



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ÜLSERATİF KOLİT HASTALIĞINDA
KATALAZ GENİ C-262T POLİMORFİZMİNİN ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Nafiseh NESBAT MOHAMMADI

**Samsun
Temmuz-2014**



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ÜLSERATİF KOLİT HASTALIĞINDA
KATALAZ GENİ C-262T POLİMORFİZMİNİN ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Nafiseh NESBAT MOHAMMADI

**Danışman
Prof. Dr. Hasan BAĞCI**

**Samsun
Temmuz-2014**

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile beni yetiştiren, bu tezin gerçekleştirilmesinde, başlangıcından sonuna kadar karşılaştığım problemlerin çözümünde ve her konuda bana yardım ve desteğini büyük özveriyle gösteren çok değerli danışmanım Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hasan BAĞCI'ya öncelikle teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım, çalışma grubunun oluşturulmasında yardım ve desteğini özveriyle sağlayan hocam Gastroenteroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd.Doç.Dr.İbrahim Gören, Doç.Dr.Beytullah Yıldırım, Yrd.Doç.Dr.Talat Ayyıldız ve Dr.Fikret Gören'e, ayrıca Gastroenteroloji bilim Dalı asistanlarına ve tez çalışmalarımın istatistiksel analizinde yardımcı olan Osman Gazi üniversitesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Kazım Özdamar'a teşekkür ederim.

Yüksek Lisans eğitimim, tez çalışmalarım, ve laboratuvar çalışmalarım sürecinde desteğini esirgemeyen Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Sezgin GÜNEŞ'e, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Melek YÜCE'ye teşekkür ederim. Yüksek Lisans eğitimim sırasında bilgilerini esirgemeyen OMU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Mehmet ELBİSTAN'a ve Doç. Dr. Nurten KARA'ya teşekkür ederim.

Ayrıca çalışmalarım süresince desteğini esirgemeyen ve her daim yanımda olan değerli amcam Veterinerlik Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi Doç.Dr.Cevat NİSBET'e ve eşi Veterinerlik Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi Doç.Dr.Özlem NİSBET'e ve bu günlere gelmemi sağlayan, her kararında yanımda olan ve bana maddi manevi destek sağlayan babam ve anneme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Ülseratif Kolit Hastalığında Katalaz Geni C-262T Polimorfizminin Etkisi

Amaç: Reaktif oksijen türleri (ROT) hücre metabolizmasının yan ürünlerindedir ve hücre fizyolojisinde önemli rol oynarlar. Katalaz enzimi ROS ile mücadelede çok önemli bir role sahiptir. Katalaz (CAT) geninin promotor bölgesindeki yaygın bir polimorfizm (C262T), genin ifadesini değiştirmenin yanı sıra kandaki katalaz düzeyini de değiştirir ve insanda bir takım hastalıklara yol açar. Ülseratif kolit (ÜK), kalın barsağın inflamatuvar bir hastalığıdır ve oksidatif stres tarafından etkilendiği bilinmektedir. Bu çalışmada CAT C-262T polimorfizminin ÜK ile ilişkisini ve C-262 T polimorfizminin hastalık için bir risk faktörü oluşturup oluşturmadığını araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Bu kapsamda laboratuvarımıza yönlendirilen 80 (Power analizine göre belirlenen sayı) hasta ve 90 sağlıklı kişinin periferik kanlarından saflaştırılan DNA'lar allele-özü PCR yöntemi kullanılarak çalışıldı.

Bulgular: Hasta ve kontrol bireylerinin genotip ve alel dağılımları katalaz C-262T polimorfizmi için karşılaştırıldığında, istatistiksel açıdan benzer olduğu saptanmıştır (P=0.996 ns).

Sonuç: Karadeniz Bölgesinde ilk defa yapılan bu çalışmada, Ülseratif kolit ile katalaz geninin C-262T polimorfizmi arasında ilişki saptanmamıştır. Bu konuyla ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Ülseratif kolit, Reaktif oksijen türleri, Katalaz, Gen polimorfizmi

**Nafiseh NESBAT MOHAMMADI, Yüksek Lisans Tezi
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Samsun, Haziran-2014**

ABSTRACT

Catalase gene C-262T polymorphism: importance in ulcerative colitis

Amaç: Reaktif oksijen türleri (ROT) hücre metabolizmasının yan ürünlerindedir ve hücre fizyolojisinde önemli rol oynarlar. Katalaz enzimi ROS ile mücadelede çok önemli bir role sahiptir. Katalaz (CAT) geninin promotor bölgesindeki yaygın bir polimorfizm (C-262T), genin ifadesini değiştirmenin yanı sıra kandaki katalaz düzeyini de değiştirir ve insanda bir takım hastalıklara yol açar. Ülseratif kolit (ÜK), kalın barsağın inflamatuvar bir hastalığıdır ve oksidatif stres tarafından etkilendiği bilinmektedir. Bu çalışmada CAT C-262T polimorfizminin ÜK ile ilişkisini ve -262C/T polimorfizminin hastalık için bir risk faktörü oluşturup oluşturmadığını araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Bu kapsamda laboratuvarımıza yönlendirilen 80 (Power analizine göre belirlenen sayı) hasta ve 90 sağlıklı kişinin periferik kanlarından saflaştırılan DNA'lar allele-özü PCR yöntemi kullanılarak çalışıldı.

Bulgular: Hasta ve kontrol bireylerinin genotip ve alel dağılımları katalaz geni C262T polimorfizmi için karşılaştırıldığında, istatistiksel açıdan benzer olduğu saptanmıştır (p=0.996 ns).

Sonuç: Karadeniz Bölgesinde ilk defa yapılan bu çalışmada, Ülseratif kolit ile katalaz geninin C262T polimorfizmi arasında ilişki saptanmamıştır. Sonuçlarımızın doğrulanması için konuyla ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Keywords: Ulcerative colitis, Reactive oxygen species, Catalase, Gene polymorphism

**Nafiseh NESBAT MOHAMMADI, Master Thesis
University of Ondokuz Mayıs Samsun, Jun-2014**

KISALTMALAR

CD	: Farklılaşma kümesi (cluster of differentiation)
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
E.coli	: Escherichia coli
IgG	: Immunoglobulin G
IL	: Interleukin
İBH	: İnflamatuvar Barsak Hastalığı
kD	: Kilo Dalton
ROT	: Reaktif Oksijen Türleri
Th2	: T helper hücreleri
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü
ÜK	: Ülseratif Kolit

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
KISALTMALAR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres.....	3
2.1.1. Antioksidan:	4
2.2. Katalaz.....	5
2.3. Ülseratif kolit	7
2.3.1. Ülseratif Kolinin Anatomik Dağılımı.....	7
2.3.2. Ülseratif Kolin Nedenleri	9
2.3.3. Klinik Belirtiler	12
2.3.4. Laboratuvar Bulguları	12
2.3.5. Komplikasyonlar	12
2.3.6. Kolorektal Kanser.....	13
2.3.7. Alternatif Teori.....	13
2.3.8. Genetik Çalışmalar	13
3. MATERYAL VE METOT	19
3.1. Materyal	19
3.1.1. Çalışma ve Kontrol Kümelerinin Oluşturulması, Kan Örneklerinin ve Demografik Verilerin Toplanması	19
3.2.3. DNA Miktarının Tayini	23
3.2.4. Hasta ve Kontrol Kümelerindeki Bireylerin Genotiplerinin Belirlenmesi ..	23
4. BULGULAR	27
4.1. Ülseratif kolit Hastalarının Yaş Gruplarına Göre Genotip Dağılımları	27
4.2. Hasta ve Kontrol Gruplarında Cinsiyete Göre CAT -262(C→T) Genotip Dağılımı:	28
4.3. Ülseratif kolitli Bireylerin ve Kontrol Bireylerinin CAT C-262T Polimorfizm Sonuçları ve Karşılaştırması.....	29

4.4. Hasta ve Kontrol Bireylerinin Genotip ve Allel Dağılımları	30
5. TARTIŞMA.....	32
6. SONUÇ.....	36
KAYNAKLAR	37
ÖZGEÇMİŞ.....	58



1. GİRİŞ

Tüm aerobik organizmalar enerji üretmek için oksijen kullanırlar. Bu işlem hücre içinde reaktif oksijen türevleri (ROT)'nin oluşmasına yol açmaktadır (Buonocore ve ark., 2010). Düşük seviyedeki ROT, hücre içi sinyalizasyonda ve patojenlere karşı savunmada önemli rol oynamaktadır. Ancak, ROT seviyelerinin artması toksik olabilir ve hücre zarları içinde lipid peroksidasyonuna, proteinlerin oksidatif hasarına, DNA'da mutasyona ve pro-hücre ölümü faktörlerinin aktivasyonuna neden olabilmektedir (Buonocore ve ark., 2010). Bu nedenle hücrede ROT üretimi ve oksidatif savunma arasında bir denge mevcuttur. Dengenin bozulması, yıkıcı etkilere neden olabilmektedir. Mangan süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi endojen antioksidan enzimler ROT ile mücadelede önemli rol oynamaktadır (Young ve Woodside, 2001). Antioksidan enzimlerden olan Katalaz (CAT), bütün aerobik canlılarda bulunur ve hidrojen peroksidi oksijen ve suya ayrıştırarak hücreleri reaktif oksijen türlerinin oksidatif zararlarından korur (Chelikani ve ark., 2004). Katalaz enzimi 1 saniye içerisinde milyonlarca molekül hidrojen peroksiti oksijen ve su molekülüne parçalayabilir ($\sim 10^7$ M/Sec) (Goyal ve Basak, 2010). Tüm dokularda bulunan CAT çoğunlukla karaciğer, böbrek ve eritrositlerde sentezlenir. Katalaz enzimi olgun insan eritrositlerinin sitozollerinde serbest olarak bulunurken karaciğer hepatositlerinde peroksizomlarda bulunurlar (Forsberg ve ark., 2001). İnsan katalaz geni 11. kromozom (11p13) üzerindedir ve uzunluğu yaklaşık 34 kb'dır. Guanin (G) ve sitozin (C)'ce zengin, TATA içermeyen bir promotoru bulunan bu genin 13 ekzonu vardır (Quan ve ark., 1986). Promotor bölgesinde -262 baz çiftinde C'nin T'ye dönüşmesi, CAT promotor bölgesindeki yaygın bir polimorfizmdir (rs1001179). Bu varyasyon, transkripsiyon faktörlerinin bağlanmasını etkiler ve böylece kan katalaz düzeyi yanı sıra bazal *ekspresyonunu* da değiştirir (Forsberg ve ark., 2001). Katalaz C-262T polimorfizmi ile meme ve prostat kanseri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (Ahn ve ark., 2005).

Ülseratif Kolit (ÜK) kronik seyirli, tekrarlayan, iyileşme ve aktivasyon periodları farklı olan kalın bağırsağın inflamatuvar bir hastalığıdır. ÜK, Crohn hastalığıyla birlikte inflamatuvar barsak hastalığı (IBD) olarak bilinmektedir (Sartor, 2006). Yaygın olarak batılı yaşam tarzı olan ülkelerde görülen bu hastalığın genellikle başlama yaşı genç yetişkin dönemidir. Bazı çalışmalarda ÜK ile kolorektal kanser arasında ilişki olduğu

bildirilmiştir (Jess ve ark., 2012). ROT'ların inflamasyonlara neden olması IBD patofizyolojisinde rol oynayabileceği kuşkusunu uyandırmaktadır (Zhu ve Li, 2012). Diğer taraftan CAT geni promotor polimorfizminin oksidatif stresle ilişkili hastalıklarda koruyucu bir etki yaptığı bildirilmektedir (Ahn ve ark., 2005; Choi ve ark., 2007). Sunulan çalışmada Samsun ve çevresinde ÜK tanısı konulan hastalarda CAT C-262T polimorfizminin rolünün araştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres

Aerobik canlılarda biyolojik fonksiyonlar için gerekli enerji mitokondrilerdeki elektron taşıma sistemi sayesinde elde edilir. Enerji üretimi sırasında potansiyel hücrenel zarara sebep olabilecek serbest radikaller de üretilir. Serbest radikaller bir veya daha fazla eşleşmemiş elektrona sahip, kısa ömürlü, kararsız, molekül ağırlığı düşük ve çok etkin moleküller olarak tanımlanır. Atomlarda elektronlar orbital adı verilen uzaysal bölgede çiftler halinde bulunurlar. Atomlar arasında etkileşim ile bağlar meydana gelmekte ve moleküler yapı oluşmaktadır. Serbest radikaller ise atomik ya da moleküler yapılarda çiftlenmemiş tek elektron bölümleri olduklarından başka moleküller ile çok kolayca elektron alışverişine girerler ve "oksidan moleküller" veya "reaktif oksijen partikülleri (ROP)" ni içerirler (Çavdar ve ark., 1997). Serbest radikaller, hücrelerde endojen ve ekzojen kaynaklı etmenlere bağlı olarak oluştuklarından hidroksil, süperoksit, nitrik oksit ve lipid peroksit radikalleri gibi değişik kimyasal yapılara sahiptirler. Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden oluşan radikallerdir. Oksijen, süperoksit grubuna (O_2) bazı demir-kükürt içeren yükseltgenme-indirgenme enzimleri ve flavoproteinlerin etkisiyle indirgenir. Son derece etkin olan ve hücre hasarına yol açan süperoksit grubu, bakırlı bir enzim olan süperoksit dismutaz (SOD) ile hidrojen peroksit (H_2O_2) ve oksijene çevrilir. Süperoksit grubundan daha zayıf etkili olan H_2O_2 , dokularda bulunan katalaz, peroksidaz ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi enzimlerle su ve oksijen gibi daha zayıf etkili ürünlere dönüştürülerek etkisiz kılınır. Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisinde ve bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden etkilenmemektedir. Bu radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında bir düşme bu dengenin bozulmasına neden olur (Çavdar ve ark., 1997; Burçak ve Andican, 2004). 'Oksidatif stres' olarak adlandırılan bu durum özetle; serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği göstermekte olup, sonuçta doku hasarına yol açmaktadır (Çavdar ve ark., 1997; Burçak G ve Andican G, 2004). Dejeneratif hastalıkların gelişiminde oksidatif stresin önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Sinir/beyin hücrelerindeki oksidatif stres kendini nörodejeneratif hastalıklar olarak göstermektedir (Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, vb).

