanlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise, DNBS grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında ağırlık değişimi açısından bir fark bulunmamıştır (22). Bu çalışmada, DNBS uygulanan gruplarda ilk 3 gün sulu diyare ve ağırlık kaybı gözlenmiştir. Ancak çalışmanın sonunda farelerin ağırlıkları değerlendirildiğinde, ağırlık değişimleri açısından gruplar arasında önemli fark bulunamamıştır (Tablo 4.1). Besin desteği verilen gruplarda daha az ağırlık kaybı olacağı öngörülmesine rağmen, çalışma sonunda gruplar arasındaki ağırlık değişiminin birbirlerine yakın olduğu

saptanmıştır. Bu çalışma, yaklaşık 3 hafta sürmüş ve elde edilen verilere göre ağırlık değişimini değerlendirmek için bu sürenin yeterli olmadığı düşüncesine varılmıştır.

5.2. Sitokin Düzeyleri

İBH'nin etiyojisi tam olarak bilinmese de, mevcut çalışmalar T hücrelerindeki aktivasyon artışının önemli rol oynadığını göstermektedir (4). Sitokinler, intestinal immün sistemde anahtar sinyaller olup, kontrollü inflamasyon olarak adlandırılan bağırsağın fizyolojik inflamasyon durumunun bozulmasına sebep olmaktadır (55). Sitokinlerin temel oluşum kaynağı inflame bağırsak mukozası içerisindeki bazı monositler ve aktive olmuş makrofajlardır. Proinflamatuvar sitokinler (IFN- γ , IL-6, IL-17, TNF- α vb), İBH'nin başlaması ve progresyonu ile çok yakından ilişkilidir (44).

Yapılan çalışmalarda, kolit oluşturulan gruptaki kolon IFN- γ değerindeki artışın, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak önemli miktarda yüksek olduğu belirtilmiştir (202, 205). Bu çalışmada da, DNBS kontrol grubunun kolon IFN- γ ortalamasının sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli miktarda artmış olduğu belirlenmiştir ($p < 0.05$).

İBH hayvan modelleri ve insan klinik deneyleri, probiyotiklerin, sitokin salınımını etkilediği ve mukozal inflamasyonu azalttığını göstermektedir (186, 187). Probiyotik desteğinin IFN- γ düzeyine olan etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, destek alan ve almayan gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir sonuç elde edilmese de (206), probiyotiklerin IFN- γ düzeyini önemli olarak düşürdüğünü kanıtlayan daha fazla çalışma bulunmaktadır (18, 203, 207-210). Çoğu çalışmaya benzer olarak, bu çalışmada da DNBS+probiyotik ve DNBS+probiyotik+omega-3 gruplarının, DNBS kontrol grubuna kıyasla önemli miktarda düşük kolon IFN- γ ortalamalarına sahip oldukları bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 4.2.1).

Uzun zincirli yağ asitleri ile yapılmış hayvan çalışmaları omega-3 yağ asitlerinin [eikosapentaenoik asit (EPA, 20: 5) ve dokosaheksaenoik asit (DHA, 22: 6)] güçlü antiinflamatuvar özelliklere sahip olduğunu göstermektedir (10, 189, 190). Fareler üzerinde deneysel kolit modeli oluşturularak yapılan bir çalışmada, omega-3 yağ asidi desteğinin IFN- γ düzeyini düşürdüğü belirlenmiştir (211). Literatürde, omega-3 desteğinin IFN- γ düzeyini azalttığına dair çalışmalar olsa da, etkisiz

olduğunu ortaya koyan bir çalışmaya da rastlanmıştır (197). Bu çalışmada da omega-3 ile desteklenen DNBS+omega-3 ve DNBS+probiyotik+omega-3 gruplarının, DNBS kontrol grubuna kıyasla daha düşük IFN- γ düzeyine sahip olduğu gözlenirken, aradaki fark istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.2.1).

Deneysel kolit modeli oluşumunun hem doku, hem de kan örneklerinde IL-6 düzeyini artırdığı bilinmektedir (28). Kolit oluşturulmuş fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, probiyotik desteği yapılan grubun yapılmayan gruba göre daha düşük IL-6 değerine sahip olduğu bulunmuştur (18). Yapılan pek çok çalışmada da DSS veya TNBS ile oluşturulmuş kolit modellerinde, probiyotik desteği sonrası IL-6 ekspresyonunun azaldığı bildirilmiştir (208, 212, 213). Klinik çalışmalar, serum omega-3 düzeyi ile IL-6 düzeyi arasında ters bir ilişki olduğunu göstermektedir (190, 214). Deneysel kolit oluşturulmuş sıçanlara omega-3 desteğinin yapıldığı bir çalışmada, omega-3 desteği almayan hasta grubun, sağlıklı kontrol ve omega-3 desteği alan alan gruplara kıyasla daha yüksek kolon IL-6 düzeyine sahip olduğu belirlenmiştir (197). Bu çalışmada da, DNBS kontrol grubunun en yüksek IL-6 düzeyine sahip olduğu görülse de, gruplar arası fark istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$). DNBS+omega-3 grubunun, destek alan diğer gruplara göre en düşük IL-6 düzeyine sahip olduğu, hatta sağlıklı kontrol grubuyla hemen hemen aynı değerde olduğu görülmüştür (Tablo 4.2.2). Bu sonuç, proinflatuar sitokin olan IL-6 düzeyine en güçlü antiinflatuar etkiyi omega-3 desteğinin gösterdiğini düşündürmektedir. Besin desteği verilen gruplarda önemli olarak daha düşük IL-6 düzeyinin belirlenmesi öngörülmesine rağmen, çalışma sonunda gruplar arasındaki IL-6 düzeyleri arasında önemli bir fark bulunmamıştır. Bu durum, toplamda 10 gün yapılan besin desteğinin, doku sitokin düzeylerine etkisinin gözlenmesinde yetersiz olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca daha güçlü antiinflatuar etkinin gözlemlenebilmesi için kullanılan besin desteklerinin dozlarının artırılabilirliği düşünülmektedir.

Son zamanlarda regülatuar T hücreleri tarafından üretilen IL-10'nun İBH'da önemli bir rol oynadığı üzerinde durulmaktadır (70). Proinflatuar sitokin salgılanmasını engelleyen antiinflatuar bir sitokin olan IL-10, mukozal inflamasyonu yavaşlatmaktadır (201). Farelerde IL-10'un inaktivasyonu,

proinflamatuvar sitokinlerin üretimine neden olmaktadır (68, 69). Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, kolit oluşturulmuş hasta grubun, kolit oluşturulmamış sağlam gruba kıyasla daha düşük IL-10 düzeyine sahip olduğu bulunmuştur (203). Yapılan pek çok çalışmada, probiyotik desteği verilen kolitli sıçanlarda IL-10 düzeyinin, verilmeyen gruba kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı yüksek değerlerde olduğu belirtilmiştir (208, 215-218). Kolit oluşturulmuş sıçanlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada da, kolon dokusundaki IL-10 düzeyinde anlamlı bir yükselme görülmediği saptanmıştır (219). Omega-3 desteğinin bağışıklık sisteminin önemli organlarından olan karaciğerdeki IL-10 düzeyine olan etkisinin incelendiği bir çalışmada, omega-3 desteği alan grubun hasta kontrol grubuna kıyasla IL-10 düzeyinde anlamlı bir yükselme görülmediği saptanmıştır (220). Yapılan bir diğer çalışmada da, omega-3 desteğinin IL-10 düzeyini azaltmadığı görülmüştür (211). Bu çalışmada da DNBS kontrol grubunun en düşük IL-10 düzeyine sahip olduğu belirlenmiştir. Ancak gruplar arası karşılaştırma yapıldığında, değerlerin istatistiksel açıdan önemli olmadığı saptanmıştır (Tablo 4.2.3). Besin desteği verilen gruplarda önemli olarak daha yüksek IL-10 düzeyinin saptanması beklenirken, çalışma sonunda gruplar arasındaki IL-10 düzeyleri arasında önemli bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Bu durum, antiinflamatuvar bir sitokin olan IL-10 düzeylerine etkisinin gözlenebilmesi için, 10 gün süre ile yapılan besin desteğinin yetersiz olabileceği yönündedir. Ayrıca daha güçlü antiinflamatuvar etkinin gözlemlenebilmesi için kullanılan besin desteklerinin dozlarının da artırılabilceği kanısına varılmıştır.

İnflamatuvar yanıtın önemli bir faktörü olduğu anlaşılan IL-17 üretimi ile karakterize yeni bir T hücre alt türü olan Th17 ve İBH ilişkisi yakın zamanda keşfedilmiştir (71). İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında IL-17'nin serum ve bağırsak dokularında artmış olduğu, hastalığı inaktif olanlarda ise bu sitokinin görülmediği belirlenmiştir (78). Deneysel kolit modeli oluşturulmuş fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, sağlıklı kontrol gurubu ile kıyaslandığında kolit oluşturulan gruptaki IL-17 düzeyindeki artışın, istatistiksel olarak önemli olduğu belirlenmiştir (18). Yapılan çalışmalarda da, kolitin IL-17 düzeylerini artırdığını desteklemektedir (221, 222). Bu çalışmada da literatürdeki çalışmalara benzer olarak DNBS kontrol grubunun, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek IL-17A düzeyine sahip olduğu ve bu farkın da istatistiksel açıdan önemli olduğu saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 4.2.4).

Deneysel kolit modelinde probiyotik desteğinin etkisinin incelendiği çalışmalarda, probiyotik desteği alan gruba ait IL-17 düzeyinin, almayan gruba kıyasla daha düşük değerlerde olduğu ortaya konulmuştur (223-225). Bu çalışmada da bu bulgulara benzer olarak, probiyotikle desteklenen DNBS+probiyotik ve DNBS+probiyotik+omega-3 gruplarına ait IL-17A düzeylerinin, DNBS kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük olduğu gözlenmiştir ($p<0.05$) (Tablo 4.2.4).