İlerleyen yaşla birlikte hafıza sorunlarının çıkma sebeplerinden biri oksidatif hasardır ve Alzheimer hastalığının temelinde de bu yatar. Güncel araştırmalar göstermektedir ki oksidatif zarar canlının zindeliğinin de bozulmasına katkı sağlamaktadır (Madeo ve Elsayad, 2013; Zhao Y ve Zhao B, 2013). Dahası, bu zararların birikmesi çeşitli alanlarda fonksiyonel bozukluğa sebep olabilir. Farelerle yapılan bir araştırmada bu zararlı etkileri azaltıcı maddeler verilen farelerin verilmeyenlere göre daha etkin mitokondriyel fonksiyona sahip olduğu gösterilmiştir (Liu ve ark., 2002). Mitokondriyel fonksiyon düşüklüğü daha çok ROT üretimine sebep olduğundan canlı için ölümcül bir kısır döngü söz konusudur (Stadtman, 1992). Başka araştırma sonuçları ise bu zararların yaşa bağlı beyin foksiyon kaybının temel nedeni olduğunu göstermektedir (Carney ve ark., 1991). Damar iç yüzeyindeki hücrelerde (endotelde) oksidatif hasar damar sertliği (ateroskleroz) gelişiminde rol oynamakta, dolayısıyla kalp-damar, beyin-damar ve diğer damar hastalıklarına neden olmaktadır. Hücre DNA'sının oksidatif hasarı kanser gelişimine yol açabilmektedir. Hücre DNA'sına toksinlerin verdiği hasar kanser gelişimine yol açabilmektedir (Brooker ve Robert, 2011). Deneysel ve epidemiyolojik araştırmalar, ROT'un kronik inflamatuvar hastalıklar ve kanserle yakından ilişkili olduğunu göstermektedir (Ahn ve ark., 2005; Choi ve ark., 2007). ROT, inflamatuvar sitokinler (TNF α , interlökin 1, IL-6) kemokinler (CXCR4 ve IL-8) ve pro-inflamatuvar transkripsiyon faktörleri (NF-KB) miktarlarını artırarak veya azaltarak kronik inflamatuvar hastalıklar ve kansere sebep olur (Gupta ve ark., 2012).

2.1.1. Antioksidan:

Antioksidanlar serbest radikallerin neden olduğu oksidasyonları önleyen, serbest radikalleri yakalama ve stabilize etme yeteneğine sahip maddelerdir (Elliot, 1999). Antioksidanlar mekanizmalarına göre, enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar olarak ikiye ayrılmaktadır. Normal fizyolojik şartlarda, hücreler oluşan serbest radikal ürünlerinin belirli bir düzeyin altında tutulması ve dolayısıyla onların neden olduğu oksidatif hasarların engellenmesi için enzimatik ve nonenzimatik yapılardan oluşan antioksidan savunma sistemlerine sahiptirler. Hücreler bu sayede serbest radikallerden ve lipidperoksidasyonundan korunurlar (Urso ve Clarkson, 2003; Deaton ve Marlin, 2003; Valavanidis ve ark, 2006). Özellikle enzimatik savunma sistemleri reaktif oksijen türevleri, reaktif nitrojen türevleri (RNT) ve bunların ara

ürünlerini ortadan kaldırma, nötralize etme ya da süpürme yeteneğine sahip molekülleri içerirler (Mruk ve ark., 2002). Antioksidanlar etkilerini başlıca iki şekilde gösterirler (Hermes-Lima ve ark., 2001).

- 1- Serbest radikal oluşumunun engellenmesi:
 - a- Başlatıcı reaktif türevleri uzaklaştırarak
 - b- Oksijeni uzaklaştırarak veya konsantrasyonunu azaltarak
 - c- Katalitik metal iyonlarını uzaklaştırarak

- 2- Oluşan serbest radikallerin etkisiz hale getirilmesi:
 - a- Toplayıcı etki: ROS'ları etkileyerek onları tutmaya ve daha az reaktif başka moleküllere çevirmeye yönelik etki (enzimler).
 - b- Bastırıcı etki: ROS'lar ile etkileşip onlara bir proton ekleyerek aktivite kaybına neden olan etki (flavinoidler, vitaminler).
 - c- Onarıcı etki: ROS'un oluşturduğu hasarın onarılması etkisi.
 - d- Zincir kırıcı etki: ROS'ları ve zincirleme reaksiyon başlatacak olan diğer maddeleri kendilerine bağlayıp reaksiyon zincirini kırarak fonksiyonlarını önleyici etki (hemogloblin, seroplazmin, mineraller, vitaminler).

Antioksidanlar enzimatik ve enzimatik olmayanlar olarak sınıflandırılırlar.

Hücresele seviyede etkili olan enzimatik sistemler içinde birincil olan antioksidan enzimler arasında süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon proksidaz (GSH-Px) yer alır. Enzimatik olmayan antioksidanlar ise E vitamini (Alfa- tokoferol), A vitamini (Beta karoten), C vitamini (Askorbat), Ürik asit ve Melatonin'dir.

2.2. Katalaz

Katalaz, bitkiler dahil hemen hemen tüm oksijen kullanan canlılarda bulunan bir enzimdir. Biyolojik ve biyokimyasal sistemlerde katalaz antioksidant etkiye sahip bir enzimdir. Katalaz her biri 500 aminoasitten oluşan 4 adet polipeptid zincirinden oluşmuş bir tetramer proteindir (Boon ve ark., 2007). İçerdiği 4 adet demir bağlı porfirin grubu enzimin hidrojen peroksitle tepkime vermesini sağlar. Enzim için en uygun pH yaklaşık olarak 7 (Maehly ve Chance, 1954) olmasına rağmen görece geniş

bir aralığa sahiptir (Brenda, 2009). Katalaz enzimi hayvan hücrelerinin özellikle peroksizom organellerinde yoğun bir şekilde bulunur. Katalaz canlı organizmanın eritrosit, karaciğer, böbrek, kemik iliği hücrelerinde ve çeşitli dokularında da bulunur (Alberts ve ark., 2002). Peroksizomlar bitki hücrelerinde fotorespirasyon ve simbiyotik azot bağlanmasıyla ilgilidir. Katalaz enzimin varlığı ilk kez hidrojen peroksidi keşfeden bilim adamı Louis Jacques Thénard (1811) tarafından “bilinmeyen madde” olarak ortaya atılmıştır. 1900 yılında Oscar Loew enzime bugünkü adını vermiş ve birçok bitki ve hayvan türünde var olduğunu göstermiştir (Loew, 1900). 1937 yılında enzim James B. Sumner ve Alexander Dounce (Sumner ve Dounce, 1937) tarafından kristalize edilmiş ve 1938 yılında moleküler yapısı gösterilmiştir (Sumner ve Gralén, 1938). 1969’da enzimin amino asit dizisi (Schroeder ve ark., 1969) ve 1981 yılında 3 boyutlu modeli bulunmuştur (Murthy ve ark., 1981).

Canlı hücrelerde hidrojen peroksiti oksijen ve suya ayırmasını sağlayan katalaz hücreleri reaktif oksijen ajanlarının oksidatif zararlarından korumaktadır (Chelikani ve ark., 2004). En yüksek ‘turnover’/parçalanıp yeniden yapıma sayısına sahip olan bu enzim 1 saniye içerisinde milyonlarca molekül hidrojen peroksit parçalayabilir (Goodsell, 2004).

Katalazın canlı hücrelerde hidrojen peroksidi parçalama reaksiyonu: $2 \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2 \text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$ şeklindedir. Hidrojen peroksit birçok normal metabolizmanın yan ürünüdür. Hidrojen peroksit oluştuğunda bunun Fenton tepkimesi ya da Haber-Weiss tepkimelerinde hidroksil radikalinin oluşumunu önlemek için suya indirgenmesi zorunludur. Bu nedenle katalaz, hidrojen peroksidin oksijen ve suya ayrılmasında sıkça kullanılır (Gaetani ve ark., 1996). Katalaz enzimi kodlayan geni alınmış bir fare fenotipik olarak normal bulunmuş ve bu enzimin yokluğunun belirli şartlar altında hayvanlar tarafından tolere edilebileceği düşünülmüştür (Ho ve ark., 2004). Buna rağmen, Katalaz enzimi eksikliğinin tip 2 diyabete yol açtığı da düşünülmektedir (László ve ark., 2001; László, 2008). Bazı insanlarda ise çok az miktarda katalaz bulunmasına rağmen bu insanların çok azı hastalık belirtileri gösterir (Aebi, 1984). Katalaz vücutta etanol metabolizmasında da rol oynar, alkol alımından sonra alkolün küçük bir kısmı hücrelerde etanole yıkılır.

2.3. Ülseratif kolit

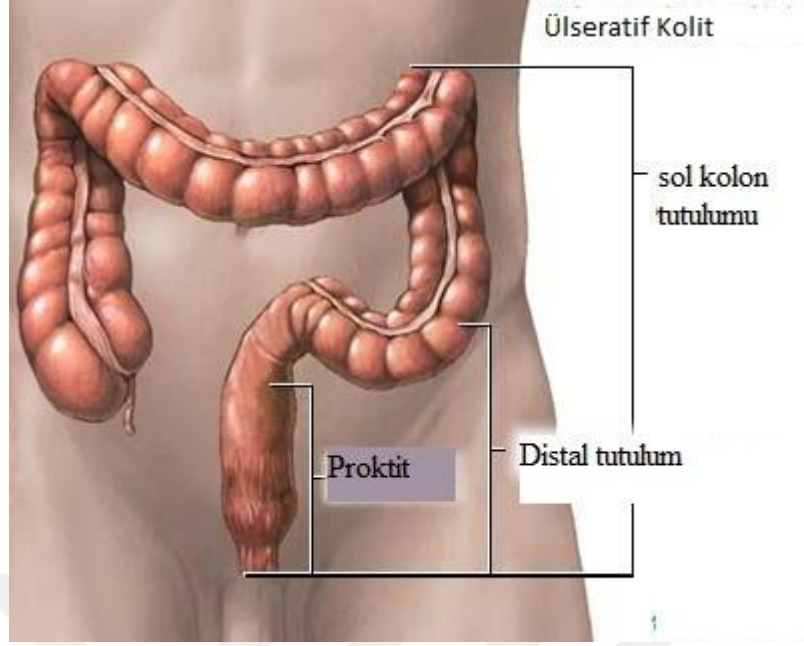
ÜK, kolon mukozasının ve submukozasının yüzeyel bölümünde başlayarak daha derin kısımlara ulaşan ve rektumdan proksimale doğru yayılım gösteren kronik, inflamatuvar bir hastalıktır (Sayek, 2004). ÜK her yaş grubunu etkileyebilir, ancak hastalığın piki 15-25 yaş arası ve 55-65 yaş arasındadır ve görülme sıklığı cinsiyet farkı göstermez (Schwartz, 1999).

Ülseratif kolit risk faktörlerinden biri aile öyküsünün olmasıdır. Ülseratif kolit için doğrudan bilinen bir neden yoktur ve genetik yatkınlık sonucunda geliştiği düşünülmektedir (Sayek, 2004).

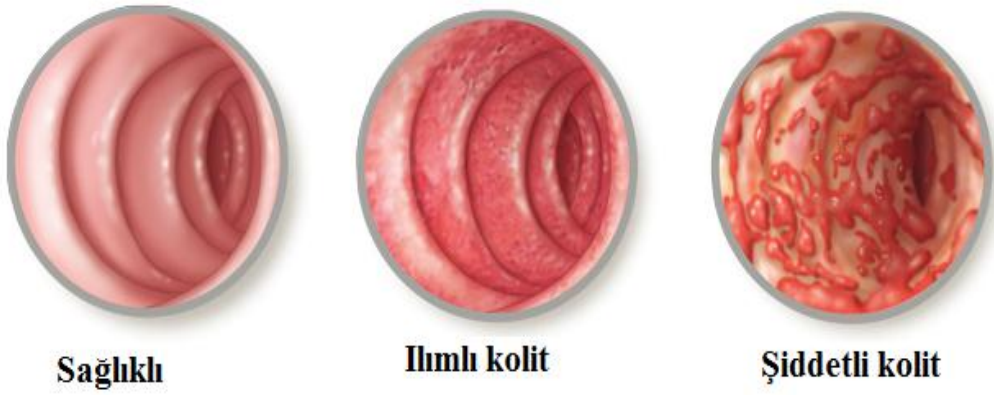
2.3.1. Ülseratif Kolitin Anatomik Dağılımı

ÜK'te hedef organ kolondur. Hastalık her zaman rektumdan başlayarak kolon boyunca, proksimale doğru farklı uzunluklarda yayılım gösterir. ÜK'te tutulan bölgelerdeki tüm dokular hasarlı olur, yani sağlam doku bulunmaz (Şekil 2).

Sadece rektum tutulmuşsa ülseratif proktit adını alır, ÜK'li olguların % 20-50'sini oluşturur. Sadece rektum ve rektum+sigmoid tutulumu distal tutulum (%40-50 olgu); rektum, sigmoid ve inen kolon tutulumu sol kolon tutulumu (% 40 olgu), transvers kolon da tutulursa yaygın tutulumlu ÜK, çekuma dek tüm kolon tutulursa pankolit (% 10-20, çocuklarda tanıda % 70'e dek bildiriliyor) adını alır. Çocuklarda kliniğin daha ciddi seyredebileceği, proktosigmoidit olarak başlayan olguların 3 yaşına dek % 25, tüm takip boyunca % 29-70 oranında proksimale yayılabileceği bildirilmektedir (Tözün, Atuğ, 2004; Hamilton ve Morson, 1995; Stenson, 1995) (Şekil 1).



Şekil 1. Ülseratif kolit semptomları, <http://www.journey-with-crohns-disease.com/ulcerative-colitis-symptoms.html>.



Şekil 2. Ülseratif kolit, <http://www.healthplexus.net/ulcerative-colitis/patient-ed-about>.

2.3.2. Ülseratif Kolit Nedenleri

Genetik faktörler

Bazı klinik çalışmalar genetik faktörlerin İBH gelişme riskini arttırdığını göstermektedir. İBH için en önemli risk faktörü pozitif aile hikayesidir. İBH'li hastaların %15'inin birinci derece akrabaları da etkilenmiştir ve birinci derece akrabaların İBH gelişme riski 4-20 kat daha fazladır. Tek yumurta ikizlerinin uyum oranı % 10 ve çift yumurta ikiz uyumluluk oranları % 3 tür. Irklar arasında insidans farkı gözlenmiştir ve birden fazla polimorfizm bölgesinin bu hastalıkla ilişkili olduğu saptanmıştır.

Çevresel Faktörler

Sigara

Sigara içenlerde ÜK görülme sıklığının içmeyenlere göre daha az olduğu bildirilmektedir. Sigarayı bırakanlarda ise ÜK alevlenebilir. İçilen sigara sayısının artışı ile orantılı olarak ÜK gelişme riski azalır. ÜK'li hastaların günde 40 mg nikotin sakızı çiğnemelerinin hastalığın remisyona girmesine yardımcı olduğu saptanmıştır. Nikotinin, IL-10 üretimini engelleyerek Th2 fonksiyonları üzerine inhibitör etki gösterdiği kabul edilmektedir. Sigara içiminin hücrel ve humoral immün sistemi etkilediği ve kolondaki müküs salgısını arttırdığı gösterilmiştir (Odes r ve ark., 2001).

Apendektomi

Apendektominin ÜK gelişiminde koruyucu bir faktör olduğu düşünülmektedir. Ancak mekanizması bilinmemektedir. Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre 20 yaşın altında yapılan apendektomi ülseratif kolit gelişme riskini azaltmaktadır (Atuğ ve ark., 2008).

Oral Kontraseptivler

ÜK'de oral kontraseptif kullanımının etkisi tartışmalı olmakla birlikte hastalığın aktivasyonunu tetikleyebileceği düşünülmektedir (Godet ve ark., 1995).

Diyet

-Rafine şeker

Rafine karbonhidratlar vücuda alındığında çok çabuk şekere dönüşürler ve barsak iltihabını artırırılar. Örneğin beyaz un, mısır, pirinç gibi gluten içeren gıdaların rejimden çıkarılması barsaktaki faydalı bakterileri artırarak koliti önler. Yüksek miktarda şeker (toz şeker, küp şeker, lokum, bal, reçel) ve beyaz undan yapılmış mamuller (ekmek, yufka, mantı, börek, açma, poğaç) koliti arttırır. Meyve şekeri (früktoz) ise dokunmaz (Martini ve Brandes, 1976; Reif ve ark., 1997).

-Yağ asitleri

Ayçiçek, mısırözü gibi yağlar omega 6 yağ gurubundan olup, iltahabı artırmada rol oynarlar (Shoda ve ark., 1996). Buna karşı balık, keten tohumu, semizotu, fındık gibi bitkilerdeki yağlar omega 3 yağ grubundan olup iltihabı önleyecek rol oynarlar (Meister ve Ghosh, 2005). Bu nedenle omega 6 yağları azaltıp omega 3 yağları artırmamız kolite karşı etkili olur.

-Lifli Gıdalar

Lifli beslenmenin ÜK'te tedavi edici olduğu gösterilmiştir. Bu grupta bulunan hint karnıyarığı (Plantago ovata) adlı bitkinin tohumu hem liften zengindir hem de butirik asit adlı kısa zincirli yağ asiti içerir (Fernández-Bañares ve ark., 1999).Yine zerdeçal (turmeric) içindeki curcumin adlı maddenin inflamatuvar barsak hastalıklarını iyileştirdiği kanıtlanmıştır (Taylor ve Leonard, 2011; Kumar ve ark., 2012; Baliga ve ark., 2012).

Dört hafta süren iki çalışmada, diyetle çimlenmiş arpa alınmasının, ÜK'ti iyileştirdiği görülmüş, bunu da faydalı bakterileri arttırdığı bilinen butirik asiti üreterek yaptığı sonucuna varılmıştır (Person ve ark., 1992; Reif ve ark., 1997).

-Kahve ve Alkol

Kahve ve Alkol hastalığın alevlenmesine yol açabilirler (Boyko ve ark., 1989; Nakamura ve ark., 1994; Swanson ve ark., 2010; Swanson ve ark., 2011; Brown ve ark., 2011).

-Fast Food tipi hazır beslenme

Fast Food tipi hazır beslenme hastalığın alevlenmesine yol açabilir (Reif ve ark., 1997; Sakamoto ve ark., 2005).

Anne sütü ile Beslenme

Doğumdan hemen sonra barsak florasında E. coli ve Streptokoklar baskındır. Bebek anne sütü aldıça E. coli, Streptokoklar ve Clostridia'lar azalırken, Bifidobakteriler artmaya başlar. Anne sütünden kesildikten sonra erişkin florası yönünde değişiklikler olmaya başlar ve ikinci yılın sonuna doğru erişkin florasının benzeri bir flora oluşur (Coşkun T, 2006).

Yaşamın ilk haftalarında anne sütü ile beslenen bebeklerin barsak florasında Bifidobakteriler baskın iken mama ile beslenen bebeklerin barsaklarında Enterobakter türleri baskındır. Altı ay dolayında mama ile beslenen bebeklerin florasında Bifidobakteriler yer almakta ise de anne sütü alanlarınkinden daha azdır ve flora dağılımı oldukça karmaşıktır. Bir yaşında anne sütü ve mama ile beslenen çocukların barsak floraları birbirine benzer ve erişkin florasına yakındır (Thompson ve ark., 2000; Coşkun, 2006).

Mevsimsel Değişiklikler

ÜK başlangıç ve relapslarının yıl içindeki dağılımına ilişkin sonuçları çelişkili olan bir çok çalışma bildirilmiştir. Çalışmaların bazılarında sonbahar ve kış aylarında ülseratif kolit relapslarının daha sık olduğu, yaz aylarında ise en düşük düzeye indiği saptanmıştır (Tezel ve ark., 1997).

Stres

Bazı çalışmalarda stresin lokal ve sistemik immun cevap üzerinden inflamasyonu etkileyebileceği gösterilmiştir (Mayer E, 2000). Remisyondaki inflamatuvar bağırsak hastalığında depresyon skorunun artışı hastalığın aktivasyonunda önemli bir risktir (Mittermaier ve ark., 2004) ve negatif emosyonel olaylar ÜK'i aktive edebilir (Bitton ve ark., 2003; Mawdsley ve Rampton, 2005).

Barsak Geçirgenliği

Defektlerden biri ve belki de en önemlisi barsak epitel geçirgenliğinin artmasıdır. Normalde bu bariyeri geçemeyen antijenler ve proinflamatuvar moleküller barsak epitelini geçerler (Munkholm ve ark., 1994; Büning ve ark., 2012).

Otoimmün Hastalıklar

İmmün sistemde defect, İmmün tolerans bozukluğu, mukozal immün sistemin aktivasyonu, proinflamatuvar sitokin salınımının artması ÜK sebeplerindedir ve ÜK bir otoimmün hastalık olarak tedavi edilir. Tedavi anti-inflamatuvar ilaçlarla, immunosupresyon ile ve immün cevabın özgün bileşenlerini hedefleyerek sağlanır.

2.3.3. Klinik Belirtiler

Klinik semptomlar, hastalığın şiddeti ve yaygınlık derecesi ile orantılıdır. Hastalık, olguların %68'inde hafif, %26'sında orta şiddette ve %6'sında şiddetli seyredir. Kanlı ve mukuslu diyare, abdominal ağrı, sıklıkla sol alt karında hassasiyet sık rastlanan belirtilerdir (Travis S, 2004). Bunlara ilaveten anemi, ateş, kilo kaybı, taşikardi, artrit, eritema nodosum, göz bulguları (üveit) gibi sekonder semptomlar da eşlik etmektedir (Hanauer S, 1996).

2.3.4. Laboratuvar Bulguları

Fe eksikliği anemisi, ağır olgularda lökositoz, sola kayma ve trombositoz bulunur. eritrosit sedimentasyon hızı ağır olgularda yükselir, C-reaktif protein (CRP) seviyeleri artar. Trombosit sayısı yükselir. albumin seviyesi düşer (pankolitte). Ağır olgularda hipokalemi gelişir. Sklerozan kolonjit gelişmiş ise: alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transpeptidaz (GGT) ve bilirubinlerde artış bulunur (Ezel ve ark., 1997; Yazici ve ark., 2005).

2.3.5. Komplikasyonlar

ÜK'e özgü komplikasyonlar barsağa ait ve barsak dışı olarak iki bölümde incelenir. Barsağa ait komplikasyonlar kanama, darlık, delinme, toksik megakolon ve kolonun dilatasyonudur. Barsak dışı komplikasyonlar ise eklemlerde (periferar artrit, ankilozan spondilit), deride (eritema nodosum, piyoderma gangrenosum), ağızda (aft

ülserleri), gözlerde (uveit, konjonktivit) ve hematolojik sistemde (anemi, lökositoz, trombositoz) ortaya çıkar. Ayrıca, ince barsak patolojisine bağlı olarak malabsorbsiyon, safra ve böbrek taşları görülebilir. Primer sklerozan kolanjit, osteoporoz, amiloidoz ve peptik ülser ÜK'e eşlik edebilir (Aksoy ve ark., 1992; Devecioğlu ve ark., 1996; Hawsk J, 1997; Şelimen D, 1998; Jewell D, 2002; Mercan S, 2002; Bliss ve Sawchuk, 2004).

2.3.6. Kolorektal Kanser

Etiyolojileri tam olarak bilinmeyen iltihabi barsak hastalıklarında özellikle ÜK'lerde, kolorektal kanser riski hastalığın yaşı ile paralel olarak artış gösterir. İlk 10 yılda % 3-5, ikinci 10 yılda % 20'ye kadar yükselen malign dejenerasyon söz konusu olmaktadır (Malazgirt, 1996; Topuz ve ark., 1998). ÜK'li hastalarda kolon kanseri riski yaygın ve total kolitli hastalarda en yüksektir. Özellikle 10 yılı aşkın hastalığı olanlarda belirgindir. Erken yaşta başlayıp kronik seyir gösterenlerde, risk daha yüksek olabilir, fakat bu tüm çalışmalarda bağımsız bir risk faktörü olarak belirlenmemiştir. Proktitli hastalarda kanser riski artmaz, sol yan hastalığı olanlarda risk minimal artmıştır, fakat çalışmalar arasında çelişkiler vardır. Yaygın hastalığı olanlarda, çalışmalar arasında büyük çapta metodolojik probleme bağlı olarak önemli farklar izlenmektedir (Kornbluth ve Sachar, 2004).

2.3.7. Alternatif Teori

Sülfat ve sülfür içeren gıdalarla beslenmenin ÜK'i aktive edebileceği düşünülmektedir (Russel ve ark., 1998; Tilg ve Kaser, 2004). Sülfat indirgeyen bakterilerin seviyeleri ÜK olan kişilerde daha yüksek olma eğilimindedir. Bu durum barsakta hidrojen sülfür seviyelerinin yüksek olabileceği anlamına gelebilir. Alternatif bir teori olarak hastalığın belirtileri hidrojen sülfitin bağırsak astar hücreleri üzerinde toksik etkileri neden olabileceğini düşündürmektedir (Roediger ve ark., 1997).

2.3.8. Genetik Çalışmalar

ÜK'te genetik yatkınlık sonucu gelişen immün düzensizlik ve enterik floranın katılımının majör olarak patogenezi başlattığı düşünülmektedir (Tanju B, 2003).

Genetik faktörler, İBH gelişimi için birinci derecede önemli olsa da hastalığın oluşumu için genler tek başına yeterli değildir, kompleks çevresel faktörler hastalık oluşumunda önem taşır (Tanju B, 2003).

Hayashi ve arkadaşlarının (2012) yaptığı bir çalışmada, immünolojik ve / veya inflamatuvar süreçlere katılan transkripsiyon faktörü NF-kB1 (Nuclear Factor kappa B1) geninin -449 C>G polimorfizmi ile ÜK arasında anlamlı bir ilişkisi olduğu bulunmuştur (P=0.0074).

'Macrophage migration inhibitory factor' (MIF) bir pro-inflamatuvar sitokindir ve MIF glukokortikoidlerin anti-inflamatuvar etkilerinin bastırılması yoluyla konak savunmasında makrofaj fonksiyonunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (Flaster ve ark., 2007; Takahashi ve ark., 2009; Al-Abed ve ark., 2011). Hiroaki ve arkadaşlarının (2004) yaptığı başka bir çalışmada MIF geninin 173 G>C polimorfizminin ÜK ile anlamlı ilişkisi olduğu saptanmıştır (P=0.019).

Sikander ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada sistemik sempatik aktivitenin düzenlenmesinde merkezi bir rol oynayan ADRA2A (alpha 2A adrenergic receptor) geninin A-1291 C > G polimorfizminin ÜK ile anlamlı ilişkisi saptanmıştır (P<0.05) Matthias ve arkadaşlarının (2003) yaptığı başka bir çalışmada ise çoklu-ilaç direnç proteini olarak bilinen C3435T MDR1 (human multidrug resistance) geninin C3435T polimorfizminin ÜK ile anlamlı ilişkisi olduğu bulunmuştur. (P=0.049).

Chen ve ark. (2010) yaptığı bir çalışmada T hücrelerinin yüzeyinde bulunan ve T hücrelerinin aktivitesini azaltarak bağışıklık sistemini yavaşlatan CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) geninin 1661 A>G polimorfizminin ÜK ile anlamlı bir ilişkisi olduğu bulunmuştur. Ayrıca Chen ve ark. 2008 yaptığı başka bir çalışmada ise, MTR geni A2756G ve MTHFR geni C677T polimorfizmlerinin ÜK ile ilişkili oldukları saptanmıştır(P = 0.0137 P = 0.0048). Metionin sentaz ve Metilen tetra hidro folat redüktaz, sistein metabolizmasının bir yan ürünü olan homosistein metabolizmasında önemli rol oynayan enzimlerdir. Yüksek homosistein seviyeleri, miyokardiyal enfarktüs riskinde artış ile ilişkilendirilir.

HNF4a and CDH1 epitelyal bariyer işlevinde önemli bir rol oynar. Sommeren ve arkadaşlarının (2011) yaptıkları bir çalışmada HNF4a için rs6017342 polimorfizmi

ve CDH1 için rs1728785 polimorfizmi ile ÜK arasında anlamlı ilişkisi bulunmuştur (P = 0.02). Vietri ve arkadaşlarının (2009) yaptıkları bir çalışmada ise ÜK ile mismatch (yanlış eşleşmiş bazların onarımı) onarım kompleksinin önemli bir faktörü olan Hm1h1'in I219V polimorfizminin anlamlı ilişkisi saptanmıştır (P<0.05). Seo ve arkadaşlarının (2012) yaptığı çalışmada embriyonik ektoderm gelişme proteini olan EED nin g.-1850G/C polimorfizmi ve Diaz-Gallo ve arkadaşlarının (2011) yaptığı çalışmada ise insanda otoimmün hastalıklar için önemli bir risk faktörü olan PTPN22 geni (protein tyrosine phosphatase nonreceptor 22) R263Q (rs33996649) R620W (rs2476601) polimorfizmlerinin ÜK'ile anlamlı ilişkisi saptanmıştır (sırasıyla P = 0.018, P = 0.026).

CD14 (cluster of differentiation 14) geni tarafından kodlanan protein, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin bir bileşenidir. TLR2 (Toll-like receptor-2) ise CD14 benzeri bir reseptördür ve MD-2 ile birlikte bakteriyel lipopolisakkarid (LPS) 'nin tespiti için bir ko-reseptör gibi davranır. Wang ve ark. (2007), yaptıkları bir çalışmada ÜK hastalarında CD14 geninin C-260T polimorfizmi ile TLR2 geninin -196 ile -174 arası delesyonu incelemişler ve her iki bölgenin ÜK'ile anlamlı ilişkisi saptamışlardır (sırasıyla P = 0.0005, P = 0.002).