İBH'deki omega-3 yağ asidi desteğinin hastalığın remisyonu için ilginç ve alternatif bir yaklaşım olabileceği düşünülmektedir (197). Deneysel kolit modelinde omega-3 desteğinin etkisinin incelendiği çalışmalarda, omega-3 desteği verilen farelerin, destek almayan gruba göre istatistiksel olarak önemli düşük IL-17 düzeyine sahip olduğu gözlenmiştir (226, 227). Bu çalışmada da DNBS+omega-3 ve DNBS+probiyotik+omega-3 gruplarının, DNBS kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük IL-17A düzeylerine sahip olduğu bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4.2.4).

İnflamasyonlu bağırsak mukozasındaki makrofajlar ve lenfositler, proinflamatuvar bir sitokin olan TNF- α üretimine sebep olmaktadır (28). Deneysel kolit modeli oluşturulmuş pek çok çalışmada, hasta olan kolit grubunun sağlam gruba kıyasla daha yüksek TNF- α düzeyine sahip olduğu bildirilmiştir (228-230). Bu çalışmada da DNBS grubuna ait TNF- α düzeyinin, sağlıklı kontrol grubuna göre önemli olarak yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 4.2.5).

Probiyotiklerin İBH'da etkili olduğu kanıtlanmıştır (26). Yapılan deneysel çalışmalarda, probiyotik desteğinin TNF- α ekspresyonunu azalttığı bulunmuştur. Bu çalışmalarda *L.brevis SBC8803* (231), laktobasil ve bifidobakter karışımları (209), *L. fermentum* (232) gibi suşlar kullanılmıştır. Yapılan başka bir çalışmada da, probiyotik desteği alan grubun, destek almayan gruba kıyasla daha düşük TNF- α düzeyine sahip olduğu ispatlanmıştır (233). Literatürde obez bireylerin probiyotik ve omega-3'ün proinflamatuvar sitokin düzeylerine olan etkilerinin ayrı ayrı ve birlikte kullanımının incelendiği yalnızca bir çalışmaya rastanılmıştır (21). Bu çalışmada Beden Kütle İndeksi (BKİ) 25'ten büyük olan insanlar 3 gruba ayrılmış ve her bir gruba ayrı olarak probiyotik, omega-3, probiyotik+omega-3 desteği yapılarak proinflamatuvar sitokin düzeyleri incelenmiştir. Plasebo grubu ile kıyaslandığında

diğer grupların daha düşük TNF- α değerlerine sahip olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada da DNBS+probiyotik ve DNBS+probiyotik+omega-3 gruplarının TNF- α düzeyleri, DNBS kontrol grubuna kıyasla istatistiksel açıdan önemli olarak düşük olarak saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 4.2.5).

Deneysel kolitte yapılan omega-3 desteği TNF- α düzeyini azaltmaktadır (197). Omega-3'ün proinflamatuvar sitokinlere olan etkisinin incelendiği bir çalışmada, omega-3 ile zenginleştirilmiş diyetle beslenen sıçanların, normal beslenenlere kıyasla daha düşük TNF- α düzeyine sahip oldukları bulunmuştur (190). Kolit modelinde omega-3 yağ asidi desteğinin etkisinin incelendiği başka bir çalışmada da, omega-3 desteği alan grubun, daha düşük TNF- α değerine sahip olduğu ve omega-3'ün kolitten korunmada etkili bir yöntem olduğu ortaya konulmuştur (21, 191). Bu çalışmada da omega-3 desteği alan DNBS+omega-3 ve DNBS+probiyotik+omega-3 gruplarının TNF- α düzeylerinin, DNBS kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan önemli düzeyde düşük olduğu saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 4.2.5).

5.3. Toplam Antioksidan (TAS) ve Toplam Oksidan Seviyeleri (TOS)

İnflamatuvar süreç; nötrofil, monosit ve lenfosit gibi lökositlerin kolon mukozasına infiltrasyonu ile ortaya çıkmaktadır. Reaktif oksijen radikalleri, protein denatürasyonu, DNA hasarı ve lipid membranlarında peroksidasyon yaparak hücrelerde ve dokularda hasara yol açmaktadır (37-39). Çeşitli hayvan modelleri ve insan çalışmaları, kolonik mukozadaki antioksidan enzim düzeyleri (87, 92, 234) ile oksidan enzim düzeyleri arasında ters bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır (87, 95, 96).

Canlıların yaşamsal ve biyokimyasal fonksiyonlarını devam ettirebilmesi için, oksidanlar ve antioksidanlar arasında sürekli olarak kontrol edilmesi gereken bir denge vardır. Bu dengenin oksidanlar lehine bozulması, oksidatif hasara yol açmaktadır (102). Oksidatif stresin İBH patogenezi üzerinde etkin rolü olduğu bilinmektedir (235). İBH hastalarında olan oksidatif strese bağlı hasar yalnızca bağırsak mukozası ile sınırlı kalmayıp, aynı zamanda periferik kan lökositlerini de etkilemektedir (92, 236). Oksidanlar içinde en çok bilinen aldehit, malondialdehit (MDA) olup, bir dokuda düzeyinin artması serbest oksijen radikallerinin ve bunlara

bağlı olarak da katabolizmanın arttığını işaret etmektedir (42). Deneysel kolit oluşturulmuş sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, kolit oluşturulan grubun MDA değerlerinin sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan önemli düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur (205). Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada da, kolit oluşturulan grubun, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan önemli düzeyde yüksek TOS düzeyine olduğu saptanmıştır (102). Yine kolit oluşturulan sıçanlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada, kolit grubunun, sağlam kontrol grubuna kıyasla daha yüksek MDA düzeyine sahip olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı belirtilmiştir (237). Bu çalışmada da DNBS kontrol grubu, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek TOS değerine sahipken, aradaki fark istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.3.1).

Probiyotiklerin, bakteri translokasyonunu baskıladığı, ileum ve çekumdaki enterobakterlerin ve enterokokların sayılarını azalttığı, böylelikle oksidan sistemi baskıladığı belirtilmiştir (238). Sıçanlarda oluşturulmuş deneysel kolit modelinde kefirin koruyucu özelliğinin incelendiği bir çalışmada, kefir desteği alan grubun, almayan gruba kıyasla istatistiksel açıdan önemli düzeyde düşük MDA seviyelerine sahip olduğu saptanmıştır (205). Yine kolit oluşturulan sıçanlar üzerinde *B.infantis* suşunun etkisi incelenmiş ve MDA değeri, probiyotik desteği almayan hasta kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur (219). Probiyotiklerin oksidatif stres üzerine olan etkilerinin incelendiği klinik bir çalışmada, probiyotik desteği yapılan grubun daha düşük MDA düzeyine sahip olduğu gözlenmiştir. Ancak bu fark istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır (213). Yapılan başka bir klinik çalışmada da, probiyotik desteğinin MDA düzeylerine etki etmediği saptanmıştır (239, 240). Bu çalışmada da DNBS kontrol grubunun, DNBS+probiyotik ve DNBS+probiyotik+omega-3 gruplarına kıyasla istatistiksel açıdan önemli düzeyde yüksek TOS değerine sahip olduğu bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4.3.1).

Omega-3 yağ asitleri, T lenfosit proliferasyonunun inhibisyonu, antijen oluşumunun modülasyonu ve gastrointestinal sistem (GİS) florasının değişmesi gibi pek çok etkiyle immunomodülatör görevlere sahiptir (241). Kolit modeli oluşturulmuş sıçanlar üzerinde omega-3 yağ asitlerinin inflamasyona olan etkilerinin incelendiği çalışmada, inflamasyon belirteçlerinden biri olan Myeloperoksidaz (MPO) aktivitesi incelenmiştir. MPO, gastrointestinal dokulardaki doku hasarı ve

nötrofil infiltrasyonunun anlaşılmasında önemli bir enzimdir (242). Çalışmada omega-3 desteği alan grubun almayan gruba göre istatistiksel açıdan önemli daha düşük MPO değerine sahip olduğu bulunmuştur (16). Crohn hastalığında omega-3 desteği ile ilgili yapılmış bir meta analiz çalışmasında, omega-3 desteğinin oksidasyon durumuna olan katkısı halen tartışmalı olarak bildirilmiştir. Yine aynı meta analiz çalışmasında omega-3 yağ asitlerinin kullanımının güvenli, ancak ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığının (CH) remisyonu için etkisiz olduğu bildirilmiştir (243). Bu çalışmada da DNBS kontrol grubunun, DNBS+probiyotik+omega-3 grubuna kıyasla daha yüksek, DNBS+omega-3 grubuna kıyasla daha düşük TOS değerine sahip olduğu ancak aradaki farkların istatistiksel açıdan önemli olmadığı belirlenmiştir ($p>0.05$) (Tablo 4.3.1). TOS düzeyinin DNBS kontrol grubunda en yüksek olması beklenirken, omega-3 desteği alan grupta en yüksek olması, kullanılan dozun yetersiz olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. TOS düzeyinde önemli farklılık belirlenememesinin sebebinin daha fazla oksidan üretiminin, hücrel antioksidan sistemlerin daha aktif çalışması nedeniyle olabileceği kanısına varılmıştır.

Organizmada gerçekleşen fagositik hücrelerin aktivasyonu, biyokimyasal yıkım gibi pek çok olaylarda süperoksit radikalleri (SOR) oluşabilmektedir. Normal fizyolojik koşullarda SOR ile antioksidan mekanizmalar arasında dengeli bir ilişki bulunmaktadır (235). İBH'da antioksidan enzim aktivetelerinde (katalaz, glutatyon peroksidaz vb.) ve endojen antioksidanlardan biri olan glutatyon düzeylerinde azalma tespit edilmiştir (234). Antioksidan enzim düzeylerinin belirlendiği bir çalışmada, CH grubunun sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük glutatyon peroksidaz (GPx) ve glutatyon değerlerine sahip olduğu gösterilmiştir (84). Benzer olarak yapılan başka bir çalışmada da, CH olan bireylerin sağlam kontrol grubuna kıyasla daha düşük GPx düzeyine sahip oldukları görülmüştür (244). Tam tersi olarak yapılan bir başka çalışmada ise, hastalığa sahip olan bireylerin sağlıklı bireylere göre daha yüksek GPx değerine sahip olduğu belirtilmiştir (236). Bu çalışmada da DNBS kontrol grubunun, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek TAS değerine sahip olduğu belirlenmiş ancak aradaki fark istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.3.1). DNBS kontrol grubunun daha yüksek TAS düzeyine sahip olmasının sebebinin daha fazla oksidan

üretimini, hücrel antioksidan sistemlerin daha aktif çalışmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

İBH'da en güncel tedavilerden biri de probiyotiklerin kullanımudur. İmmunmodülatör etkileri olduğu bilinen probiyotik bakteriler olan *L.casei*, *L. acidophilus* ve *B. lactis*'in TNBS aracılı deneysel kolit modelinde glutasyon değerleri karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak tüm bu probiyotiklerin intestinal antiinflamatuvar etkileri olduğu ortaya konulmuştur (245). Sıçanlar üzerinde yapılmış bir çalışmada, kolit gruba kıyasla probiyotik desteği yapılan grubun, kolon glutasyon düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (246). Bu çalışmada da DNBS kontrol grubunun, DNBS+probiyotik ve DNBS+probiyotik+omega-3 gruplarına kıyasla daha yüksek TAS değerine sahip olduğu belirlenmiş ancak aradaki fark istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.3.1).