Wang ve arkadaşları tarafından, STAT3 geninde iki polimorfimin ülseratif kolit ile ilişkisi Çin Han popülasyonunda 56 ÜK hastası ve 274 kontrol ile çalışılmıştır. Dominant model varsayımıyla, rs2293152-G mutant allelinin ÜK riskini 2.76 oranında arttırdığı bulunmuştur. STAT3 (the signal transducer and activator of transcription 3) immün sistem ve hemopoyez gelişiminde önemli rol oynayan yedi üyeli (STAT 1, 2, 3, 4, 5a, 5b, ve 6) bir protein ailesine mensuptur. STAT3 bir çok sitokinin sinyal aktarım yoluyla ilişkilendirilmiştir (Wang ve ark. 2014; Takeda ve ark., 1999; Akira, 2000; Laouar ve ark., 2003; Murray, 2007; Stumhofer ve ark., 2007; O'Shea ve Murray, 2008).

Kafshboran ve ark. (2014), İran Azeri Türklerinden 109 IBD hastası (89 ÜK'li hasta ve 16 Crohn hastalığı hastası, CD) ve 100 sağlıklı kontrolde TNF- α -857 polimorfizmine bakmışlar ve TNF- α -857 polimorfizminin CD gelişiminde rol oynayabileceğini sonucuna varmışlardır. TNF- α (tumor necrosis factor alpha) IBD hastalığının başlama ve ilerlemesinde anahtar rol oynayan bir sitokindir. Gerçekten de

IBD hastalarının barsak dokularında ve periferik fagositlerinde TNF- α miktarında artış görülmüştür (Zipperlen ve ark., 2005). IBD hastalarının serumlarında TNF- α seviyeleri yüksek olup TNF- α ifadesinde de artış vardır (Plevy ve ark., 1997).

Xue ve ark. (2013), tarafından yapılan bir meta analize göre, Avrupalılarda vitamin D reseptör (VDR) geni TaqI tt genotipi CD riskini önemli derecede artırmakta; Apal “a” alleli taşıyıcılığı ise riski önemli derecede azaltmaktadır. Asyalılarda VDR Fok I polimorfizmi ÜK için yatkınlık sağlamaktadır. TaqI tt genotipi erkekler için hem ÜK hem de CD’ye karşı yatkınlıkla ilişkilendirilmiştir. Vitamin D immün yanıtın düzenlenmesinde rol oynar (Hewison M, 2011) Lenfosit proliferasyonunu ve immünoglobulin sentezini baskıladığı gösterilmiştir. Ek olarak, proinflamatuvar transkripsiyon faktörü nükleer faktör kapa B (NF-kB) ve IL-2, IL-12, ve IFN-g (Interferon gamma) gibi çeşitli sitokinlerin sentezini inhibe eder (Kamen ve Tangpricha, 2010; Sun J, 2010). Vitamin D, immün yanıtın çeşitli prosesleri ile etkileşerek IBD’nin patogeneğinde rol oynayabilir.

He ve ark., 2014, immünohistokimyasal boyama ile 30 ÜK ve 30 normal kolon materyalinde TF (Tissue Factor) ve TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor) ifadesine bakmışlar ve TF ve TFPI pozitifliğinin ÜK örneklerinde önemli olarak arttığını göstermişlerdir. Son yıllarda, hiperkoagülasyon durumu ile ÜK ilişkisini gösteren bir çok çalışma yürütülmüştür. ÜK patogeneğinde mikrotrombus oluşumu önemli mekanizmalardan biridir ve süregiden hiperkoagülasyon durumu enflamasyonun gelişim ve ilerlemesine katkı yapabilir ve ÜK progresyonuyla ilişkili olabilir (Jiang ve ark., 2007). Son çalışmalar TF ve TFPI ile enflamasyon arasında bir korelasyon olduğunu göstermiştir (Chen ve ark., 2001).

Tahara ve ark. (2014), 150 ÜK hastası ve 372 sağlıklı kontrolde RANTES geni promotor bölgesinde -28 C/G polimorfizmini incelemişler ve GG genotipinin ÜK’li bayanlarda önemli derecede yüksek (OR=3.95, 95% CI=1.22-12.82, P=0.03) olduğunu bulmuşlardır. RANTES (regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted) kemokin ailesinin bir üyesi olup, T lenfosit ve monositler için çok güçlü bir kemotaktik ajandır. Fibroblastlar, T hücreleri, monositler, endotelial hücreler ve bazı epitelium hücrelerinin aktivasyonu sonrası RANTES ifadesinde artış olmaktadır. IBD hastalarının intestinal mukozalarında pro-inflamatuvar sitokinlerin, özellikle de

interlökin -1 (IL-1), IL-6, tümör nekroz faktör - α (TNF- α), kemokinler [IL-8, epitelyum-kökenli nötrofil aktive edici peptid 78 (ENA-78), monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ve RANTES'in ifadelerinin belirgin bir şekilde arttığı bilinmektedir (Tahara ve ark., 2014). Önceki çalışmalar da ÜK'li hastaların kolonik mukozalarında RANTES ifadesinin arttığını göstermiştir (McCormack ve ark., 2001; Ansari ve ark., 2006).

Nalleweg ve ark. (2013), ÜK hastalarından alınan enflamatuvarlı örneklerde IL-9 mRNA ifadesinin kontrollere göre arttığını göstermişlerdir. IL-9'un T hücre hatları ve mast hücreler için çok güçlü bir büyüme faktörü olduğu; alerji ve astımda önemli rol oynadığı tanımlanmış durumdadır (Wilhelm ve ark., 2011; 2012).

Tahara ve ark. (2014) 121 Japon ÜK hastası ve 500 sağlıklı kontrolle yaptıkları bir çalışmada HSP70-2 geninin 1267. pozisyonunda A>G transisyonu sonucu oluşan ve mRNA düzeyini etkileyen PstI restriksiyon enzimi tanıma bölgesini araştırmışlar ve steroid-bağımlı ve refraktor ÜK riski düşüklüğü ile BB genotipi arasında sırasıyla P=0.02 ve P=0.01 olasılıklarında ilişki bulmuşlardır. Isı-şoku proteinleri özellikle de HSP70 ailesi moleküler şaperonlar olarak hücre içi trafik ve proteinlerin konformasyonunda ve bu yolla da immün sistemin düzenlenmesinde (regülasyonunda) önemli rol oynarlar (Young, 1990). HSP70-1 ve -2 genleri uyarılabilen ve HSP70 adıyla bilinen bir proteini kodlar. Wischmeyer ve ark. (1997) uyarılabilen HSP70'in barsak hücrelerinde koruyucu bir rol oynadığını bildirmişlerdir. Aynı protein CD hastalarının enflamatuvarlı kolon mukozalarında görülmüş (Stulík ve ark., 1997) ve bu nedenle de HSP70 ailesi genleri CD hastalığı için aday genler olarak tanımlanmıştır.

Normal fizyolojik koşullarda safra asitleri barsak ile karaciğer arasında her gün birkaç kez devrederler. Safra asitlerinin terminal ileumda enterositler tarafından emilmeleri esas olarak apikal sodyum-bağımlı safra asit transpoter (ASBT; SLC10A2) tarafından yürütülür. Enterositlerin, safra asitler ve ksenobiyotikleri metabolize eden, CYP3A4 gibi sitokrom p450 ve SULT2A1 gibi sülfatlayıcı enzimlerden oluşan detoksifikasyon sistemleri vardır. Bu sistemler sayesinde safra asitlerinin enterositlerde tehlikeli konsantrasyonlara ulaşması önlenir (Langmann et al., 2004). ASBT geninin her iki kopyasının da mutasyona uğraması diyare, steator ve hipokolesteroleminin eşlik ettiği safra asitlerince uyarılan konjenital malabsorpsiyona yol açar (Oelkers et al., 1997). Bu nedenlerle, Jahnel ve ark. (2014), 21 CD hastası, 14 ÜK hastası ve 9 sağlıklı

kontrolden alınan biyopsi materyalinde ileal/kolonik safra asiti transport ve detoksifikasyon sistemlerini araştırmışlardır. Araştırma sonuçları, ÜK pankolitisin barsak safra asitleri transporter ifadesinde (ekpresyonunda) geniş: CD iletisinin ise seçici değişikliklere yol açtığını göstermiştir.

CYP2D6 (debrisoquine hydroxylase) izoenzimi zamanımızda kullanılan ilaçların yaklaşık %30'unun oksidasyonunu yürütür (Rychlik-Sych ve Skrećkiewicz, 2008; Mann ve ark., 2012; Teh ve Bertilsson, 2012). İlaç metabolizma hızına göre de insanlar yavaş ve hızlı metabolize ediciler olarak iki gruba ayrılırlar (Gardiner ve Begg, 2006; Cavallari ve ark., 2011). N-asetil transferaz 2 (NAT2) faz II biyotransformasyon enzimi olup aromatik aminler, hidrazin, sülfanomidler ve alifatik aminler gibi ksenobiyotikleri detoksifiye eder (Hein ve ark., 2000; Kłodowska-Duda ve ark., 2005). Asetilasyon hızına göre de insanlar yavaş asetilleyci ve hızlı asetilleyciler olarak iki gruba ayrılırlar (Hein ve ark., 2000; Kłodowska-Duda ve ark., 2005; Chen ve ark., 2007). Ksenobiyotiklerin biyotransformasyonu ile ilgili polimorfizm sadece farmakoterapinin güvenilirliği ve etkinliği açısından değil aynı zamanda bazı hastalıklara yatkınlık açısından da klinik öneme sahiptir. Bu nedenle, Dudarewicz ve ark. (2014), CYP2D6 ve NAT2 genetik polimorfizmleri ile orta Polonya'da ÜK ve CD de dahil olmak üzere IBD sıklığı ilişkisini araştırmışlardır. Bulgular, CYP2D6 geni polimorfizminin IBD sıklığını etkilemediğini; fakat, yavaş asetillemeye yol açan NAT2*7 alleli taşıyıcılığının ÜK ve CD de dahil olmak üzere IBD'ye yatkınlığa yol açtığını göstermiştir.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

3.1.1. Çalışma ve Kontrol Kümelerinin Oluşturulması, Kan Örneklerinin ve Demografik Verilerin Toplanması

Bu çalışmaya katılan bireyler, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Gastroenteroloji Bilim Dalı 'na başvuran ve ÜK tanısı konulan bireylerdir. Bu çalışmaya hasta kümesinde 80 birey, kontrol kümesinde ise 90 birey dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol kümelerindeki tüm bireyler Karadeniz bölgesinde yaşamaktadırlar. Kontrol kümesi ile hasta çalışma kümesi birbirine benzer demografik özellikleri olan bireylerden oluşturulmuştur.

ÜK tanısı karakteristik hikaye, klinik, endoskopide tipik mukozal görünüm ve bunun kolonik biopside histopatolojik olarak doğrulanması ile konulur.

Çalışmayı oluşturulan hasta ve kontrol kümelerine katılan tüm bireyler tarafından, çalışmanın içeriği ve yöntemi bakımından hem sözlü hemde yazılı olarak bilgilendirildikten sonra, kendileri yada yasal vasileri tarafından Ek-A'da yer alan "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" imzalatırıldı. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu imzalanması ile birlikte, bireylerle ilgili çalışmada veri olarak kullanılacak Ek-B'de yer alan "Hasta Bilgi Formu" içinde yazılı olan bilgiler alındı. Hasta Bilgi Formu ile birlikte bireylerin 2 ml venöz kanları EDTA'lı tüplere alındı ve DNA izolasyonu 24 saat içinde yapıldı.

3.1.2. Kullanılan Cihazlar ve Mazemeler

Bu çalışmada kullanılan cihazlar ile sarf malzemelerin listesi aşağıda sunulmuştur. Bu cihaz ve teknik malzemeler, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Moleküler Genetik Laboratuvarına aittir.

- Termal döngü cihazı (Techne, İngiltere)
- Yatay elektroforez cihazı (Scie-Plas, İngiltere)
- Elektroforez Güç Kaynağı (Waaltec, Tayvan)
- UV görüntüleyici (Vilber Laurmat, Fransa)

- Su Banyosu (Nüve, Türkiye)
- Hassas Terazı (Mettler AJ 100, Almanya)
- Otomatik pipet takımı (Eppendorf, Almanya; Socorex, İsviçre; Capp, Danimarka)
- Soğutmalı Santrifüj (Jouan, Fransa)
- Burgaç Karıştırıcı (Biosan, Litvanya)
- Otoklav cihazı (Nüve, Türkiye)
- Distile Su Cihazı (Nüve, Türkiye)
- Mikrosantrifüj (Hettich, Almanya)
- Vorteks (Nüve, Türkiye)
- +4⁰C soğutucu
- -20⁰C derin dondurucu
- Etüv (Dedeoğlu, Türkiye)
- Steril Eppendorf tüpler
- Steril PCR tüpleri
- Steril plastik pipet uçları
- Steril eldiven

3.1.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Bu çalışmada kullanılan kimyasal maddeler ve temin edildikleri firmalar aşağıda verilmiştir:

Etidyum bromid (EtBr) (Sigma)

-6 x Yükleme boyası (6 x Loading dye) (sigma)

-Deoksinükleosit trifosfat seti (Fermentas)

- Primerler (Alpha DNA)
- Taq DNA Polimeraz enzimi (Fermentas)
- Moleküler belirteç (marker) (Fermentas)
- Nu micropor agaroz (Prona)
- Proteinaz K (Sigma)
- Magnezyum Klorür ($MgCl_2 \cdot 6H_2O$) (Merck)
- 10x PCR tamponu
- 1xTBE

3.1.4. Kullanılan Kitler

- GF1 DNA izolasyon kiti

3.2. Metot

3.2.1. Kullanılan Stok Solüsyonların Hazırlanması

5xTBE: 54 gr Tris, 27.5 gr Borik asit ve 20 ml EDTA 0.5M pH:8.0 karıştırılıp bidistile su ile 1000 ml'ye tamamlanır. Oda ısısında saklanır.

1xTBE: 100 ml 5xTBE solusyonu üzerine 400 ml bidistile su eklenir. Oda ısısında saklanır.

Ethidium bromid solüsyonu (10 mg/ml): 1 gr ethidium bromid, 10 ml distile su içinde çözünür. Işık almayan bir şişe içinde $+4^{\circ}C$ 'de saklanır. Stok solüsyondan, çalışma solüsyonu 0.5 mg/ml olacak şekilde hazırlanır.

3.2.2. DNA Eldesinde Kullanılan Yön

Onay formu imzalatılan hasta ve kontrollerden 2 ml EDTA'lı kan örneği alındı. Alınan kan örneklerinden GF1 kit yöntemi ile DNA saflaştırıldı. Periferik kandan DNA izolasyonu için Vivantis GF-1 DNA İzolasyon Kiti kullanıldı. DNA izolasyonu için çalışma ve kontrol gruplarından EDTA'lı tüplerden 200 µl periferik kan alındı. Kanlar

aşağıda belirtilen DNA izolasyon (GF-1 DNA İzolasyon Kiti) protokolü uygulanarak işleme alındı.

Uygulanan Protokol :

- Mikrosantrifüj tüpüne 200 µl kan ve 200 µl Blood Lysis Buffer (kan liziz tamponu) konulup vorteksle tamamen karıştırıldı.
 - Bu mikrosantrifüj tüpüne 20 µl Proteinaz K eklendi ve vorteksle karıştırıldı.
 - Tüp 65 derecede 10 dakika tutuldu.
 - Tüpe 200 µl absöü alkol konulup homojen olana kadar vorteksle karıştırıldı.
 - Tüp içeriği temiz toplama tüpü içindeki yükleme kolonuna konuldu.
 - 5.000 X g de 1 dakika süreyle santrifüj yapıldı.
 - Kolondan geçen solüsyon atıldı.
 - Kolon üzerine 500 µl Wash Buffer I (yıkama tamponu I) konuldu.
 - 5.000 X g de 1 dakika süreyle santrifüj yapıldı.
 - Kolondan geçen solüsyon atıldı.
 - Kolon üzerine Wash Buffer II (yıkama tamponu II) konuldu.
 - Maksimum hızda 3 dakika süreyle santrifüj yapıldı.
 - Kolondan geçen solüsyon atıldı.
 - Kolon temiz bir santrifüj tüpüne konuldu ve üzerine önceden ısıtılmış
- Elution
- Buffer eklendi.
 - Oda ısısında 2 dakika beklenildikten sonra, 5.000 X g de 1 dakika süreyle santrifüj yapıldı.
 - Elde edilen DNA solüsyonları eksi 20 derecede saklandı.

3.2.3. DNA Miktarının Tayini

Ependorf tüpü içine 990 µl steril su konuldu, üzerine stok DNA'dan 10 µl eklendi. İyice vortekslendi ve quartz tüpe aktarılıp UV spektrofotometrede 260 nm dalga boyunda okundu. 260 nm dalga boyunda okunan değer (OD260) ependorf tüpün içindeki DNA miktarını göstermektedir.

DNA konsantrasyonu = OD260 x Sulandırma Katsayısı (100) x 50 µg/ml
(çiftzincirli DNA'lar için standart)

3.2.4. Hasta ve Konrol Kümelerindeki Bireylerin Genotiplerinin Belirlenmesi

Katalaz Genindeki C-262T Polimorfizminde Bireylerin Genotiplerinin Belirlenmesi

Katalaz C-262T polimorfizmin genotipi allele-özü PCR yöntemi ile çalışıldı. İlgili bölge, Khodayari ve ark. (2013) tarafından yapılan çalışmada kullanılan primerler yardımıyla çoğaltıldı. Liyofilize halde gelen primerler 10 pmol konsantrasyonda olacak şekilde ddH₂O ile çözüldü (Tablo 3).

Tablo 2. Kullanılan Primerler

C allel için: 5'-GCCCTGGGTTCGGCTAT**C**-3'

T alleli için: 5'-GCCCTGGGTTCGGCTAT**T**-3'

Ters primer olarak: 5'-GGTTTGCTGTGCAGAACA**C**-3'

Tablo 3. Primerler ve özellikleri

İleri Primer ve Ters Primer	Uzunluk	GC İçeriği	Picomols (100 µl için eklenir)
5'-GCCCTGGGTTCGGCTATC-3'	18 Baz	66.67%	468µl
5'-GCCCTGGGTTCGGCTATT-3'	18 Baz	61.11%	664µl
5'-GGTTTGCTGTGCAGAACA C -3'	20 Baz	50%	607µl

Yapılan optimizasyon çalışmaları sonucunda 25 µl'lik reaksiyon karışımı içindeki girdilerin miktarları Tablo 4'de gösterildiği gibi belirlendi.

Tablo 4. CAT geni PCR'ı için her bir örnek başına oluşturulan reaksiyon karışımı

PCR bileşeni (stok)	25 µl karışımdaki miktar	Final konsantrasyon
10×Taq DNA polimeraz tamponu	2,5 µl	1×Tampon
MgCl ₂	1.5 µl	2 mM
dNTP mix	0,5 µl	200 µM
Primer forward	0,3 µl	10 pmol
Primer reverse	0,3 µl	10 pmol
Genomik DNA	5 µl	100 ng
Taq DNA polimeraz	2 µl	2 u
Steril bidistile su	12,9 µl	-
Toplam	25 µl	

Reaksiyon karışımları ve elde edilen DNA'lar, PCR tüplerine konduktan sonra, termal döngü cihazına yerleştirildi. Khodayarı ve ark., (2013) tarafından belirlenen PCR koşulları aynen uygulandı. Amplifikasyon koşulları; 95^oC'de 5 dk ilk denaturasyon, 35 döngülük: 95^oC'de 45 sn denaturasyon, 56^oC'de 45 sn hibridizasyon, 72^oC'de 45 sn uzama ve son olarak 72^oC'de 5 dk son uzama şeklinde gerçekleştirildi (Tablo 5).

Tablo 5. Kullanılan PCR Sıcaklık Protokolü

Reaksiyon Aşaması	Sıcaklık ^oC	Süre	Döngü Sayısı
Başlangıç denatürasyonu	95 ^o C	5 dk	1
Denatürasyon	95 ^o C	45sn	35
Primer bağlanması	56 ^o C	45sn	35
Zincir uzaması	72 ^o C	45sn	35
Son uzama	72 ^o C	5dk	1

3.2.5. Agaroz Jel Elektroforezinin Hazırlanması

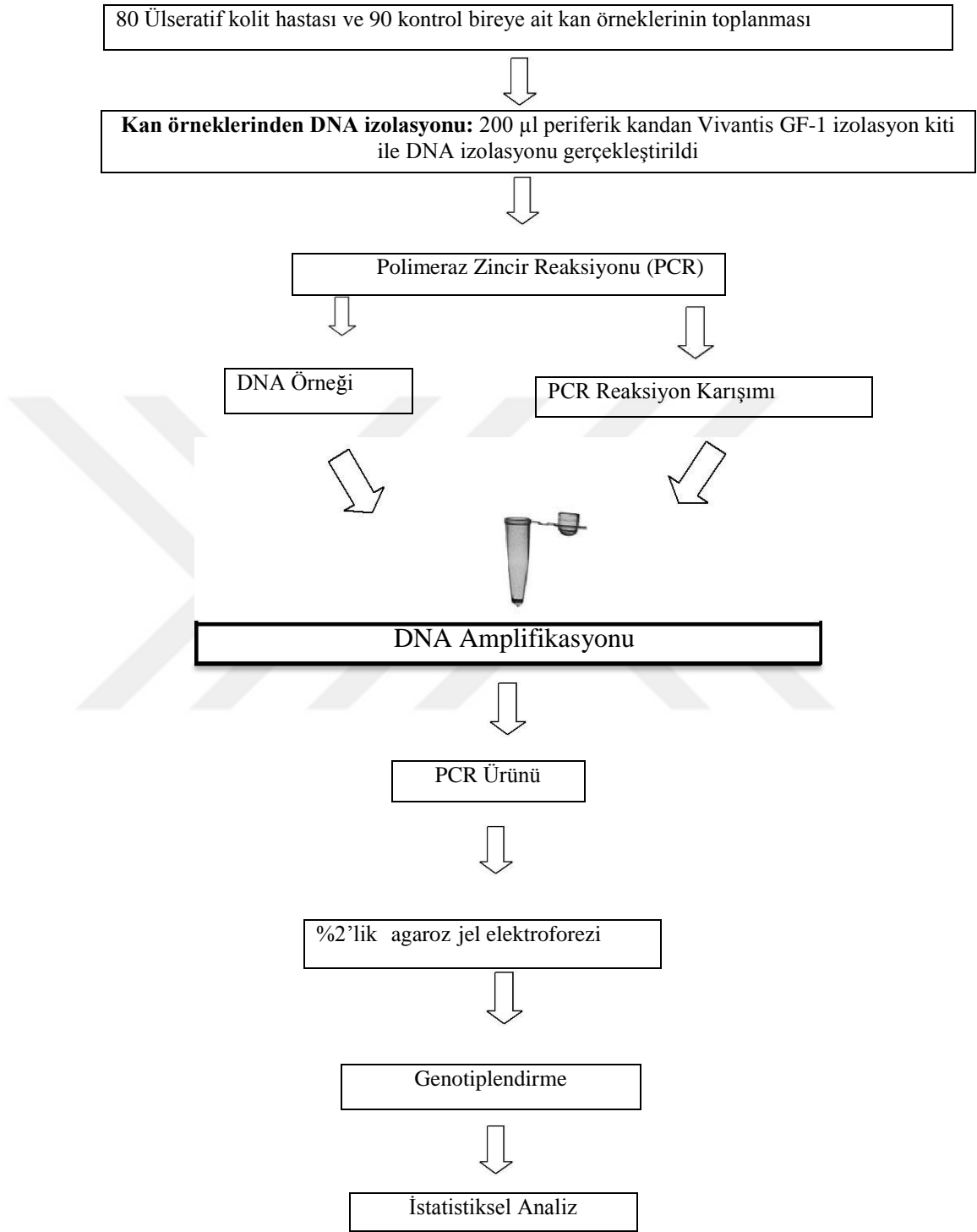
Standart %2'lik jel hazırlamak için 2.6 g standart agaroz tartıldı. Tampon sıvı olarak 1X TBE kullanıldı. 130 ml. TBE hazırlanarak tartılan 2.6 g. agaroz erlen mayer'e konuldu ve üzerine hazırlanan 130 ml. TBE konarak karıştırıldı. Erlen mayer mikrodalga fırına konarak 2 dakika kaynatıldı ve tamamen çözülmesi sağlandı. İlgili cihaza ait jel setinin küveti ve tarakları hazırlanarak, önceden su terazisi ile dengesi sağlanmış yüzeye kondu. Mikrodalga fırında kaynatılan jel, 75°C'ye kadar soğuması için beklemeye alındı. Bu sıcaklığa gelen jelin içerisine önceden hazırlanan etidyum bromit'den 130 µl eklenerek erlen mayerin sallanarak tamamen karışması sağlandı. Etidyum bromiti jel küvete dökülerek içinde oluşan hava balonlarının giderilmesi sağlandı. Oda sıcaklığında 1-2 saat bekletildikten sonra donan jelin içinden taraklar dikkatlice çıkartılarak kuyuların sağlam olup olmadığı kontrol edildi. Sağlam olan jel kullanılmaya kadar +4°C'ye kaldırıldı.

Tüm yürütme işlemlerinde tampon çözelti olarak 1x TBE kullanıldı. Yürütülecek örnek sayısı kadar 6x yükleme boyası parafilm üzerinde hazırlandı. Boya ile PCR ürünü karışımında 1 kısım boya 5 kısım PCR ürünü kullanıldı. Örnek DNA'ları yürütülmeden önce +4°C'den alınarak jel setine konan jel kuyularının içine, belirlenen miktar kadar DNA 6x boya ile karıştırılarak pipet ile konuldu. Örnekler 130 Volt'da 20-30 dakika süre ile yürütüldü. Şekil 3' de materyal ve metodun genel akış şeması gösterilmektedir.

3.2.6. İstatistiksel Analiz

Sağlıklı kontroller ve ÜK'li hastalarda genotip ve allel frekanslarının değerlendirilmesi nonparametrik Kolmogorov-Smirnow testi ile yapılmıştır ve $P < 0,05$ olan değerleri istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir. Hasta ve kontrol gurplarında TT genotipi gösteren bireylerin sayısı 5'den az olduğu için bu yöntem tercih edildi.

Şekil 3. Materyal Metodun Genel Akış Şeması



4. BULGULAR

Bu çalışmada, Katalaz C-262T gen polimorfizminin ÜK ile olan ilişkisinin araştırılması amacıyla 80 ÜK'li hasta ile kendisinde ve ailesinde ÜK ve diğer başka bir hastalık öyküsü olmayan 90 sağlıklı birey kontrol grubu olarak incelendi. Hastaların ve kontrollerin yaş aralığı 17-75 yaş arasındadır ve cinsiyet farkı gözlemlenmemiştir.

ÜK'li 80 hastadan 29'ü (%36.25) kadın, 51'si (%63.75) erkektir. Hasta grubunun yaş aralığı ise 18 ile 73 arasında değişmektedir. Hasta grubunun genel yaş ortalaması 42.58, Erkek hastaların yaş ortalaması 44.20 ve kadın hasta grubunun yaş ortalaması 40.88'dir. Ailesinde inflamatuvar bağırsak hastalığı öyküsü olanlar ise 12 (%15) olarak tespit edilmiştir.

4.1. Ülseratif kolit Hastalarının Yaş Gruplarına Göre Genotip Dağılımları

ÜK hastaları 17-29, 30-49, 50-75 yaş aralığına göre sınıflandırılmıştır 17-29 ve 30-49 yaş gruplarının dağılımı (P = 0.996ns); 30-49 ve 50-75 yaş gruplarının dağılımı ise (P = 0.518ns) (Tablo 6).

Tablo 6. Ülseratif kolit hastalarının yaş gruplarına göre genotip dağılımları

Hastaların yaşı	Toplam n(%)80	CAT -262(C→T)		
		CC	CT	TT
17-29	20(%25)	12	6	0
30-49	27(%33.75)	18	6	3
50-75	33(%41.25)	37	5	2

Test Statistics ^a			Test Statistics ^a		
		VAR00001			VAR00001
Most Extreme Differences	Absolute	,333	Most Extreme Differences	Absolute	,667
	Positive	,333		Positive	,333
	Negative	,000		Negative	-,667
Kolmogorov-Smirnov Z		,408	Kolmogorov-Smirnov Z		,816
Asymp. Sig. (2-tailed)		,996	Asymp. Sig. (2-tailed)		,518

a. Grouping Variable: VAR00002

a. Grouping Variable: VAR00002

4.2. Hasta ve Kontrol Gruplarında Cinsiyete Göre CAT -262(C→T) Genotip

Dağılımı:

Ülseratif kolit hastalarının ve kontrol bireylerinin genotip dağılım sayıları cinsiyete göre Tablo 7 ve 8 de verilmiştir.

Tablo 7 . Cinsiyete göre ülseratif kolit hastalarının genotip dağılımı

Cinsiyet	Genotip			Toplam
	CC	CT	TT	
ERKEK	39	9	3	51
KADIN	19	8	2	29
Toplam	58(72.5%)	17 (21.25%)	5 (6.25%)	80

Test Statistics^a

		VAR00001
Most Extreme Differences	Absolute	,333
	Positive	,000
	Negative	-,333
Kolmogorov-Smirnov Z		,408
Asymp. Sig. (2-tailed)		,996

a. Grouping Variable: VAR00002

Tablo 8. Cinsiyete göre kontrol bireylerin genotip dağılımı

Cinsiyet	Genotip			Toplam
	CC	CT	TT	
ERKEK	25	18	2	45
KADIN	31	12	2	45
Toplam	56(%62.22)	303 (%33.3)	4 (%4.44)	90

Test Statistics^a

		VAR00001
Most Extreme Differences	Absolute	,333
	Positive	,333
	Negative	-,333
Kolmogorov-Smirnov Z		,408
Asymp. Sig. (2-tailed)		,996

a. Grouping Variable: VAR00002

Ülseratif kolit hastalarının ve kontrol bireylerinin genotip dağılımı benzerlik göstermektedir (P = 0.996ns).