Teorik olarak omega-3 yağ asitlerinin CH ve ÜK hastalıklarının remisyonu üzerinde etkili olduğu düşünülse de bu etkinin kanıt düzeyinde olmadığı belirtilmiştir (247). Güncellenen sistematik bir derlemede, İBH için elde edilen kanıtlar sonucunda, omega-3 yağ asitlerinin remisyona bakımı için etkisiz olduğu, ancak yine de omega-3 yağ asitleri kullanımının güvenli olduğu belirtilmiştir (248). Omega-3'ün İBH'da antioksidan enzimlerden olan süperoksit dismutaz ve katalaz enzim düzeylerine olan etkisinin değerlerdirildiği bir çalışmada, hasta olan grubun, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek süperoksit dismutaz değerine sahip olduğu belirlenmiştir. Omega-3 desteği alan grubun da, hasta olan gruba göre daha yüksek süperoksit dismutaz seviyesine sahip olduğu belirlenmiş ancak bu farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$). Aynı çalışmada katalaz aktiviteleri incelendiğinde, gruplar arası istatistiksel açıdan önemli bir farkın olmadığı gösterilmiştir (249). Bu çalışmada da DNBS kontrol grubunun, DNBS+omega-3 ve DNBS+probiyotik+omega-3 gruplarına kıyasla daha yüksek TAS değerine sahip olduğu belirlenmiştir. Ancak aradaki fark istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.3.1). TAS düzeyinin DNBS kontrol grubunda en düşük olması beklenirken, omega-3 ve probiyotik+omega-3 desteği alan gruplara kıyasla daha yüksek olması, hem kullanılan dozun hem de destek verilen sürenin oksidan/antioksidan parametrelere yansıtılması için yetersizliğinden kaynaklı olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca daha fazla oksidan üretimini, hücrel

antioksidan sistemlerin daha aktif çalışmasına neden olduğu kanısına varılmıştır. TOS ve TAS parametrelerine olan etkilerinin daha iyi gözlemlenebilmesi için daha yüksek doz uygulamaları ve daha uzun süreli çalışmalar yapılması gerekliliğini sonucuna varılmıştır.

Literatürde İBH hastalarının bağışıklık hücreleri, oksidan ve antioksidan sistemlerinin detaylı bir şekilde değerlendirilmediği, bu mekanizmaların henüz net olarak çözümlenmediği ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu ortaya konulmuştur (235).

5.4. Histolojik Bulgular

Histolojik olarak mukoza ve submukozada polimorfonüveli (çok çekirdekli) lökosit, makrofaj, lenfosit, bağ dokusu, mast hücreleri ve fibroblastlardan oluşmuş inflamatuvar cevap bulunmaktadır (17). Probiyotiklerin ve omega-3 yağ asitlerinin kolit modeli üzerinde olan etkilerinin incelendiği çalışmalarda, kolit grubunun, sağlam, probiyotik ve omega-3 ile desteklenen gruplara göre istatistiksel açıdan anlamlı daha yüksek skora sahip olduğu saptanmıştır (16, 18, 21, 203). Sıçanlar üzerinde kefirin etkisinin incelendiği bir başka çalışmada da, benzer sonuçlar bulunmuştur (205). Bu çalışmada da, kolon dokularına ait mikroskopik skorlama açısından gruplar karşılaştırıldığında; en yüksek skorun DNBS kontrol grubuna (7.83 ± 0.40) ait olduğu ve bu değer diğer gruplara göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0.05$) (Tablo 4.4.1). DNBS+probiyotik DNBS+omega-3 ve DNBS+probiyotik+omega-3 gruplarında görülen doku hasarı ve nekrozun, DNBS kontrol grubuna kıyasla önemli derecede azaldığı saptanmıştır ($p < 0.05$). Sağlıklı kontrol grubuna en yakın skorun, kombine besin desteği alan DNBS+probiyotik+omega-3 grubu olduğu belirlenmiştir. DNBS+probiyotik+omega-3 grubuna ait mikroskopik skorun, yalnız probiyotik ve yalnız omega-3 desteği alan gruplara kıyasla istatistiksel olarak önemli derecede düşük olduğu saptanmıştır ($p < 0.05$). Bununla birlikte çalışmalarda, kolit grubunda ülserasyon, kolon epitel kaybı, bağırsak duvarı kalınlığında azalma ve bol inflamatuvar hücre infiltrasyonu gözlenmiştir (16, 18, 21, 203, 205). Bu çalışmada da DNBS kontrol grubundaki kesitlerde normal morfolojide bozulma, kript yapılarında belirgin olarak kaybolma, goblet hücrelerinde azalma ve submukozadan lümeneye

uzanan yaygın lenfoid doku varlığı gözlenmiştir. Sağlıklı kontrol grubuna en yakın görüntünün, kombine besin desteği alan DNBS+probiyotik+omega-3 grubu olduğu belirlenmiştir. Bu sonuç, tek başına verilen probiyotik ve omega-3 desteklerinin de etkili olduğunu ancak kombine desteğin kolon dokularının iyileşmesinde daha etkili olduğunu ortaya koymaktadır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. SONUÇ

Deneyisel kolit modeli oluşturulmuş fareler üzerinde yapılan çalışmada; probiyotiklerin ve omega-3 yağ asitlerinin inflamatuvar yanıtta, total oksidan, total antioksidan parametrelere ve bağırsak epiteline olan etkilerini belirlemek amaçlanmıştır. Bu çalışmanın sonuçları;

1. Bu çalışmada kolit oluşturulan gruplarda sulu diyare ve ağırlık kaybı gözlenmiştir. Ağırlık değişimleri değerlendirildiğinde gruplar arası istatistiksel açıdan önemli farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).
2. En yüksek ve en düşük IFN- γ düzeyi sırasıyla DNBS kontrol ve DNBS+probiyotik grubunda belirlenmiştir. DNBS kontrol grubunun, DNBS+probiyotik ve DNBS+probiyotik+omega-3 gruplarına kıyasla IFN- γ değeri ortalaması istatistiksel açıdan önemli derecede yüksek saptanmıştır ($p<0.05$).
3. En yüksek kolon IL-6 düzeyinin DNBS kontrol (45.91 ± 14.24 pg/mg protein), en düşük IL-6 düzeyinin ise sağlıklı kontrol grubunda (26.90 ± 7.94 pg/mg protein) olduğu görülmüştür. Ancak gruplar arası fark istatistiksel olarak önemli değildir ($p>0.05$).
4. Kolon dokusundaki IL-10 düzeyleri bakımından en düşük değer DNBS kontrol grubunda belirlense de gruplar arasında önemli bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$).
5. Kolon dokusundaki IL-17 düzeyi en yüksek DNBS kontrol grubunda saptanmıştır. DNBS kontrol grubu diğer gruplarla kıyaslandığında, IL-17 değeri istatistiksel açıdan önemli düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).
6. En yüksek TNF- α değerinin DNBS kontrol grubuna ait olduğu ve bu yüksekliğin diğer tüm gruplara göre istatistiksel açıdan önemli düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$).

7. Hem TAS ve hem de TOS deęerleri bakımından DNBS+probiyotik grubunun en dūřuk dūzeyeye sahip olduęu gōrūlmūřtur. Gruplar arası karřılařtırma yapıldıęında ortalamalar arasında istatistiksel açıdan önemli bir farkın olmadığı saptanmıřtır ($p>0.05$).
8. Kolon dokularına ait mikroskopik skorlama açısından gruplar karřılařtırıldıęında; en yūysek skorun DNBS kontrol grubuna (7.83 ± 0.40) ait olduęu ve bu deęerin dięer gruplarla kıyaslandıęında istatistiksel açıdan önemli dūzeyde yūysek olduęu gōrūlmūřtur ($p<0.05$).
9. Saęlıklı kontrol grubundaki kesitlerde normal morfolojide baęırsak yapısı izlenmiřtir. Kript yapıları ve yoęun goblet hūcreleri tespit edilmiřtir. Tek katlı prizmatik epitel net olarak gōrūlmūřtur.
10. DNBS kontrol grubundaki kesitlerde normal morfolojide bozulma, kript yapılarında belirgin olarak kaybolma ve goblet hūcrelerinde azalma gōzlenmiřtir. Submukozadan lūmene uzanan yaygın lenfoid doku varlıęı gōrūlmūřtur.
11. DNBS+probiyotik grubundaki kesitlerde normal morfoloji genel olarak korunmuř, kript yapıları sınırlı bir bōlgede kaybolmuř ve goblet hūcrelerinde de azalma belirlenmiřtir. Yaygın lenfoid doku varlıęı bu kesitlerde de gōrūlmūřtur.
12. DNBS+omega-3 grubundaki kesitlerde normal morfoloji genel olarak korunmuş, kript yapıları daha sınırlı bir bōlgede kaybolmuş ve goblet hūcrelerinde de sınırlı bir alanda azalma gōzlenmiřtir.
13. DNBS+probiyotik+omega-3 grubundaki kesitlerde saęlıklı kontrol grubuna çok benzer bir morfoloji izlenmiřtir. Kriptler ve goblet hūcrelerinden zengin tek katlı prizmatik epitel dūzenli olarak gōrūlmūřtur. Lenfoid doku sınırlı bir alanda gōzlenmiřtir.
14. Saęlıklı kontrol grubuna en yakın gōrūntünün ve iyileřmenin, kombine besin desteęi alan DNBS+probiyotik+omega-3 grubu olduęu belirlenmiřtir.

6.2. ÖNERİLER

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), etiyojisi belli olmayan, genetik ve çevresel faktörler ile intestinal immün faktörler arasındaki etkileşim sonucu ortaya çıktığına inanılan sistemik bir hastalıktır. İBH'da kullanılan hayvan modelleri hastalığın patojenezinin araştırılması ve terapötik ajanların keşfi için önemlidir. Genişçe kullanılan bu modeller, kimyasal ajanlarla oluşturulabilmektedir. Ortaya konulan bu modellerde, insanlarda oluşan İBH'nin birçok histopatolojik ve klinik özellikleri gözlenebilmektedir. Günümüzde İBH'nin tedavisi büyük oranda medikal tedavidir. Ancak bu ilaçlar özellikle fırsatçı enfeksiyonların gelişmesine bağlı olarak anemiye ve malignitenin artmasına sebep olabileceği için risk oluşturabilmektedir. Bu sebeple hastalığın tedavisinde, beslenme tedavisi/besin desteği gibi alternatif tedavi yöntemlerinin aranması önerilmektedir. Probiyotikler ve omega-3 yağ asitleri bu konuda çok sıklıkla çalışılan besin desteklerindedir. Mevcut literatürde, İBH'da probiyotik ve omega-3 desteğinin etkisinin ayrı ayrı incelendiği sınırlı çalışmalar olsa da, birlikte incelendiği bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Doku hasarı göstergesi olan mikroskopik skor istatistiksel açıdan önemli düşük olarak kombine tedavi alan grupta (Grup 5) saptanmıştır. Ayrıca bu sonuç, görüntüleriyle de en iyi doku iyileşmesinin kombine besin desteği alan grup olduğunu ortaya koymaktadır. Sonuçta probiyotik ve omega-3 yağ asitlerinin hem tek başlarına, hem de birlikte kullanımının kolon hasarı ve inflamasyondan koruyucu etkileri olduğu düşünülmektedir. Bu özellikleri ile kombine besin desteğinin, gelecekte İBH tedavisinde geliştirilecek bireye veya dokuya özgü tedavilerde, verilen tedavilere katkıda bulunan tamamlayıcı bir ajan olarak kullanılabilmesi kanısına varılmıştır. Ancak rutin uygulanacak bir protokol oluşturulması için hem deneysel hem de klinik olarak daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Tommasini A, Pirrone A, Palla G et al. The universe of immune deficiencies in Crohn's disease: a new viewpoint for an old disease? *Scand J Gastroenterol* 45: 1141–1149, 2010.
2. Bassaganya Riera J, Viladomiu M, Pedragosa M et al. Probiotic bacteria produce conjugated linoleic acid locally in the gut that targets macrophage PPAR γ to suppress colitis. *PLoS ONE* 7(2): e31238, 2012.
3. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet* 369(9573): 1627–1640, 2007.
4. Sanchez Munoz F, Dominguez Lopez A, Yamamoto Furusho JK. Role of cytokines in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 14(27): 4280-4288, 2008.
5. Travis SPL, Stange EF, Lémann M et al. European evidence based consensus on the management of ulcerative colitis: current management. *J Crohn's Colitis* 2(1): 24–62, 2008.
6. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO et al. The second European evidence based consensus on the diagnosis and management of crohn's disease: current management. *J Crohn's Colitis* 4(1): 28–62, 2010.
7. Cosnes J, Gowerrousseau C, Seksik P et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 140(6): 785-1794, 2011.
8. Biancone L, Calabrese E, Petruzzello C et al. Treatment with biologic therapies and the risk of cancer in patients with IBD. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 4(2): 78–91, 2007.
9. Bewtra M, Lewis JD. Safety profile of IBD: lymphoma risks. *Gastroenterol Clin North Am* 38(4): 669 – 689, 2009.
10. Calder PC. The relationship between the fatty acid composition of immune cells and their function. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 79(3-5): 101–108, 2008.
11. Shivananda S, Lennard Jones J, Logan R et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: Is there a difference between north and south? Results of the European collaborative study on inflammatory bowel disease (EC-IBD). *Gut* 39(5): 690–697, 1996.
12. Lakatos PL. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down? *World J Gastroenterol* 12(38): 6102–6108, 2006.
13. Tozun N, Atug O, Imeryuz N et al. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in turkey: a multicenter epidemiologic survey. *J Clin Gastroenterol* 43(1): 51-55, 2009.
14. Marcus R, Watt J. Seaweeds and ulcerative colitis in laboratory animals. *Lancet* 2(7618): 489-490, 1969.
15. Barnett M, Fraser A. *Animal Models of Colitis: Lessons Learned, and Their Relevance to the Clinic. Ulcerative Colitis Treatments, Special Populations and the Future* (O'Connor M, ed) First edition. New Zealand, Intech. 161-180, 2011.

16. Morampudi V, Bhinder G, Wu X et al. DNBS/TNBS Colitis Models: Providing Insights Into Inflammatory Bowel Disease and Effects of Dietary Fat. *J Vis Exp* 84: e51297, 2014.
17. Eray İC. Deneysel kolit modeli üzerine glutamin, n-asetil sistein ve intrarektal metotreksatın etkilerinin incelenmesi. Uzmanlık tezi, Çukurova Üniversitesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, 2009.
18. Zhao H, Huang XY, Zuo ZQ et al. Probiotics increase T regulatory cells and reduce severity of experimental colitis in mice. *World J Gastroenterol* 19(5): 742-749, 2013.
19. Qiu X, Zhang M, Yang X et al. Faecalibacterium prausnitzii upregulates regulatory T cells and anti-inflammatory cytokines in treating TNBS-induced colitis. *J Crohns Colitis* 7(11): 558-568, 2013.
20. Marimana R, Kremera B, Koninga F et al. The probiotic mixture VSL#3 mediates both pro and anti-inflammatory responses in bone marrow-derived dendritic cells from C57BL/6 and BALB/c mice. *Br J Nutr* 112(07): 1088-1097, 2014.
21. Rajkumar H, Mahmood N, Kumar M et al. Effect of probiotic (VSL#3) and omega-3 on lipid profile, insulin sensitivity, inflammatory markers, and gut colonization in overweight adults: a randomized, controlled trial. *Mediators of Inflammation* 2014(348959): 1-8, 2014.
22. Hudert CA, Weylandt KH, Lu Y et al. Transgenic mice rich in endogenous omega-3 fatty acids are protected from colitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 103(30): 11276–11281, 2006.
23. Wiese DM, Lashner BA, Lerner E et al. The effects of an oral supplement enriched with fish oil, prebiotics, and antioxidants on nutrition status in Crohn's disease patients. *Nutr Clin Pract* 26(4): 463-73, 2011.
24. Kappelman MD, Rifas Shiman SL, Kleinman K et al. The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States", *Clin Gastroenterol Hepatol* 5(12), 1424–1433, 2007.
25. Loftus CG, Loftus EV Jr, Harmsen WS et al. Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000. *Inflamm Bowel Dis* 13(3): 254–261, 2007.
26. Martins NB, Peppercorn MA. Inflammatory Bowel Disease. *Am J Manag Care* 10: 544-552, 2004.
27. Sartor R. Current concepts of the etiology and pathogenesis of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroent Clin North America* 24: 475-507, 1995.
28. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 347: 417-429, 2002.
29. Orholm M, Munkholm P, Langholz E et al. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 324 :84-88, 1991.
30. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Dis* 12(1): 3-9, 2006.
31. Tsianos EV, Katsanos KH, Tsianos VE. Role of genetics in the diagnosis and prognosis of Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 14(18): 105-18, 2011.

32. Armuzzi A, Ahmad T, Ling KL et al. Genotype-phenotype analysis of the Crohn's disease susceptibility haplotype on chromosome 5q31. *Gut* 52: 1133-1139, 2003.
33. Evans JM, McMahon AD, Murray FE et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are associated with emergency admission to hospital for colitis due to inflammatory bowel disease. *Gut* 40: 619-622, 1997.
34. Lindberg E, Tysk C, Andersson K, Jarnerot G. Smoking and inflammatory bowel disease: a case control study. *Gut* 29: 352-357, 1988.
35. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Offord KP, et al. Transdermal nicotine for mildly to moderately active ulcerative colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 126: 364-371, 1997.
36. Tremaine WJ. Collagenous colitis and lymphocytic colitis. *J Clin Gastroenterol* 30: 245-249, 2000.
37. Girgin F, Karaoglu O, Erkus M et al. Effects of trimetazidine on oxidant / antioxidant status in trinitrobenzenesulfonic acid-induced chronic colitis. *J Toxicol Environ Health A* 59: 641-52, 2000.
38. Halliwell B. Tell me about free radicals, doctor: a review. *J R Soc Med* 82: 747-752, 1989.
39. Karihtala P, Soini Y. Reactive oxygen species and antioxidant mechanisms in human tissues and their relation to malignancies. *APMIS* 115: 81-103, 2007.
40. Slater TF. Free radical mechanisms in tissue injury. *Biochemistry* 222: 1-15, 1984.
41. Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 307(5717): 1915-1920, 2005.
42. Matsuda H, Fujiyama Y, Andoh A et al. Characterization of antibody responses against rectal mucosa-associated bacterial flora in patients with ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 15: 61-8, 2000.
43. Schultz M, Scholmerich J, Rath HC. Rationale for probiotic and antibiotic treatment strategies in inflammatory bowel diseases. *Dig Dis* 21: 105-28, 2003.
44. Borody TJ, Warren EF, Leis S et al. Treatment of ulcerative colitis using fecal bacteriotherapy. *J Clin Gastroenterol* 37: 42-7, 2003.
45. Marion JF, Rubin PH, Present DH. Differential diagnosis of chronic ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Disease (Krisner JB)*. Fifth edition. Philadelphia, WB Saunders Co 15-325, 2000.
46. Peeters M, Joossens S, Vermeire S et al. Diagnostic value of anti-*Saccharomyces cerevisiae* and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 96: 730-734, 2001.
47. Kwon JH, Peppercorn MA, Farrelll RJ. Diagnostic features of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Endosc News* 53: 28-29, 2002.
48. Blackstone MO, Riddell RH, Rogers BHG et al. Dysplasia-associated lesion or mass (DALM) detected by colonoscopy in long-standing ulcerative colitis: an indication for colectomy. *Gastroenterology* 80: 366-374, 1981.
49. Su CG, Judge TA, Lichtenstein GR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 31: 307-327, 2002.
50. Geremia A, Biancheri P, Allan P et al. Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev* 13(1): 3-10, 2014.