4.3. Ülseratif kolitli Bireylerin ve Kontrol Bireylerinin CAT C-262T Polimorfizm Sonuçları ve Karşılaştırması

Katalaz geni C-262T polimorfizmi çalışılan 80 hastadan; 58'inin (%72.5) CC homozigot, 17'inin (%21.25) CT heterozigot ve 5'inin (% 6.25) TT homozigot; 90 kontrolden; 56'inin (%62.22) CC homozigot, 30'unun (%33.33) CT heterozigot ve 4'ünün (%4.44) TT homozigot olduğu tespit edildi (Tablo 9).

Tablo 9: Ülseratif kolitli hasta ve kontrollerde CAT-262C>T polimorfizm sonuçları

Grup	Genotip			Toplam
	CC	CT	TT	
Ülseratif kolit	58 (%72.5)	17 (%21.25)	5 (%6.25)	80
Kontrol	56(%62.22)	30 (%33.33)	4 (%4.44)	90
Toplam	114 (%67.05)	47 (%27.64)	9 (%5.29)	170

Test Statistics^a

		VAR00001
Most Extreme Differences	Absolute	,333
	Positive	,333
	Negative	-,333
Kolmogorov-Smirnov Z		,408
Asymp. Sig. (2-tailed)		,996

a. Grouping Variable: VAR00002

Hasta ve kontrollerin dağılımı benzerdir (P = 0.996 ns)

4.4. Hasta ve Kontrol Bireylerinin Genotip ve Allel Dağılımları

Hasta ve kontrol bireylerinin genotip ve allel dağılımları karşılaştırıldığında, istatistiksel açıdan benzer olduğu saptanmıştır (P = 0.996 ns). Kontrol grubunun SNP dağılımı, Hardy-Weinberg Dengesi (HWE) ile uyumlu görüldü (P = 0.007) (Tablo7).

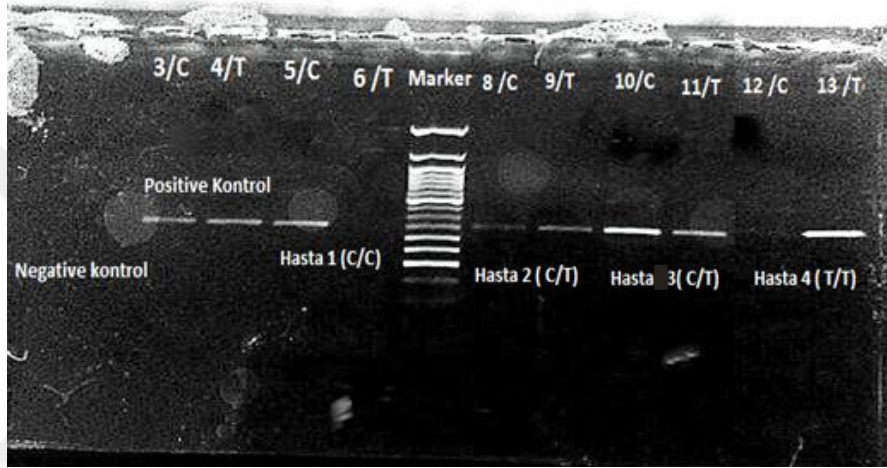
Tablo 7. Ülseratif kolit ve kontrol bireylerinin alel yüzdeleri

Alel	Ülseratif kolit (n =80)	Kontrol (n =90)	T Testi
C	133(%83.12)	142(%78.88)	x ² =7,23 p=0,007
T	27 (%16.87)	38 (%21.11)	

4.5. CAT C-262T Geni Polimorfizmiyle İlgili Klinik Bulgular

CAT polimorfizmi genotipleri 80 hasta ve 90 kontrol bireyinde tespit edilmiştir. Şekil 4’de gösterilen jel elektroforezi görüntüsünde, 4 hasta ve bir

heterozigot (C/T) birey pozitif kontrol olarak amplifiye edilmiştir. Soldan ilk iki kuyu negatif kontrol (DNA yerine su eklenmiştir), sonraki iki kuyu (3/C ve 4/T) pozitif kontrol olarak (C/T genotipi tesbit edilmiş birey) olarak kullanıldı. 5. Kuyuda bir numaralı hastanın DNAsı C alele ait primeriyle çoğaltıldı ve 6.kuyuda aynı hastanın DNAsı T alele ait primeriyle çoğaltıldı ve şekil 4’de görüldüğü gibi T alele ait 6. kuyuda çoğalma olmamıştır ve hiçbir bant gözükmiyor ve bu da hastanın C/C genotipine sahip olduğunu göstermektedir ,7. kuyuda marker kullanılmıştır (PCR ürünleri boyut olarak 340 bp’ydi). Sonraki 3 hastada sırasıyla C/T, C/T, T/T genotipleri belirlenmiştir.



Şekil 4. CAT C-262T genin PCR sonucu

5. TARTIŞMA

Son yıllarda Kanser, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, mental bozukluklar ve otoimmün hastalıklar gibi bir çok hastalıkta SNP'ler rahatsızlıkların risk tayini için belirteçler olarak kullanılmaktadır. Bu polimorfik durumlar tedavi edici ilaç seçimi ve ilaca cevapta kişiler arasındaki farklılıkları açıklamak ve kişiye özgü tedavi seçenekleri geliştirmek için de kullanılmaktadır (Brookes, 1999).

Pek çok çalışma ülseratif kolitle prostaglandinler, lökotroinler ve reaktif oksijen türevleri gibi enflamatuvar mediatörleri ilişkilendirise de hastalığın etiyojisi ve patogenezi tam olarak açıklığa kavuşmuş değildir (Khodayarı ve ark., 2013). Buna rağmen antioksidanlar ile ülseratif kolitin tedavisinde olumlu yanıtlar alındığı pek çok çalışma gösterilmiştir (Keshaverzian, 1992). Sunulan çalışmada serbest radikallere karşı detoksifikasyon görevi yapan katalaz enzimini kodlayan gendeki C-262T polimorfizminin ülseratif kolit gelişimindeki rolü araştırılmıştır. Bulgularımız kontrol grubu ile hasta grubu kıyaslandığında, TT ve CC genotip dağılımı ile T ve C allel sıklıkları arasında anlamlı bir fark bulunmadığını göstermiştir. Bu sonuçlar CAT C-262 T polimorfizmi ÜK arasında sebepsel bir ilişkinin bulunmadığını ortaya koymaktadır.

Ülseratif kolit hastalığı - gen polimorfizm ilişkisi üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Wang ve ark. (2014), Çin Han popülasyonunda STAT3 geninde iki polimorfizmin ülseratif kolit ile ilişkisi üzerine yaptıkları çalışmada dominant model varsayımıyla, rs2293152-G mutant allelinin ÜK riskini 2.76 oranında arttırdığını bildirmişlerdir. Diğer taraftan Kafshboran ve ark. (2014) İran Azeri Türklerinden 89 inflamatuvar barsak hastalıklı (IBD) hastada Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α -857) polimorfizmine bakmışlar ve TNF- α -857 polimorfizminin IBD hastalığın başlama ve gelişiminde rol oynayabileceğini sonucuna varmışlardır. Tahara ve ark. (2014), 150 ÜK hastası ve 372 sağlıklı kontrolde RANTES (regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted) geni promotor bölgesinde -28 C/G polimorfizmini incelemişler ve GG genotipinin ÜK'li bayanlarda önemli derecede yüksek (OR=3.95, 95% CI=1.22-12.82, P=0.03) olduğunu bulmuşlardır. Aynı araştırmacılar (Tahara, 2014) 121 Japon ÜK hastası ve 500 sağlıklı kontrolle yaptıkları bir başka çalışmada HSP70-2 geninin 1267. pozisyonunda A>G transisyonu sonucu oluşan ve mRNA düzeyini etkileyen PstI

restriksiyon enzimi tanıma bölgesini araştırmışlar ve steroid-bağımlı ve refraktor ÜK riski düşüklüğü ile BB genotipi arasında sırasıyla $P=0.02$ ve $P=0.01$ olasılıklarında ilişkiyi ortaya koymuşlardır. Dudarewicz ve ark. (2014) ise Polonya toplumunda CYP2D6 ve NAT2 genetik polimorfizmleri ile ÜK sıklığı ilişkisini araştırarak CYP2D6 geni polimorfizminin NAT2*7 alleli taşıyıcılığının ÜK yatkınlığa yol açtığını bildirmişlerdir. Tüm bu çalışmalar gen polimorfizmi ile ÜK hastalığının patogenezi arasında bir ilişkinin olduğunu göstermektedir.

Diğer taraftan, ülseratif kolitin etiyolojisinde de etkili olan reaktif oksijen türlerinin yıkımında rol alan enzimleri kodlayan genlerin polimorfizmleri ile çeşitli hastalıklar arasındaki ilişki topluluklar arası farklılık arz etmektedir.

Katalaz geni polimorfizmi ve ÜK oluşum riski arasındaki bağlantı tam anlamıyla aydınlatılmış değildir. Fakat pek çok hastalıkta katalaz aktivitesinin azaldığı görülmektedir. Bu durum, artmış olan reaktif oksijen bileşiklerinin enzimi inaktif hale getirmesi ve DNA hasarlarına yol açması ile ilişkilendirilmektedir (Ho ve ark.,2001; Ateş ve ark., 2004; Krzyznska ve ark.2006). Ülseratif kolit gelişiminde pek çok faktörün yanısıra oksidatif stresin de önemli olduğu düşünülmektedir. Antioksidan savunma sistemleri arasında yer alan Katalaz enzimi bu görevi GPX ile paylaşır. GPX düşük H_2O_2 konsantrasyonlarında etkili iken daha yüksek konsantrasyonlarda katalaz daha etkili olmaya başlamaktadır. Fakat oksijen radikalların aşırı artması ve vücutta prooksidan/ antioksidan dengenin proksidanlar lehine kayması durumunda gelişen oksidatif stres, çeşitli mekanizmalar ile organizmaya zarar vermektedir (Forsberg ve ark., 2000; Cooke ve ark., 2003). Katalaz geni C-262T polimorfizminin etkisiyle promotor aktivitesindeki değişikliğin altında yatan mekanizma tam olarak aydınlatılmış olmamakla birlikte veritabanı aramaları, AP-2 ve Sp-1 gibi transkripsiyon faktörleri için çeşitli varsayımsal bağlanma bölgelerinin polimorfik yerin yakınında mevcut olduğunu göstermektedir (Forsberg ve ark., 2001). Bizim çalışmada hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında T allel sıklığı benzerlik göstermektedir. Bu durum T allelinin ÜK'e yatkınlıkta risk oluşturmadığını göstermektedir. Diğer taraftan genel popülasyonda CC genotipinin daha sık olduğu görülmekle birlikte fark anlamlı değildir. Bu sonuçlar ışığında Karadeniz toplumunda CAT C-626T polimorfizmi CC genotipinin ÜK'te etkili olmadığını söyleyebiliriz. Diğer taraftan, Khodayari ve ark. (2013) C/C genotipinin

koruyucu bir rolü olduğunu bildirmişlerdir. Bazı çalışmalarda CAT C-626T polimorfizmi C/C genotipinin hastalıklarla ilişkili olarak oynadığı rol hakkında çelişkili raporlar da vardır. Örneğin, Ahn ve ark.(2006) C/C genotipinin C/T ve T/T genotiplerine göre meme kanseri riskini %17 oranında azalttığını; Choi ve arkadaşları T/T genotipinin 65 yaş altı prostat kanser tanısı riskini artırdığını rapor etmişlerdir. Diğer bazı araştırmacılar C allelinin risk alleli olduğunu rapor etmişlerdir. Örneğin, Chistiakov ve ark.(2006) ile Zotova ve ark.(2004) yaptıkları ayrı çalışmalarda T allelinin C alleleline göre diyabetik nefropati riskini düşürdüğünü bildirmişlerdir. Mak ve ark. (2006) ise T allelinin sigara içmeyenlerde astım riskini azalttığını rapor etmişlerdir. Klonlanmış genlerin hücrelere aktarılarak gen ifadesinin takip edildiği çalışmalarda da yine çelişkili sonuçlar alınmıştır. Prostat kanserli bireylerde yapılan çalışmada CAT C-262T polimorfizminde CC genotip ve C allel dağılımı daha yüksek bulunmuş ve CAT C-262T polimorfizminde T alleli, Prostat kanser'i için risk oluşturduğu, buna karşın TT genotipinin ancak ileri evrede ve metastaz için risk taşıdığını bildirmişlerdir (Tevfik, 2011). Bir başka çalışmada Forsberg ve ark.(2001) T alleli transkripsiyonunun daha yüksek oranda olduğunu rapor ederlerken, Ahn ve ark.(2006) C allelinin alyuvarlarda daha yüksek enzim aktivitesi ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır.

Çalışmamızda genel populasyonda T ve C allel yüzdesi kıyaslandığında T alleli oldukça düşük görülmüştür. Pek çok çalışma sonuçlarına göre de Asya ırkında T alleli C alleline oranla daha az görülmektedir. (Ho ve ark., 2006; Mak ve ark.,2006., Gücyener.,2009). Bizim çalışmada C alleli hasta ve kontrol gruplarında % 83 ve %78 ve T alleli %16 ve %21 olarak bulunmuştur. Bu değerler Türkiye'de yapılan diğer araştırmacıların sonuçlarıyla da paralellik oluşturmaktadır (Göcyener, 2009; Tevfik, 2011).

Çalışmalar arasında çelişkili sonuçların alınmasında, araştırmacıların enzim aktivitesi ya da mRNA düzeylerini takipte farklı teknikleri kullanıyor olmaları, denek olarak belirlenen hasta ve kontrol populasyonları arasında genetik ve yaşam koşulları (beslenme, enfeksiyon ajanlarıyla temas, yaşamsal stres, v.b.) farklarının kaçınılmazlığı rol oynamış olabilir. Örneğin, yapılan çalışmalarda Fransa'da katalaz enzim aktivitesi yaş ile birlikte azaldığını bildirirken. Türkiide yaş arttıkça katalaz aktivitesinde bir dereceye kadar artış gözlenmiştir (Gücyener, 2009). Sonuçların farklılığının bir başka

nedeni ise CAT-262C>T polimorfizmi ile ÜK evreleri ilişkisinin değerlendirmeye alınmamasından kaynaklanmış olabilir. Çalışmamızın zayıf noktalarından biri hasta ve kontrol gruplarının serbest radikal ve antioksidan statülerinin belirlenmemesidir. Çünkü serbest radikallerin oluşturduğu oksidatif stres ve oksidatif hasar; bazı kişilerde hastalık gelişimine yol açarken diğer insanlarda hastalık oluşturmaması bireyler arasındaki genetik farklılığı ön plana çıkarmaktadır (Valko ve ark., 2004; Valko ve ark., 2005; Güçyener, 2009).