51. Van der Sluis M, De Koning BA, De Bruijn AC et al. Muc2-deficient mice spontaneously develop colitis, indicating that Muc2 is critical for colonic protection. *Gastroenterology* 131: 117–29, 2006.
52. Velcich A, Yang W, Heyer J et al. Colorectal cancer in mice genetically deficient in the mucin Muc2. *Science* 295: 1726–9, 2002.
53. Salim SY, Soderholm JD. Importance of disrupted intestinal barrier in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 17: 362–81, 2011.
54. Polińska B, Matowicka-Karna J, Kemono H. The cytokines in inflammatory bowel disease. *Postepy Hig Med Dosw* 63: 389-94, 2009.
55. Jump RL, Levine AD. Mechanisms of natural tolerance in the intestine: implications for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 10: 462-478, 2004.
56. Neuman MG. Immune dysfunction in inflammatory bowel disease. *Transl Res* 149: 173-186, 2007.
57. Leon F, Smythies LE, Smith PD, Kelsall BL. Involvement of dendritic cells in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Adv Exp Med Biol* 579: 117-132, 2006.
58. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 448: 427-434, 2007.
59. Papadakis KA, Targan SR. Role of cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Annu Rev Med* 51: 289-298, 2000.
60. Ince MN, Elliott DE. Immunologic and molecular mechanisms in inflammatory bowel disease. *Surg Clin North Am* 87: 681-696, 2007.
61. Monteleone G, Fina D, Caruso R, Pallone F. New mediators of immunity and inflammation in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 22: 361-364, 2006.
62. Romagnani S. Lymphokine production by human T cells in disease states. *Annu Rev Immunol* 12: 227–57, 1994.
63. Monteleone G, Trapasso F, Parrello T et al. Bioactive IL-18 expression is up-regulated in Crohn's disease. *J Immunol* 163: 143–7, 1999.
64. Monteleone G, Biancone L, Marasco R et al. Interleukin 12 is expressed and actively released by Crohn's disease intestinal lamina propria mononuclear cells. *Gastroenterology* 112: 1169–78, 1997.
65. Breese E, Braegger CP, Corrigan CJ et al. Intereukin-2- and interferon-gamma-secreting T cells in normal and diseased human intestinal mucosa. *Immunology* 78: 127–31, 1993.
66. Noguchi M, Hiwatashi N, Liu Z et al. Enhanced interferon-gamma production and B7-2 expression in isolated intestinal mononuclear cells from patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol* 8: 52–5, 1995.
67. Wirtz S, Neurath MF. Mouse models of inflammatory bowel disease. *Adv Drug Deliv Rev* 59: 1073-1083, 2007.
68. Kuhn R, Lohler J, Rennick D et al. Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell* 75: 263-274, 1993.
69. Rennick DM, Fort MM. Lessons from genetically engineered animal models. XII. IL-10-deficient (IL-10(-/-)) mice and intestinal inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 278: 829-833, 2000.

70. Latinne D, Fiasse R. New insights into the cellular immunology of the intestine in relation to the pathophysiology of inflammatory bowel diseases. *Acta Gastroenterol Belg* 69: 393-405, 2006.
71. Paradowska A, Masliniski W, Grzybowska-Kowalczyk A et al. The function of interleukin 17 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 55: 329-334, 2007.
72. Cho ML, Kang JW, Moon YM et al. STAT3 and NF-kappaB signal pathway is required for IL-23-mediated IL-17 production in spontaneous arthritis animal model IL-1 receptor antagonist-deficient mice. *J Immunol* 176: 5652-5661, 2006.
73. Moseley TA, Haudenschild DR, Rose L et al. Interleukin-17 family and IL-17 receptors. *Cytokine Growth Factor Rev* 14: 155-174, 2003.
74. Witowski J, Ksiazek K, Jorres A. Interleukin-17: a mediator of inflammatory responses. *Cell Mol Life Sci* 61: 567-579, 2004.
75. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med* 201: 233-240, 2005.
76. Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol* 6: 1133-1141, 2005.
77. Ruddy MJ, Wong GC, Liu XK et al. Functional cooperation between interleukin-17 and tumor necrosis factor-alpha is mediated by CCAAT/enhancer-binding protein family members. *J Biol Chem* 279: 2559-2567, 2004.
78. Fujino S, Andoh A, Bamba S et al. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut* 52: 65-70, 2003.
79. Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology* 126: 1518-32, 2004.
80. Sarma AD, Mallick AR, Ghosh AK. Free radicals and their role in different clinical conditions: an overview. *Int J Pharma Sci Res* 1(3): 185-192, 2010.
81. Satsangi S, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 55: 749-53, 2006.
82. Büyüksulu N, Yiğitbaşı T. Reaktif oksijen türleri ve obezitede oksidatif stres. *MÜSBED* 5(3): 197-203, 2015.
83. Becker C, Watson AJ, Neurath MF. Complex roles of caspases in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 144: 283-293, 2013.
84. Pinto MA, Lopes MS, Bastos ST et al. Does active Crohn's disease have decreased intestinal antioxidant capacity? *J Crohns Colitis* 7(9): e358-66, 2013.
85. Aghdassi E, Wendland BE, Steinhart AH et al. Antioxidant vitamin supplementation in Crohn's disease decreases oxidative stress: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 98: 348-53, 2003.
86. Catarzi S, Favilli F, Romagnoli C, Marcucci T et al. Oxidative state and IL-6 production in intestinal myofibroblasts of Crohn's disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 17: 1674-84, 2011.
87. Breganó JW, Dichi JB, Barbosa DS et al. Decreased total antioxidant capacity in plasma, but not tissue, in experimental colitis. *Dig Dis Sci* 54(4): 751-7, 2009.

88. Israeli E, Hershcovici T, Berenshtein E et al. The effect of restraint stress on the normal colon and on intestinal inflammation in a model of experimental colitis. *Dig Dis Sci* 53(1): 88-94, 2008.
89. Buffinton GD, Doe WF. Depleted mucosal antioxidant defences in inflammatory bowel disease. *Free Radic Biol Med* 19: 911–918, 1995.
90. Keshavarzian A, Banan A, Farhadi A et al. Increases in free radicals and cytoskeletal protein oxidation and nitration in the colon of patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 52: 720–8, 2003.
91. Krzystek-Korpacka M, Neubauer K et al. Impaired erythrocyte antioxidant defense in active inflammatory bowel disease: impact of anemia and treatment. *Inflamm Bowel Dis* 16(9): 1467–75, 2010.
92. Kruidenier L, Kuiper I, Van Duijn W et al. Imbalanced secondary mucosal antioxidant response in inflammatory bowel disease. *J Pathol* 201: 17–27, 2003.
93. Bhaskar L, Ramakrishna BS, Balasubramanian KA. Colonic mucosal antioxidant enzymes and lipid peroxide levels in normal subjects and patients with ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 10(2): 208–209, 1995.
94. Loguercio C, D'Argenio G, Delle Cave M et al. Direct evidence of oxidative damage in acute and chronic phases of experimental colitis in rats. *Dig Dis Sci* 41: 1204–1211, 1996.
95. Koch TR, Yuan LX, Stryker SJ et al. Total antioxidant capacity of colon in patients with chronic ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 45: 1814–1819, 2000.
96. Kruidenier L, Kuiper I, Lamers CBHW et al. Intestinal oxidative damage in inflammatory bowel disease: semiquantification, localization, and association with mucosal antioxidants. *J Pathol* 201: 28–36, 2003.
97. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology* 115: 182–205, 1998.
98. Kretzmann NA, Fillmann H, Mauriz JL et al. Effects of glutamine on proinflammatory gene expression and activation of nuclear factor kappa B and signal transducers and activators of transcription in TNBS-induced colitis. *Inflamm Bowel Dis* 14: 1504–1513, 2008.
99. Hume GE, Radford-Smith GL. ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists in Crohn's disease management. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2: 645–651, 2008.
100. Bregonzio C, Armando I, Ando H et al. Antiinflammatory effects of angiotensin II AT1 receptor antagonism prevent stress-induced gastric injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 285: 414–423, 2003.
101. Milde AM, Murison R. A study of the effects of restraint stress on colitis induced by dextran sulfate sodium in singly housed rats. *Integr Physiol Behav Sci* 37: 140–150, 2002.
102. Özgün E, Özgün G, Eskiocak S ve ark. Deneysel kolitte L-karnitinin serum paraoksonaz, arilesteraz ve laktonaz aktivitelerine ve oksidatif duruma etkisi. *Türk Biyokimya Dergisi* 38 (2): 145–153, 2013.
103. Kohen R, Nyska A. Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicol Pathol* 30(6): 620-50, 2002.
104. Del Rio D, Stewart AJ, Pellegrini N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 15(4): 316-28, 2005.

105. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 38(12): 1103-11, 2005.
106. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004 37(4): 277-85, 2004.
107. Grevenitis P, Thomas A, Lodhia N. Medical therapy for inflammatory bowel disease. *Surg Clin North Am* 95(6): 1159-82, 2015.
108. Rousseaux C, Lefebvre B, Dubuquoy L et al. Intestinal antiinflammatory effect of 5-aminosalicylic acid is dependent on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *J Exp Med* 201(8): 1205–15, 2005.
109. Shanahan F, Niederlehner A, Carramanzana N et al. Sulfasalazine inhibits the binding of TNF alpha to its receptor. *Immunopharmacology* 20(3): 217–24, 1990.
110. Bantel H, Berg C, Vieth M, et al. Mesalazine inhibits activation of transcription factor NF-kappaB in inflamed mucosa of patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 95(12): 3452–7, 2000.
111. Gisbert JP, Gonzalez-Lama Y, Mate J. 5-Aminosalicylates and renal function in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 13(5): 629–38, 2007.
112. Sutherland L, Singleton J, Sessions J et al. Double-blind placebo-controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. *Gut* 32: 1071-1075, 1991.
113. Goulding NJ. The molecular complexity of glucocorticoid actions in inflammation -a four-ring circus. *Curr Opin Pharmacol* 4(6): 629–36, 2004.
114. Hayashi R, Wada H, Ito K et al. Effects of glucocorticoids on gene transcription. *Eur J Pharmacol* 500(1–3): 51–62, 2004.
115. De Bosscher K, Vanden Berghe W, Haegeman G. The interplay between the glucocorticoid receptor and nuclear factor-kappaB or activator protein-1: molecular mechanisms for gene repression. *Endocr Rev* 24: 488–522, 2003.
116. Buttgereit F, Saag KG, Cutolo M et al. The molecular basis for the effectiveness, toxicity, and resistance to glucocorticoids: focus on the treatment of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 34(1): 14–21, 2005.
117. Toruner M, Loftus EV Jr, Harmsen WS et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 134(4): 929–36, 2008.
118. Hanauer SB, Present DH. The state of the art in the management of inflammatory bowel disease. *Rev Gastroenterol Disord* 3(2): 81–92, 2003.
119. Marehbian J, Arrighi HM, Hass S, et al. Adverse events associated with common therapy regimens for moderate-to-severe Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 104(10): 2524–33, 2009.
120. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4(5): 621–30, 2006.
121. Irving PM, Garry RB, Sparrow MP, et al. Review article: appropriate use of corticosteroids in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 26(3): 313–29, 2007.
122. Pearson DC, May GR, Fick G et al. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD000067, 2000.
123. Cronstein BN, Naime D, Ostad E. The antiinflammatory mechanism of methotrexate. Increased adenosine release at inflamed sites diminishes leukocyte

- accumulation in an in vivo model of inflammation. *J Clin Invest* 92(6): 2675–82, 1993.
124. Pierik M, Rutgeerts P, Vlietinck R, Vermeire S. Pharmacogenetics in Inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 12: 3657-3667, 2006.
 125. Jani N, Regueiro MD. Medical therapy for ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin North Am* 31: 147-166, 2002.
 126. Arhan M, Erdal H. İnflamatuar Barsak Hastalıklarında Beslenme. *Turkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics* 5(3) :127-30, 2012.
 127. Shah ND, Parian AM, Mullin GE et al. Oral diets and nutrition support for inflammatory bowel disease: what is the evidence? *Nutr Clin Pract* 30: 462-473, 2015.
 128. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol* 106(4): 563-573, 2011.
 129. Amre DK, D'Souza S, Morgan K et al. Imbalances in dietary consumption of fatty acids, vegetables, and fruits are associated with risk for Crohn's disease in children. *Am J Gastroenterol* 102(9): 2016-2025, 2007.
 130. Vagianos K, Bector S, McConnell J et al. Nutrition assessment of patients with inflammatory bowel disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 31(4): 311–9, 2007.
 131. Filippi J, Al-Jaouni R, Wiroth JB et al. Nutritional deficiencies in patients with Crohn's disease in remission. *Inflamm Bowel Dis* 12(3): 185–91, 2006.
 132. Massironi S, Rossi RE, Cavalcoli FA et al. Nutritional deficiencies in inflammatory bowel disease: therapeutic approaches. *Clin Nutr* 32(6): 904–10, 2013.
 133. Zallot C, Quilliot D, Chevaux JB et al. Dietary beliefs and behavior among inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(1):66-72.
 134. Vagianos K, Clara I, Carr R, et al. What are adults with inflammatory bowel disease (IBD) eating? A closer look at the dietary habits of a population-based Canadian IBD cohort. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 40(3): 405-11, 2016.
 135. Cohen AB, Lee D, Long MD et al. Dietary patterns and self-reported associations of diet with symptoms of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 58(5): 1322-1328, 2013.
 136. Montgomery SC, Williams CM, Maxwell PJ. Nutritional Support of Patient with Inflammatory Bowel Disease. *Surg Clin North Am* 95(6): 1271-9, 2015.
 137. Ranaldi G, Ferruzza S, Canali R, et al. Intracellular zinc is required for intestinal cell survival signals triggered by the inflammatory cytokine TNFalpha. *J Nutr Biochem* 24(6): 967–76, 2013.
 138. O'Sullivan M. Vitamin D as a novel therapy in inflammatory bowel disease: new hope or false dawn? *Proc Nutr Soc* 74(1) :5–12, 2015.
 139. Lim H, Kim HJ, Hong SJ, et al. Nutrient intake and bone mineral density by nutritional status in patients with inflammatory bowel disease. *J Bone Metab* 21(3): 195–203, 2014.
 140. Baumgart DC, Bernstein CN, Abbas Z et al. IBD Around the world: comparing the epidemiology, diagnosis, and treatment: proceedings of the world digestive health day 2010- Inflammatory Bowel Disease Task Force Meeting. *Inflamm Bowel Dis* 17: 639-44, 2011.

141. Kappelman MD, Moore KR, Allen JK et al. Recent trends in the prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in a commercially insured US population. *Dig Dis Sci.* 58(2): 519-25, 2013.
142. Song OW, Wang Y, Chung CE et al. Is obesity development associated with dietary sugar intake in the US? *Nutrition* (11-12): 1137-41, 2012.
143. Brown AC, Rampertab SD, Mullin GE. Existing dietary guidelines for Crohn's disease and ulcerative colitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 5(3): 411-25, 2011.
144. Uygun A, Saka M. Spesifik gastrointestinal sistem hastalıklarında beslenme. *Güncel Gastroenteroloji* 9(2): 145-155, 2005.
145. Di Sabatino A, Liberato L, Marchetti M et al. Optimal use and cost-effectiveness of biologic therapies in inflammatory bowel disease. *Intern Emerg Med* 1: 17-27, 2012.
146. Schicho R, Shaykhutdinov R, Ngo J et al. Quantitative metabolomic profiling of serum, plasma, and urine by 1H NMR spectroscopy discriminates between patients with Inflammatory Bowel Disease and healthy individuals. *J Proteome Res* 11: 3344-57, 2012.
147. Mishkin S. Dairy sensitivity, lactose malabsorption, and elimination diets in inflammatory bowel disease. *Am J Clin Nutr* 65(2): 564–567, 1997.
148. Geary RB, Irving PM, Barrett JS et al. Reduction of dietary poorly absorbed short-chain carbohydrates (FODMAPs) improves abdominal symptoms in patients with inflammatory bowel disease-a pilot study. *J Crohns Colitis* 3(1): 8-14, 2009.
149. Chan SS, Luben R, van Schaik F et al. Carbohydrate intake in the etiology of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 20(11): 2013-2021, 2014.
150. Eswaran S, Muir J, Chey WD. Fiber and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol* 108(5): 718-727, 2013.
151. Klosterbuer A, Roughead ZF, Slavin J. Benefits of dietary fiber in clinical nutrition. *Nutr Clin Pract* 26(5): 625-635, 2011.
152. Gibson PR, Shepherd SJ. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: the FODMAP approach. *J Gastroenterol Hepatol* 25(2): 252-258, 2010.
153. Herfarth HH, Martin CF, Sandler RS et al. Prevalence of a gluten-free diet and improvement of clinical symptoms in patients with inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 20(7): 1194-1197, 2014.
154. Konner M, Eaton SB. Paleolithic nutrition: twenty-five years later. *Nutr Clin Pract* 25(6): 594-602, 2010.
155. Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: gastroenterology. *Clin Nutr* 25(2): 260-274, 2006.
156. Shah R, Kellermayer R. Microbiome associations of therapeutic enteral nutrition. *Nutrients* 6(11): 5298-5311, 2014.
157. Yamamoto T, Nakahigashi M, Umegae S et al. Impact of elemental diet on mucosal inflammation in patients with active Crohn's disease: cytokine production and endoscopic and histological findings. *Inflamm Bowel Dis* 11(6): 580-588, 2005.
158. Wall CL, Day AS, Geary RB. Use of exclusive enteral nutrition in adults

159. with Crohn's disease: a review. *World J Gastroenterol* 19(43): 7652-7660, 2013.
160. Lochs H, Allison SP, Meier R, et al. Introductory to the ESPEN Guidelines on enteral nutrition: terminology, definitions and general topics. *Clin Nutr* 25(2): 180-186, 2006.
161. Grogan JL, Casson DH, Terry A et al. Enteral feeding therapy for newly diagnosed pediatric Crohn's disease: a double-blind randomized controlled trial with two years follow-up. *Inflamm Bowel Dis* 18(2): 246-253, 2012.
162. Ludvigsson JF, Krantz M, Bodin L, Stenhammar L, Lindquist B. Elemental versus polymeric enteral nutrition in paediatric Crohn's disease: a multicentre randomized controlled trial. *Acta Paediatr* 93(3): 327-335, 2004.
163. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 1: CD000542, 2007.
164. Triantafyllidis JK, Papalois AE. The role of total parenteral nutrition in inflammatory bowel disease: current aspects. *Scand J Gastroenterol* 49(1): 3-14, 2014.
165. Greenberg GR, Fleming CR, Jeejeebhoy KN et al. Controlled trial of bowel rest and nutritional support in the management of Crohn's disease. *Gut* 29(10): 1309-1315, 1988.
166. Khanna S, Tosh PK. A clinician's primer on the role of the microbiome in human health and disease. *Mayo Clin Proc* 89(1): 107-114, 2014.
167. Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 134: 577-594, 2008.
168. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 308: 1635-1638, 2005.
169. Kanauchi O, Matsumoto Y, Matsumura M et al. The beneficial effects of microflora, especially obligate anaerobes, and their products on the colonic environment in inflammatory bowel disease. *Curr Pharm Des* 11: 1047-1053, 2005.
170. Orel R, Kahmi T. Intestinal microbiota, probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 20(33): 11505-11524, 2014.
171. Çelebi G, Uygun A. İntestinal mikrobiyota ve fekal transplantasyon. *Güncel Gastroenteroloji* 17 (2): 148-157, 2013.
172. Cario E. Bacterial interactions with cells of the intestinal mucosa: Toll-like receptors and NOD2. *Gut* 54: 1182-1193, 2005.
173. Glasser AL, Darfeuille-Michaud A. Abnormalities in the handling of intracellular bacteria in Crohn's disease: a link between infectious etiology and host genetic susceptibility. *Arch Immunol Ther Exp* 56: 237-244, 2008.
174. Rosenstiel P, Sina C, End C et al. Regulation of DMBT1 via NOD2 and TLR4 in intestinal epithelial cells modulates bacterial recognition and invasion. *J Immunol* 178: 8203-8211, 2007.
175. Ringel Y, Quigley EMM, Lin HC. Using Probiotics in Gastrointestinal Disorders. *Am J Gastroenterol* 1(1): 34-40, 2012.
176. Yılmaz Ö. Yaşlılarda sağlıklı beslenme – probiyotikler. *Ege Tıp Dergisi* 54: 16-21, 2015.
177. Çakır İ, Çakmakçı MA. Probiyotikler: tanımı, etki mekanizması, seçim ve güvenilirlik kriterleri. *Gıda* 29: 427-34, 2004.

178. Yılmaz M. Prebiyotikler, probiyotikler ve insan sağlığı açısından kullanım alanları. Bitirme tezi, Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Kayseri, 2013.
179. Guarner, F. and Schaafsma, GJ. Probiotics. *Int J Food Microbiol* 39: 237-238, 1998.
180. Ewaschuk JB and Dieleman LA. Probiotics and prebiotics in choronic inflammatory bowel diseases. *World Journal of Gastroenterology* 12: 5941-5950, 2006.
181. Guarner F, Khan AG, Garisch J et al. World Gastroenterology Practice Guideline: Probiotics and prebiotics. *Arab J Gastroenterol* 10(1): 33-42, 2009.
182. Mombelli B, Gismondo MR. The use of probiotics in medical practice. *Antimicrobial Agents* 16: 531-536, 2000.
183. Yörük GN, Güner A. Laktik asit bakterilerinin sınıflandırılması ve Weissella türlerinin gıda mikrobiyolojisinde önemi. *Atatürk Üniversitesi Vet Bil Derg* 6 (2): 63-176, 2011.
184. Ceyhan N, Alıç H. Bağırsak mikroflorası ve probiyotikler. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi* 5 (1): 107-113, 2012.
185. Marteau P, Seksik P, Jian R. Probiotics and health: new facts and ideas. *Curr Opin Biotechnol* 13: 486-489, 2002.
186. McFarland LV. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J Gastroenterol* 16(18): 2202-2222, 2010.
187. Ohland CL, Macnaughton WK. Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier functionç *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 298(6): 807-819, 2010.
188. Isaacs K, Herfarth H. Role of probiotic therapy in IBD. *Inflamm Bowel Dis* 14(11): 1597-1605, 2008.
189. Groeger AL, Cipollina C, Cole MP et al. Cyclooxygenase-2 generates anti-inflammatory mediators from omega-3 fatty acids. *Nat Chem Biol* 6(6): 433-441, 2010.
190. McNamara RT, Jandacek R, Rider T et al. Omega-3 Fatty Acid Deficiency Increases Constitutive Pro-Inflammatory Cytokine Production in Rats: Relationship with Central Serotonin Turnover. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 83(4-6): 185-191, 2010.
191. Nieto N, Torres MI, Rios A et al. Dietary polyunsaturated fatty acids improve histological and biochemical alterations in rats with experimental ulcerative colitis. *J Nutr* 132(1): 11-19, 2002.
192. Camuesco D, Galvez J, Nieto A et al. Dietary olive oil supplemented with fish oil, rich in EPA and DHA (n-3) polyunsaturated fatty acids, attenuates colonic inflammation in rats with DSS-induced colitis. *J Nutr* 135(4): 687-694, 2005.
193. Zhao G, Etherton TD, Martin KR et al. Anti-inflammatory effects of polyunsaturated fatty acids in THP-1 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 336(3): 909-917, 2005.
194. Micallef MA, Munro IA, Garg ML. An inverse relationship between plasma n-3 fatty acids and C- reactive protein in healthy individuals. *Eur J Clin Nutr* 63(9): 1154-1156, 2009.
195. IBD in EPIC Study Investigators, Tjonneland A, Overvad K et al. Linoleic acid, a dietary n-6 polyunsaturated fatty acid, and the aetiology of ulcerative

- colitis: a nested case-control study within a European prospective cohort study. *Gut* 58(12): 1606-1611, 2009.
196. MacLean CH, Mojica WA, Newberry SJ et al. Systematic review of the effects of n-3 fatty acids in inflammatory bowel disease. *Am J Clin Nutr* 82(3): 611–620, 2005.
 197. Hassan A, Ibrahim A, Mbodji K et al. An a Linolenic Acid-Rich Formula Reduces Oxidative Stress and Inflammation by Regulating NF-kB in Rats with TNBS Induced Colitis. *J Nutr* 140(10): 1714–1721, 2010.
 198. Elson CO, Sartor RB, Tennyson GS et al. Experimental models of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 109: 1344-1367, 1995.
 199. Jurjus AR, Khoury NN, Reimund JM. Animal models of inflammatory bowel disease. *J Pharmacol Toxicol Methods* 50: 81-92, 2004.
 200. Satoh H, Sato F, Takami K et al. New ulcerative colitis model induced by sulfhydryl blockers in rats and the effects of antiinflammatory drugs on the colitis. *Jpn J Pharmacol* 73: 299-309, 1997.
 201. Wirtz S, Neufert C, Weigmann B et al. Chemically induced mouse models of intestinal inflammation. *Nat Protoc* 2: 541-546, 2007.
 202. Neurath MF, Fuss I, Kelsall BL et al. Antibodies to interleukin 12 abrogate established experimental colitis in mice. *J Exp Med* 182: 1281-1290, 1995.
 203. Martin R, Chain F, Miquel S et al. The Commensal Bacterium *Faecalibacterium prausnitzii* Is Protective in DNBS-induced Chronic Moderate and Severe Colitis Models. *Inflamm Bowel Dis* 20(3): 417–430, 2014.
 204. Özgün E, Özgün GS, Eskiocak S et al. Effect of L-carnitine on serum paraoxonase, arylesterase and lactonase activities and oxidative status in experimental colitis. *Turk J Biochem* 28(3): 145-153, 2013.
 205. Özkan N. Sıçanlarda trinitrobenzene sulphonic acid (TNBS) ile uyarılan kolit modelinde kefirin koruyucu etkinliğinin araştırılması. Uzmanlık tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 2008.
 206. Zheng B, van Bergenhenegouwen J, van de Kant HJG et al. Specific probiotic dietary supplementation leads to different effects during remission and relapse in murine chronic colitis. *Beneficial Microbes* 7(2): 205-213, 2016.
 207. Toumi R, Soufli I, Raha H et al. Probiotic bacteria lactobacillus and bifidobacterium attenuate inflammation in dextran sulfate sodium-induced experimental colitis in mice. *Int J Immunopathol Pharmacol* 27(4): 615-27, 2014.
 208. Lee HS, Han SY, Bae EA et al. Lactic acid bacteria inhibit proinflammatory cytokine expression and bacterial glycosaminoglycan degradation activity in dextran sulfate sodium-induced colitic mice. *Int Immunopharmacol* 8(4): 574-80, 2008.
 209. Roselli M, Finamore A, Nuccitelli S et al. Prevention of TNBS-induced colitis by different Lactobacillus and Bifidobacterium strains is associated with an expansion of gammadeltaT and regulatory T cells of intestinal intraepithelial lymphocytes. *Inflamm Bowel Dis* 15(10): 1526-36, 2009.
 210. Mariman R, Kremer B, van Erk M et al. Gene expression profiling identifies mechanisms of protection to recurrent trinitrobenzene sulfonic acid colitis mediated by probiotics. *Inflamm Bowel Dis* 18(8): 1424-33, 2012.
 211. Whiting CV, Bland PW, Tarlton JF. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids reduce disease and colonic proinflammatory cytokines in a mouse model of colitis. *Inflamm Bowel Dis* 11(4): 340-9, 2005.