Çelişkili sonuçlardan kurtulabilmek için ülkeler ve populasyonlar arası farkların giderilmesine yönelik yaklaşımlar düşünülüp uygulamaya geçilmelidir. Bu bağlamda, örneğin, genetik altyapı farklılıklarını azaltmak için, gen-hastalık ilişkisi çalışmalarının tüm-ekzon dizileme ya da tüm-genom dizileme çalışmalarının eşliğinde yapılması yararlı olabilir.

6. SONUÇ

Hastalık gelişimini etkileyen etmenler arasında genetik faktörler önemli rol oynar. Özellikle serbest radikallerin neden olduğu hastalıklarda aynı etmenin bazı kişilerde hastalık gelişimine yol açarken, diğer insanlarda etkili olmaması bireyler arasındaki genetik faktörlerin farklılığına bağlanabilir. Khodayarı ve arkadaşlarının İran'dan rapor ettiği sonuçla elde ettiğimiz sonucun çelişiyor olmasında, diğer olası etmenlerin farklılıklarının yanı sıra iki çalışma toplumunun genetik altyapı farklılıklarının da rol oynamış olabileceği unutulmamalıdır.



KAYNAKLAR

- Aebi H. Catalase in vitro. In Aebi, Hugo. Meth. Enzymol. Methods in Enzymology. 1984;105:121–126.
- Ahn J, Gammon MD, Santella RM, et al. Associations between breast cancer risk and the catalase genotype, fruit and vegetable consumption, and supplement use. American journal of epidemiology. 2005;162: 943-52.
- Ahn J, Nowell S, E. McCann S, et al. Associations between Catalase Phenotype and Genotype: Modification by Epidemiologic Factors Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006; 15:1217-1222.
- Aksoy G, Kanan N, Akyolcu N. Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği. Web-Ofset, Eskişehir,1992;420-440.
- Al-Abed Y, Metz CN, Cheng KF, et al. Thyroxine is a potential endogenous antagonist of macrophage migration inhibitory factor (MIF) activity. Proc. Natl. Acad. Sci.U.S.A. 2011; 108: 20.
- Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Molecular Biology .of the Cell. 4. Baskı, New York, Garland Science. 2002; ISBN 0-8153-3218-1.
- Amo T, Atomi H, Imanaka T. Unique presence of a manganese catalase in a hyperthermophilic archaeon, Pyrobaculum calidifontis VA1. J. Bacteriol. 2002; 184 (12): 3305–3312.

Ansari N, Abdulla J, Zayyani N, Brahmi U, Taha S and Satir AA. Comparison of RANTES expression in Crohn's disease and ulcerative colitis: an aid in the differential diagnosis? J Clin Pathol. 2006; 59: 1066-1072.

Arbab S, Satya V, Sanjeev K. S, Saroj K, Sunil K, Kaushal K, Kartar S. Association of alpha 2A adrenergic receptor gene (ADRA2A) polymorphism with irritable bowel syndrome, microscopic and ulcerative colitis. Journal E Isevi e r, Clinica Chimica Acta 411. 2010; 59–63.

Atuğ Ö, Tiftikçi A, Bozbaş A, Tahan G, Kızıldaş Ş, Hamzaoğlu H Ö, Tözün N. Apendektominin ülseratif kolit gelişimine karşı koruyucu etkisi: Tek merkezli vaka kontrol çalışması. Akademik Gastroenteroloji Dergisi. 2008; 7 (3): 148-151.

Baliga MS, Joseph N, Venkataranganna MV, Saxena A, Ponemone V, Fayad R. Curcumin, an active component of turmeric in the prevention and treatment of ulcerative colitis: preclinical and clinical observations. Food Funct. 2012; 3(11):1109-17.

Bağtur N, Çurgunlu A, Ceylan B, Çelik A, Dobrucalı A, Bal K, Tuncer M, Yurdakul İ, Uzunismail H. Sigara İçiminin Ülseratif Kolit Oluşumu ve seyri Üzerine Etkisi. Endoskopi. 2002;13(3):91-95.

Bitton A, Sewitch MJ, Peppercorn MA, deB Edwardes MD, Shah S, Ransil B, Locke SE. Psychosocial determinants of relapse in ulcerative colitis: a longitudinal study. Am J Gastroenterol. 2003;98(10):2203-8.

Bliss DZ, Sawchuk L . Nursing management lower gastrointestinal problems. In: Lewis S M, H eitkemper MM, D irksen S R (eds). M edical-Surgical N ursing, 6. e d. Mosby, SLLouis, 2004;1067-1076.

Boon EM, Downs A, Marcey D. Catalase: H_2O_2 : H_2O_2 Oxidoreductase. Catalase Structural Tutorial Text. Retrieved. 2007;02-11.

Boyko EJ, Perera DR, Koepsell TD, Keane EM, Inui TS. Coffee and alcohol use and the risk of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1989; 84(5):530-534

Brookes AJ. The essence of SNPs. *Gene*. 1999; 234(2): 177-86.8.

Brooker, Robert J. Genetics: analysis and principles. 4. Baskı, McGraw-Hill Science. 2011;49(5) 855-865.

Brown AC, Rampertab SD, Mullin GE. Existing dietary guidelines for Crohn's disease and ulcerative colitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011; 5(3):411-425.

Buonocore G, Perrone S, Tataranno ML. Oxygen toxicity: chemistry and biology of reactive oxygen species. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2010;15: 186-90.

Burçak G, Andican G. Oksidatif DNA Hasarı ve Yaşlanma.Cerrahpaşa Tıp Dergisi. 2004; 35: 4.

Carney J, Starke-Reed P, Oliver C, Landum R, Cheng M, Wu J, Floyd R. Reversal of age-related increase in brain protein oxidation, decrease in enzyme activity, and loss in temporal and spatial memory by chronic administration of the spin-trapping compound N-tert-butyl-alpha-phenylnitron. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1991;88 (9): 3633–3636.

Carter M, Giovine F, Jones S, Mee J, Camp N, Lobo A, DuV A. Association of the interleukin 1 receptor antagonist gene with ulcerative colitis in Northern European Caucasians. 2001;48:461–467

Cavallari L.H, Jeong H, Bress A. Role of cytochrome P450 genotype in the steps toward personalized drug therapy. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2011;4:123–136.

Conner G, Salathe M, Forteza R. Lactoperoxidase and Hydrogen Peroxide Metabolism in the Airway. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166 (12): S57–61

Cooke.Ms, Evans.MD, Dizdaroglu.M, Lunec.L. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation and disease. *Faseb.J*. 2013;17;1195-1214.

Çavdar C, Sifil A, Çamsar T. Reaktif Oksijen Partikülleri ve Antioksidan Savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi/Office Journal of the Turkish Nephrology, Association*. 1997;3-4:92-95.

Chelikani P, Fita I, Loewen PC. Diversity of structure and properties among catalases. *Cell. Mol. Life Sci.* 2004;61(2):192–208.

Chen J, Bierhaus A, Schiekofer S, Andrassy M, Chen B, Stern DM, Nawroth PP. Tissue factor--a receptor involved in the control of cellular properties, including angiogenesis. *Thromb Haemost* 2001; 86: 334-345.

Chen M, Xia B, Chen B, Guo Q, Li J, Ye M, *et al.* N-acetyltransferase 2 slow acetylator genotype associated with adverse effects of sulfasalazine in the treatment of inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol.* 2007; 21 (3), pp. 155–158.

Chen M, Peyrin-Biroulet L, Xia B, Gueant- Rodriguez RM, Bronowicki JP, Bigard MA, Gueant JL. Methionine synthase A2756G polymorphism may predict ulcerative colitis and methylenetetrahydrofolate reductase C677T pancolitis in Central China. *BMC Medical Genetics.* 2008; 9:78.

Chen Z, Brant SR, Li C, Shrestha UK, Jiang T, Zhou F, Jiang Y, Shi X, Zhao Y, Li J, Xia B. CTLA4 —1661A/G and 30UTR long repeat polymorphisms are associated with ulcerative colitis and influence CTLA4 mRNA and protein expression. *Genes and Immunity.* 2010; 11, 573–583.

Debler J, Schiemann U, Seybold U, Mussack T, Landauer N, Ladurner R and Gross M. Heat-shock protein HSP70-2 genotypes in patients with Crohn's disease: a more severe clinical course with intestinal complications in presence of the PstI-polymorphism. *Eur J Med Res.* 2003; 8: 120-124.

Devecioğlu S, ğen D, Tufan T. Őlseratif kolit. Temel Cerrahi. 2. Baskı, Melisa Matbaacılık, İstanbul. 1996;1124-1133.

Diaz-Gallo LM, Espino-Paisán L, Fransen K, Gómez-García M, van Sommeren S, Cardeña C, Rodrigo L, Mendoza JL, Taxonera C, Nieto A, Alcain G, Cueto I, López-Nevot MA, Bottini N, Barclay ML, Crusius JB, van Bodegraven AA, Wijmenga C, Ponsioen CY, Geary RB, Roberts RL, Weersma RK, Urcelay E, Merriman TR, Alizadeh BZ, Martin J. Differential association of two PTPN22 coding variants with Crohn's disease and ulcerative colitis, *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(11):2287-94.

Dudarewicz M, Rychlik-Sych M, Baranska M, Wojtczak A, Trzcinski R, Dziki A, Skrećtkowicz J. Significance of the genetic polymorphism of CYP2D6 and NAT2 in patients with inflammatory bowel disease. *Pharmacological Reports* 66 (2014) 686–690.

EC 1.11.1.6 - catalase. BRENDA: The Comprehensive Enzyme Information System. Department of Bioinformatics and Biochemistry, Technische Universität Braunschweig. Retrieved. 2009;

Ezel a ve ark. İnflamatuvar barsak hastalıklarında anti-nötrofilik sitoplazmik antikorun özellikleri. *Turkish Journal of Gastroenterology.* 1997; 8(4), s434-439.

Fangyu Wang, Tomomitsu Tahara, Tomiyasu Arisawa, Tomoyuki Shibata, Masakatsu Nakamura, Hiroshi Fujita, Masami Iwata, Yoshio Kamiya,

Mitsuo Nagasaka, Kazuya Takahama. Genetic polymorphisms of CD14 and Toll-like receptor-2 (TLR2) in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007;1440-1746.

Fernández-Bañares F, Hinojosa J, Sánchez-Lombraña JL, Navarro E, Martínez-Salmerón JF, García-Pugés A, González-Huix F, Riera J, Domínguez-Abascal F, Giné JJ, Moles J, Gomollón F, Gassull MA. Randomized clinical trial of *Plantago ovata* seeds (dietary fiber) as compared with mesalamine in maintaining remission in ulcerative colitis. Spanish Group for the Study of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU). *Am J Gastroenterol*. 1999; 94(2):427-33.

Flaster H, Bernhagen J, Calandra T, Bucala R. The macrophage migration inhibitory factor-glucocorticoid dyad: regulation of inflammation and immunity. *Mol. Endocrinol*. 2007; 21 (6): 1267–80.

Forsberg L, Lyrenas L, de Faire U, Morgenstern R. A common functional C-T substitution polymorphism in the promoter region of the human catalase gene influences transcription factor binding, reporter gene transcription and is correlated to blood catalase levels. *Free radical biology & medicine*. 2001;30:500-5.

Gaetani G, Ferraris A, Rolfo M, Mangerini R, Arena S, Kirkman H. Predominant role of catalase in the disposal of hydrogen peroxide within human erythrocytes. *Blood* 1996;87(4):1595–9.

Gardiner S.J, Begg E.J. Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice, *Pharmacol Rev*. 2006; 58: 3: 521–590.

Godet P, May G, Sutherland L. Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. *Gut*. 1995;37(5):668-73

Goodsell DS (2004-09-01). Catalase. Molecule of the Month. RSCB Protein Data Bank. Retrieved 2007-02-11.

Goyal M, Basak A. Human catalase: looking for complete identity. *Protein & cell*. 2010;1: 888-97.

Gupta S, Hevia D, Patchva S, Park B, Koh W, Aggarwal B. Upsides and downsides of reactive oxygen species for cancer: the roles of reactive oxygen species in tumorigenesis, prevention, and therapy. *Antioxid. RedoxSignal*. 2012;16 (11): 1295–322.

Hamilton SR, Morson BC. *Ulcerative Colitis Pathology*. Bockus Gastroenterology. 5. Baski, Philadelphia, WB Saunders Company. 1995;1326-37.

Hanauer SB. Inflammatory bowel disease. *N. Engl. J. Med*. 1996; 334 (13): 841–8.

Hawsk JH. Nursing care of clients with i ntestinal disorders. *Medical- Surgical Nursing*. 5. Baski, W.B.Saunders Company, Philedelphia. 1997;1794-1808.

Hein D.W, Doll M.A, Fretland A.J, Leff M.A, Webb S.J, G.H. Xiao, et al. Molecular genetics and epidemiology of the NAT1 and NAT2 acetylation polymorphisms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000; 9:29–42.

Hewison M. Vitamin D and immune function: an overview. *Proc Nutr Soc.* 2011;18:1–12.

Hiroaki.N ,Naoko.O, Nagamu.I, Yuji.K, Kozue.F, Yutaka.S, Yuichiro.H, Singo.H, Hideo.Y, Tomoharu.Y, Toshifumi.H, Kiwamu.O,Yuji.H. Association of the—173G/C polymorphism of the macrophage migration inhibitory factor gene with ulcerative colitis. *J Gastroenterol.* 2004;39:242–246

Ho YS, Xiong Y, Ma W, Spector A, Ho D. Mice Lacking Catalase Develop Normally but Show Differential Sensitivity to Oxidant Tissue Injury. *JBiol Chem.* 2004;279 (31): 32804–32812.

Jahnel J, Fickert P, C. Hauer A, Högenauer C, Avian A, Trauner M. Inflammatory Bowel Disease Alters Intestinal Bile Acid Transporter Expression. 2014; 10.1124

Janos Z, Krishnamurti D. *Oxidative Stres and Disease 10: Nutrients and cell signaling.* Taylor & Francis, 2005;

Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clinical gastroenterology and hepatology.* the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2012;10: 639-45.

- Jewell DP. Ulcerative colitis. *Gastrointestinal and Liver Disease*. 7. Baski, B.Saunders Company, Philadelphia. 2002;2039-2058.
- Jiang ZX, Liu CY, Sui T. The levels of molecular markers of prethrombotic state in patients with ulcerative colitis and its significance. *Weichangbingxue He Ganbingxue Zazhi*. 2007; 16: 187-189.
- Ji-In Yu, In-Hong Kong, Geum-Seong Seo, Suck-Choi Cho, Ki-Jung Yun, Soo-Cheon Chae. Promoter Polymorphism of the EED Gene Is Associated with the Susceptibility to Ulcerative Colitis. 2012;57:1537–1543.
- Kafshboran H, Bonyadi M, Miri H, Haghi M, Nikraves A, Abdolmohammadi R, Somi M.H, Khoshbaten M. Association of TNF- α -857 Polymorphism with Inflammatory Bowel Disease in a Group of Iranian Azeri Individuals. *Middle East Journal of Digestive Diseases*. 2014; Vol.6. No.1.
- Kamen DL, Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med (Berl)*. 2010; 88:441–450.
- Kłodowska-Duda G.A, Samelska J.A, Opala G.M. Polimorfizm N-acetylotransferazy 2 a patogeneza chorób nowotworowych. *Wiad Lek*. 2005; 58: 3–4: 212–217.
- Knight C, Murray KF. Hepatobiliary associations with inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009; 3(6):681-691.

Kumar S, Ahuja V, Sankar MJ, Kumar A, Moss AC. Curcumin for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 10:CD008424. doi: 10.1002/14651858.CD008424.pub2.

László Góth. Catalase Deficiency and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2008;24 (10): e93–e93.

Liu J, Head E, Gharib AM, Yuan W, Ingersoll RT, Hagen TM, Cotman CW, Ames BN. Memory loss in old rats is associated with brain mitochondrial decay and RNA/DNA oxidation: partial reversal by feeding acetyl-L-carnitine and/or R-alpha -lipoic acid. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2002;99 (4): 2356–61.

Loew O. A New Enzyme of General Occurrence in Organisms. *Science.* 1900;11 (279): 701–702.

Madeo J, Elsayad C. The Role of Oxidative Stress in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis Parkinsonism.* 2013; 3:116.

Maehly A, Chance B. The assay of catalases and peroxidases *Methods Biochem Anal. Methods of Biochemical Analysis.* 1954;1: 357–424.

Mann A, Miksys S.L, Gaedigk A, Kish S.J, Mash D.C, R.F. Tyndale The neuroprotective enzyme CYP2D6 increases in the brain with age and is lower in Parkinson's disease patients *Neurobiol Aging.* 2012; 33: 9: 2160–2171.

Malazgirt Z. Kolon Kanseri Etyolojisi, Genel Cerrahi Nobel Tıp Kitapevi İstanbul, 1:371-72, 1996.

Martini G, Brandes J. Increased consumption of refined carbohydrates in patients with Crohn's disease. *Klin Wochenschr.* 1976;54:367-71.

Martini GA, Stenner A, Brandes W. Diet and ulcerative colitis. *Br Med J.* 1980;280:1321.

Matthias S, Elke S, Claudia M, Martin F. Fromm, Bernd K, Joerg M, Eduard S, Hans H, Juergen S, Michael G, Siegfried W, Ingolf C, Ivar R, Ulrich B, Ulrich M. Zanger, Michel E. Association Between the C3435T MDR1 Gene Polymorphism and Susceptibility for Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2003;124:26 –33.

Mawdsley J, Rampton D. Psychological stress in IBD: new insights into pathogenic and therapeutic implications. *Gut.* 2005;54(10):1481-91.

Mayer EA. The neurobiology of stress and gastrointestinal disease. *Gut.* 2000;47(6):861-9.

Mercan S. Kolutler. Kalaycı G. Genel Cerrahi, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2002;1321-1326.

McCormack G, Moriarty D, O'Donoghue DP, McCormick PA, Sheahan K and Baird AW Tissue cytokine and chemokine expression in inflammatory bowel disease. *Inflamm Res.* 2001; 50: 491-495.

Mittermaier C, Dejaco C, Waldhoer T, Oefflerbauer-Ernst A, Miehsler W, Beier M, Tillinger W, Gangl A, Moser G. Impact of depressive mood on relapse in patients with inflammatory bowel disease: a prospective 18-month follow-up study. *Psychosom Med.* 2004;66(1):79-84.

Murthy MR, Reid TJ, Sicignano A, Tanaka N, Rossmann MG. Structure of beef liver catalase. *J. Mol. Biol.* 1981;152 (2): 465–499.

Nakamura Y, Labarthe DR. A case-control study of ulcerative colitis with relation to smoking habits and alcohol consumption in Japan. *Am J Epidemiol.* 1994; 140(10):902-911.

Nalleweg N, Chiriac MT, Podstawa E, Lehmann C, Rau TT, Atreya R, Krauss E, Hundorfean G, Fichtner-Feigl S, Hartmann A, Becker C, Mudter J. L-9 and its receptor are predominantly involved in the pathogenesis of UC. *Gut.* 2014; pii: gutjnl-2013-305947. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305947.

Odes HS, Fich A, Reif S. Effects of current cigarette smoking on clinical course of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dig Dis Sci.* 2001;46:1717-1721.

Patel RP, Cornwell T, Darley-Usmar VM. The biochemistry of nitric oxide and peroxynitrite: implications for mitochondrial function. In Packer L, Cadenas

E. Understanding the process of aging: the roles of mitochondria, free radicals, and antioxidants. New York, N.Y: Marcel Dekker. 1999;39–56.

Persson PG, Ahlbom A, Hellers G. Diet and inflammatory bowel disease: a case-control study. *Epidemiology*. 1992;3:47-52.

Plevy SE, Landers CJ, Prehn J, Carramanzana NM, Deem RL, Shealy D, et al. A role for TNF-alpha and mucosal T helper-1 cytokines in the pathogenesis of Crohn's disease. *J Immunol*. 1997;159:62-76.

Quan F, Korneluk RG, Tropak MB, Gravel RA. Isolation and characterization of the human catalase gene. *Nucleic acids research*. 1986;14: 5321-35.

R Hayashi, T Tahara, T Yamaaki, T Saito, K Matsunaga, N Hayashi, A Fukumura, K Ozaki, M Nakamura, H Shiroeda, M Tsutsumi, T Shibata, T Arisawa. -449 C>G polymorphism of NFKB1 gene, coding nuclear factor-kappa-B, is associated with the susceptibility to ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2012;18(47): 6981-6986.

Rada B, Leto TL. Oxidative innate immune defenses by Nox/Duox family NADPH oxidases(PDF). *Contrib Microbiol. Contributions to Microbiology*. 2008;15: 164–87.

Reif S, Klein I, Lubin F, et al. Pre-illness dietary factors in inflammatory bowel disease. *Gut*. 1997;40:754-60.

Roediger WE, Moore J, Babidge W. Colonic sulfide in pathogenesis and treatment of ulcerative colitis. *Dig. Dis. Sci.* 1997;42 (8): 1571–9.

Russel MG, Engels LG, Muris JW, Limonard CB, Volovics A, Brummer RJ, Stockbrügger RW. Modern life' in the epidemiology of inflammatory bowel disease: a case-control study with special emphasis on nutritional factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1998;10(3):243-9.

Rychlik-Sych M, J. Skrętkowicz. *Drug metabolism Farm Pol.* 2008; 64: 2: 51–60

Sakamoto N, Kono S, Wakai K, et al. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11:154-63.

Sartor RB. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nature clinical practice Gastroenterology & hepatology.* 2006;3: 390-407.

Sayek, İ. *Temel Cerrahi, Ülseratif Kolit.* 3.Baskı, Güneş Kitabevi. 2004;1203-1214.

Schwartz, S. *Cerrahinin İlkeleri, İnflamatuvar Barsak Hastalığı,* Antip A.Ş. 1999;1329-1346.

Schroeder WA, Shelton JR, Shelton JB, Robberson B, Apell G. The amino acid sequence of bovine liver catalase: a preliminary report. *Arch. Biochem. Biophys.* 1969;131 (2): 653–655.

Shoda R, Matsueda K, Yamato S, Umeda N. Epidemiologic analysis of Crohn disease in Japan: increased dietary intake of n-6 polyunsaturated fatty acids and animal protein relates to the increased incidence of Crohn disease in Japan. *Am J Clin Nutr.* 1996;63:741-5.

Stadtman ER. Protein oxidation and aging. *Science.* 1992;257 (5074): 1220–4.

Stenson WF. Inflammatory Bowel Disease. In: Yamada T, Ed. *Textbook of Gastroenterology.* 2 Ed, Philadelphia, JP Lippincott Company. 1995;1748-1806.

Stulík J, Bures J, Jandík P, Langr F, Kovárová H and Macela A. The different expression of proteins recognized by monoclonal anti-heat shock protein 70 (hsp70) antibody in human colonic diseases. *Electrophoresis.* 1997; 18: 625-628.

Sumner JB, Gralén N. The molecular weight of crystalline catalase. *Science.* 1938;87 (2256): 284–284.

Sumner JB, Dounce AL. Crystalline catalase. *Science.* 1937;85 (2206): 366–367.

Sun J. Vitamin D and mucosal immune function. *Curr Opin Gastroenterol.* 2010;26:591–595.

Suzanne v, Marijn C. V, Eleonora A.M, Dirk J.J, Cyriel Y. P, Cisca W, Rinse K. W. HNF4a and CDH1 Are Associated with Ulcerative Colitis in a Dutch Cohort. *Inflamm Bowel Dis.* 2011; 17:1714–1718.

Swanson GR, Sedghi S, Farhadi A, Keshavarzian A. Pattern of alcohol consumption and its effect on gastrointestinal symptoms in inflammatory bowel disease. *Alcohol.* 2010; 44(3):223-228.

Swanson GR, Tieu V, Shaikh M, Forsyth C, Keshavarzian A. Is moderate red wine consumption safe in inactive inflammatory bowel disease?. *Digestion.* 2011; 84(3):238-244.

Şelimen D. Gastro-intestinal sistem cerrahisinde hemGirelik bakımı. Ğçinden : Aksoy G (ed). *Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği El Kitabı.* 1.baskı. Birlik Ofset, İstanbul. 1998; 115-136.

Tahara T, Shibata T, Okubo M, Ishizuka T, Kawamura T, Yamashita H, Nakamura M, Nakagawa Y, Nagasaka M, Arisawa T, Ohmiya N, Hirata I. Heat-shock protein 70-2 BB genotype is associated with reduced risks of the steroid-dependent and refractory phenotypes of ulcerative colitis. *biomedical reports.* 2014; 2: 555-558.

Tahara T, Shibata T, Okubo M, Ishizuka T, Kawamura T, Yamashita H, Nakamura M, Nakagawa Y, Nagasaka M, Arisawa T, Ohmiya N, Hirata I. Effect of RANTES gene promoter genotypes in patients with ulcerative colitis. *Biomed Rep.* 2014; 2(4):602-606.

Takahashi K, Koga K, Linge HM, Zhang Y, Lin X, Metz CN, Al-Abed Y, Ojamaa K, Miller EJ. Macrophage CD74 contributes to MIF-induced pulmonary inflammation. *Respir.* 2009; 10 (1): 33.

Tanju B. Özkan. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları – Derleme. *Güncel Pediatri dergisi.* 2003; 1: 1.

Taylor RA, Leonard MC. Curcumin for inflammatory bowel disease: a review of human studies. *Altern Med Rev.* 2011; 16(2):152-6.

Tezel A, Dağlı Ü, Baysal Ç, Serin A, Över H, Ülker A, Alkım C. Ülseratif kolit başlangıç ve aktivasyonunda mevsimsel değişikliklerin etkisi. *Turk J Gastroentrol.* 1997; 8:214-216.

Teh L.K, Bertilsson L. Pharmacogenomics of CYP2D6: molecular genetics, interethnic differences and clinical importance. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2012; 27:1: 55–67.

Tilg H, Kaser A. Diet and relapsing ulcerative colitis: take off the meat? *Gut.* 2004;53(10):1399-401.

Topuz E, Aykan F.N. Sindirim Sistemi Kanseri, İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları 1998; 373-475.

Tözün N, Atuğ Ö. İltihabi Barsak Hastalıkları. In: Memik F, Ed. *Klinik Gastroenteroloji.*Bursa, Nobel & Güneş Kitabevi. 2004;448-461.

TPA; Tilak JC, Bloor KK, Sane Ketaki S, Ghaskadbi Saroj S, Lele RD. Free Radicals and Antioxidants in Human Health: Current Status and Future Prospects. *Journal of Association of Physicians of India (JAPI)*. 2004;52: 796.

Travis SPL. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Digestive and Liver Disease*. 2004; 36, s448-449.

Valko M, Izakovic M, Mazur M, Rhodes CJ, Telser J. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Mol Cell Biochem*. 2004; 266: 37-56.

Valko M, Horris H, Cronin MTD. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem*. 2005; 12: 1161-120.

Vietri MT, Riegler G, De Paola M, Simeone S, Boggia M, Improta A, Parisi M, Molinari AM, Cioffi M. I219V polymorphism in hMLH1 gene in patients affected with ulcerative colitis. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2009;13(2):193-

7.

Wang L, Wang Z-T, Zhang H-X, Liu J, Lu S-Y, Fan R, Zhou J, Xia L, Sun Y-W, Zhong J, and Yuan Y-Z. Association between STAT3 gene polymorphisms and ulcerative colitis susceptibility: a case-control study in the Chinese Han populat *Genet. Mol. Res*. 2014; 13 (2): 2343-2348.

Wilhelm C, Hirota K, Stieglitz B, et al. An IL-9 fate reporter demonstrates the induction of an innate IL-9 response in lung inflammation. *Nat Immunol.* 2011; 12:1071–7.

Wilhelm C, Turner JE, Van Snick J, et al. The many lives of IL-9: a question of survival? *Nat Immunol.* 2012;13:637–41.

Wischmeyer PE, Musch MW, Madonna MB, Thisted R and Chang EB. Glutamine protects intestinal epithelial cells: role of inducible HSP70. *Am J Physiol.* 1997; 272: G879- G884.

Xue L, Xu K, Zhang W, Wang Q, Wu J, Wang X. Associations Between Vitamin D Receptor Polymorphisms and Susceptibility to Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: A Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2013; 19:54–60.

Yazici, H, Hamuryudan, V, Sonsuz, A. *Cerrahpaşa İç Hastalıkları, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2005; s819-827.*

Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *Journal of clinical pathology.* 2001;54: 176-86.

Zipperlen K, Peddle L, Melay B, Hefferton D, Rahman P. Association of TNF- α Polymorphisms in Crohn Disease. *Hum Immunol.* 2005;66:56-9.

Zhu H, Li YR. Oxidative stress and redox signaling mechanisms of inflammatory bowel disease: updated experimental and clinical evidence. *Exp Biol Med* (Maywood). 2012;237: 474-80.

Zhao Yan , Zhao Baolu. Oxidative Stress and the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* Volume 2013. 2013; Article ID 316523, 10 pages.



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Nafiseh NESBAT MOHAMMADI

Doğum Yeri: İran

Doğum Tarihi: 04.06.1987

Medeni Hali: Bekar

Bildiği Yabancı Diller: İngilizce, Farsça, Azerice

Eğitim Durumu: Mikrobiyoloji Lisansı, Zanjan/ İran. (2010)

E-posta: n.nesbat@yahoo.com