212. Yoon H, Yoon YS, Kim MS et al. A probiotic preparation duolac-gold ameliorates dextran sulphate sodium-induced mouse colitis by downregulating the expression of IL-6. *Toxicol Res* 30: 27–32, 2014.
213. Mañé J, Lorén V, Pedrosa E et al. *Lactobacillus fermentum* CECT 5716 prevents and reverts intestinal damage on TNBS-induced colitis in mice. *Inflamm Bowel Dis* 15: 1155–1163, 2009.
214. McNamara RK, Jandacek R, Rider T et al. Selective deficits in erythrocyte docosahexaenoic acid composition in adult patients with bipolar disorder and major depressive disorder. *J Affect Disord* 126(1-2): 303-11, 2010.
215. Foligne B, Nutten S, Grangette C et al. Correlation between in vitro and in vivo immunomodulatory properties of lactic acid bacteria. *World J Gastroenterol* 13: 236-243, 2007.
216. Dotan I, Rachmilewitz D. Probiotics in inflammatory bowel disease: possible mechanisms of action. *Curr Opin Gastroenterol* 21: 426-430, 2005.
217. Marcinkiewicz J, Ciszek M, Bobek M et al. Differential inflammatory mediator response in vitro from murine macrophages to lactobacilli and pathogenic intestinal bacteria. *Int J Exp Pathol* 88: 155-164, 2007.
218. Philippe D, Heupel E, Blum-Sperisen S et al. Treatment with *Bifidobacterium bifidum* 17 partially protects mice from Th1-driven inflammation in a chemically induced model of colitis. *Int J Food Microbiol* 149: 45-49, 2011.
219. Osman N, Adawi D, Molin G et al. *Bifidobacterium infantis* strains with and without a combination of oligofructose and inulin (OFI) attenuate inflammation in DSS-induced colitis in rats. *BMC Gastroenterol* 28(6): 31, 2006.
220. Pimentel GD, Lira FS, Rosa JC et al. High-fat fish oil diet prevents hypothalamic inflammatory profile in rats. *ISRN Inflamm* 2013: 419823, 2013.
221. Tanabe S. The effect of probiotics and gut microbiota on Th17 cells. *Int Rev Immunol* 32(5-6): 11-25, 2013.
222. Tanabe S, Kinuta Y, Saito Y. *Bifidobacterium infantis* suppresses proinflammatory interleukin-17 production in murine splenocytes and dextran sodium sulfate-induced intestinal inflammation. *Int J Mol Med* 22(2): 181-5, 2008.
223. Chen L, Zou Y, Peng J et al. *Lactobacillus acidophilus* suppresses colitis-associated activation of the IL-23/Th17 axis. *J Immunol Res* 2015: 909514, 2015.
224. Miyauchi E, Ogita T, Miyamoto J et al. *Bifidobacterium longum* alleviates dextran sulfate sodium-induced colitis by suppressing IL-17A response: Involvement of intestinal epithelial costimulatory molecules. *PLoS ONE* 8:e79735, 2013.
225. Ghadimi D, Helwig U, Schrezenmeir J et al. Epigenetic imprinting by commensal probiotics inhibits the IL-23/IL-17 axis in an in vitro model of the intestinal mucosal immune system. *J Leukoc Biol* 92: 895–911, 2012.
226. Monk JM, Hou TY, Turk HF et al. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) decrease obesity-associated Th17 cell-mediated inflammation during colitis. *PLoS One* 7(11): e49739, 2012.
227. Monk JM, Jia Q, Callaway E et al. Th17 cell accumulation is decreased during chronic experimental colitis by (n-3) PUFA in Fat-1 mice. *J Nutr* 142(1): 117-24, 2012.
228. Mueller C. Tumour necrosis factor in mouse models of chronic intestinal inflammation. *Immunology* 105(1): 1–8, 2002.

229. Y Yan, V Kolachala, G Dalmasso et al. Temporal and spatial analysis of clinical and molecular parameters in dextran sodium sulfate induced colitis. *PLoS One* 4 (6): e6073, 2009.
230. B Egger, M Bajaj-Elliott, TT MacDonald et al. Characterisation of acute murine dextran sodium sulphate colitis: cytokine profile and dose dependency. *Digestion* 62(4): 240–248, 2000.
231. Ueno N, Fujiya M, Segawa S et al. Heat-killed body of *Lactobacillus brevis* SBC8803 ameliorates intestinal injury in a murine model of colitis by enhancing the intestinal barrier function. *Inflamm Bowel Dis* 17: 2235–2250, 2011.
232. Peran L, Camuesco D, Comalada M et al. *Lactobacillus fermentum*, a probiotic capable to release glutathione, prevents colonic inflammation in the TNBS model of rat colitis. *Int J Colorectal Dis* 21: 737–746, 2006.
233. Pagnini C, Saeed R, Bamias G et al. Probiotics promote gut health through stimulation of epithelial innate immunity. *Proc Natl Acad Sci USA* 5 107(1): 454-9, 2010.
234. Nieto N, Torres MI, Fernandez MI et al. Experimental ulcerative colitis impairs antioxidant defense system in rat intestine. *Dig Dis Sci* 45: 1820–1827, 2000.
235. Iborra M, Moret I, Rausell F et al. Role of oxidative stress and antioxidant enzymes in Crohn's disease. *Biochem Soc Trans* 39(4): 1102-6, 2011.
236. Dódorico A. Reduced plasma antioxidant concentrations and increased oxidative DNA damage in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 36: 1289–1294, 2001.
237. Yıldız G. Trinitrobenzen sülfonik asit (tnbs) ile oluşturulan deneysel kolit modelinde resveratrol'ün antioksidan metabolizmaya etkileri. Doktora tezi, Adnan Menderes Üniversitesi, Biyokimya Anabilim Dalı, 2013.
238. Yaşar B, Kurdaş OÖ. Probiyotikler ve gastrointestinal sistem. *Güncel Gastroenteroloji* 13: 1, 2009.
239. Mazloom Z, Yousefinejad A, Dabbaghmanesh MH. Effect of probiotics on lipid profile, glycemic control, insulin action, oxidative stress, and inflammatory markers in patients with type 2 diabetes: a clinical trial. *Iran J Med Sci* 38(1): 38-43, 2013.
240. Lamprecht M, Bogner S, Schippinger G et al. Probiotic supplementation affects markers of intestinal barrier, oxidation, and inflammation in trained men; a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Int Soc Sports Nutr* 9: 45, 2012.
241. Mills SC, Windsor AC, Knight SC. The potential interactions between polyunsaturated fatty acids and colonic inflammatory processes. *Clin Exp Immunol* 142(2): 216-228, 2005.
242. Jacobson K, Mundra H, Innis SM. Intestinal responsiveness to experimental colitis in young rats is altered by maternal diet. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 289: 13-20, 2005.
243. Turner D, Zlotkin SH, Shah PS. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 21(1): CD006320, 2009.
244. Maor I, Rainis T, Lanir A et al. Oxidative stress, inflammation and neutrophil superoxide release in patients with Crohn's disease: distinction between active and non-active disease. *Dig Dis Sci* 53(8): 2208-14, 2008.

245. Peran L, Camuesco D, Comalada M et al. A comparative study of the preventative effects exerted by three probiotics, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus acidophilus*, in the TNBS model of rat colitis. *J Appl Microbiol* 103(4): 836-44, 2007.
246. Peran L, Camuesco D, Comalada M et al. Preventative effects of a probiotic, *Lactobacillus salivarius ssp. salivarius*, in the TNBS model of rat colitis. *World J Gastroenterol* 11(33): 5185-92, 2005.
247. Turner D, Shah PS, Steinhart AH et al. Maintenance of remission in inflammatory bowel disease using omega-3 fatty acids (fish oil): a systematic review and meta-analyses. *Inflamm Bowel Dis* 17: 336-345, 2011.
248. Lev-Tzion R, Griffiths AM, Leder O et al. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 28(2): CD006320, 2014.
249. Barbosa DS, Cecchini R, Kadri MZE et al. Decreased oxidative stress in patients with ulcerative colitis supplemented with fish oil-3 fatty acids. *Nutrition* 19: 837–842, 2003.

Ek1: İstanbul Medipol Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 05/12/2014 tarihli ve 38328770/83 sayılı kararı

T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU (İMÜ-HADYEK)

Sayı : 38328770 –83
Konu: Etik Kurulu Kararı

05/12/2014

Sayın Öğr. Gör. Havvanur YOLDAŞ

Üniversitemizin Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kuruluna yapmış olduğunuz “Deneysel Kolit Modelinde Probiyotik ve Omega-3 Yağ Asitlerinin İnflamatuar Yanıtta Etkileri” isimli başvurunuz incelenmiş olup, etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.



Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
(İMÜ-HADYEK) Başkanı

EK:
-Karar Formu (1 sayfa)

Tel: (0216)681 51 37
Faks:(0212)531 75 55
E-mail: ilknurfil@medipol.edu.tr

Adres:Kavacık Mah.Ekinciler Cad.No:19,34810
Kavacık/BEYKOZ



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ,
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU (İMÜ-HADYEK)
ETİK KURULU KARARI

Toplantı Tarihi	Karar No	İlgi	Proje Yürütücüsü
05/12/2014	57		Öğr. Gör. Havvanur YOLDAŞ

"Deneysel Kolit Modelinde Probiyotik ve Omega-3 Yağ Asitlerinin İnflamatuvar Yanıtta Etkileri" başlıklı bilimsel araştırma Etik Kurulumuzda görüşülmüş olup, çalışmanın etik kurallara uygun olduğuna "oybirliği" ile karar verilmiştir.

Etik Onay Geçerlilik Süresi: 1 yıl

GÖREVİ	ADI SOYADI	İMZA
Başkan	Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK	
Başkan Yardımcısı	Prof. Dr. Dr. Ertuğrul KILIÇ	
Üye	Prof. Dr. Mustafa ÖZTÜRK	
Üye	Yrd. Doç. Dr. H. Emir YÜZBAŞIOĞLU	
Üye	Yrd. Doç. Dr. Sine Özmen TOĞAY	
Üye	Taha KELEŞTEMUR	
Üye	Ekrem Musa ÖZDEMİR	
Üye	Özge Şeyda DURGUT	
Üye	Fahriye ŞENBAHÇE	

Ek2: Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu' nun
(TÜBİTAK) 22/06/2015 tarih, B.14.2.TBT.0.06.03.02-161-86868 sayılı
kararı



Sayı : B.14.2.TBT.0.06.03.02-161-86868
Konu : 115S679 Numaralı Proje Öneriniz

22/06/2015

Sayın HAVVANUR YOLDAŞ ERTAN

Kurumumuza "Hızlı Destek Programı" kapsamında destek başvurusunda bulunduğunuz "Deneysel Kilit Modelinde Probiyotik Ve Omega-3 Yağ Asitlerinin İnflamatuar Yanıt Etkileri" başlıklı ve 115S679 numaralı proje önerinizin değerlendirme süreci tamamlanmıştır.

Proje öneriniz, konunun uzmanı danışmanlar tarafından "Özgün Değer", "Yöntem", "Proje Yönetimi, Ekip Ve Araştırma Olanakları" ve "Yaygın Etki" boyutlarında değerlendirilmiş olup Grup Yürütme Komitemizin 21/05/2015 tarih ve 736 sayılı toplantısında incelenerek görüşülmüş ve yapılan değerlendirmeler sonucunda proje önerinizin desteklenmesi uygun bulunmuştur.

Çalışmalarınızda başarılar diler, saygılar sunarım.

Prof. Dr. Sevim AYDIN
Sağlık Bilimleri Araştırma Destek
Grubu
Yürütme Komitesi Sekreteri V.

PANEL PUAN SEVİYESİ: B

A: Çok İyi B: İyi C: Orta D: İyi Değil E: Yetersiz

Panel toplam puanı A ve B seviyesinde olan projeler desteklenmiştir.