



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

ASETİK ASİTLE İNDÜKLENMİŞ KOLİTTE KANTARON YAĞININ ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

**Dr. İshak AYDIN
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. İsmail Cem ERAY**

ADANA-2021



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

ASETİK ASİTLE İNDÜKLENMİŞ KOLİTTE KANTARON YAĞININ ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

**Dr. İshak AYDIN
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. İsmail Cem ERAY**

**Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Araştırma Fonunun TTU-2020-13042 nolu
Projesi ile desteklenmiştir.**

ADANA-2021

TEŞEKKÜR

Tezim ve genel cerrahi eğitimim süresince bana her zaman yardımcı olan bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, başta tez hocam Doç. Dr. İsmail Cem ERAY olmak üzere, Ç.Ü.T.F. Genel Cerrahi Kliniği'nin tüm kıymetli hocalarına, abilerime ve ablalarım,

Genel cerrahi eğitimim boyunca beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan ve her zaman desteklerini aldığım Araş. Gör. Dr. Arkadaşlarıma,

Ç.Ü.T.F. Genel Cerrahi Kliniği'nde eğitimim süresince birlikte çalıştığım herkese,

Tezimi destekleyen Çukurova Üniversitesi BAP Koordinasyon Birimi'ne,

Tezim süresince yardımcı olan tüm SABİDAM çalışanlarına,

Kendisini tanıdığım günden beri bana hayatımın her aşamasında destek olan sevgili eşim Seher AYDIN'a, hayatımın her aşamasında destek olan anne ve babama sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VII
GRAFİKLER LİSTESİ	VIII
KISALTMALAR LİSTESİ.....	IX
ÖZET	XII
ABSTRACT.....	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kolon Embriyolojisi	3
2.2. Kolon Histolojisi.....	3
2.2.1. Tunika Mukoza	3
2.2.1.1. Epitel	3
2.2.1.2. Lamina Propriya.....	4
2.2.1.3. Muskularis Mukoza.....	4
2.2.2. Tunika Submukoza.....	4
2.2.3. Tunika Muskularis	4
2.2.4. Tunika Seroza	4
2.3. Anatomi	5
2.3.1. Çekum	5
2.3.2. Çıkan Kolon.....	5
2.3.3. Transvers Kolon.....	6
2.3.4. İnen Kolon	6
2.3.5. Sigmoid Kolon.....	6
2.3.6. Rektum	6
2.3.7. Kolonun Arteriyel Sistemi.....	6
2.3.8. Kolonun Venöz Sistemi	7
2.3.9. Kolonun Lenfatik Sistemi	8
2.3.10. Kolonun Sinirleri	9

2.4. Kolonun Fizyolojisi	9
2.4.1. Kolonda Sıvı Elektrolit Fizyolojisi	10
2.4.2. Motilite	11
2.4.2.1. Retrograd Hareket	11
2.4.2.2. Segmental Kontraksiyon.....	11
2.4.2.3. Kitle Hareketi.....	11
2.5. Ratlarda Kolon Anatomisi.....	13
2.6. İnflamatuar Bağırsak Hastalıkları.....	13
2.6.1. İnflamatuar Bağırsak Hastalıkları Epidemiyolojisi	15
2.6.2. Crohn Hastalığı	15
2.6.3. Ülseratif Kolit	16
2.6.4. İBH Patogenezi	17
2.6.5. İnflamatuar Bağırsak Hastalığında Tedavi	21
2.6.5.1. Glukokortikosteroidler	23
2.6.5.2. 5-Aminosalisilat	23
2.6.5.3. İmmün Modülatör Tedavi	24
2.6.5.4. Antibiyotikler	24
2.6.5.5. Biyolojik Tedaviler.....	24
2.6.5.5.1. Anti Tümör Nekroz Faktör- α Ajanları	24
2.6.5.5.2. Antiadezyon Moleküller.....	25
2.6.5.6. İBH’da Cerrahi Tedavi	25
2.6.6. Deneysel Kolit Modelleri	26
2.6.6.1. Asetik Asit Kolit Modeli.....	26
2.6.6.2. TNBS Kolit Modeli.....	27
2.6.6.3. Dekstran Sodyum Sülfat Kolit Modeli	28
2.6.6.4. Oksazolon Kolit Modeli	28
2.6.6.5. Karajenan Kolit Modeli	29
2.6.6.6. İndometasin Kolit Modeli.....	29
2.6.6.7. Peptidoglikan Polisakkarit Kolit Modeli	29
2.6.7. Deneysel Kolit Modeli Üzerinde Tedavi Amacıyla Kullanılan Ajanlar	30
2.6.7.1. Hypericum Perforatum (Sarı Kantaron Yağı)	30
2.6.7.1.1. Sarı Kantaron (Hypericum Perforatum) Bitkisinin Tıbbi Etkileri	32

2.6.8. Serbest Radikaller	33
2.6.8.1. Serbest Radikal Kaynakları	34
2.6.8.1.1. Endojen Serbest Radikal Kaynakları	34
2.6.8.1.2. Eksojen Serbest Radikal Kaynakları.....	34
2.6.8.2. Serbest Radikal Çeşitleri	35
2.6.8.2.1. Süperoksit Radikali (O_2^-)	35
2.6.8.2.2. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)	35
2.6.8.2.3. Hidroksil Radikali (OH^-).....	35
2.6.8.2.4. Nitrik Oksit (NO).....	35
2.6.8.3. Serbest Radikallerin Etkileri.....	36
2.6.9. Vücudun Antioksidan Mekanizması	38
Glutasyon (GSH):.....	42
2.6.10. Apoptozis Yolak Belirteçleri.....	43
2.6.10.1. Kaspaz-3	43
2.6.10.2. Bcl-2	43
2.6.10.3. Bax.....	43
3. MATERYAL ve METOT	45
3.1. Gruplar	45
3.2. Makroskopik ve Histolojik Değerlendirme	51
3.2.1. Makroskopik Değerlendirme	51
3.2.2. Histolojik Değerlendirme	51
3.3. Kronik Aktivite Skoru.....	52
3.3.1. Gaitada Gizli Kan (GGK) Bakılması	52
3.3.2. Ağırlık Kayıplarına Bakılması.....	52
3.3.3. Gaita Kıvamı.....	53
3.4. Biyokimyasal ve Doku İncelemesi	53
3.4.1. Elisa Deneyleri.....	53
3.4.1.1. Homojenizasyon.....	53
3.4.1.2. Protein Miktar Tayini	54
3.4.2. Katalaz (CAT) Aktivitesi Ölçümü.....	54
3.4.3. Miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesi ölçümü	54
3.4.4. Malondialdehid (MDA) Ölçümü	55

3.4.5. Süperoksit Dismutaz (SOD) Aktivitesi Ölçümü	55
3.4.6. Glutasyon Peroksidaz (Gpx) Aktivitesi Ölçümü	56
3.4.7. Kaspaz-3 Aktivitesi Ölçümü	56
3.4.8. TNF- α ve IL-6 Aktivitesi Ölçümü	57
3.4.9. Bax Miktar Tayini	57
3.4.10. Bcl-2 Miktar Tayini	57
4. BULGULAR	59
5. TARTIŞMA	71
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	77
7. KAYNAKLAR	78
8. EKLER	99
8.1. Etik Kurul Yazısı	99

TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Hypericum perforatum bileşenlerinin biyolojik aktiviteleri	31
Tablo 2. Gruplar	46
Tablo 3. Kolon mukozasının makroskopik skorlama ölçütleri	51
Tablo 4. Histolojik hasar skorlaması	52
Tablo 5. Gaitada gizli kan skorlaması	52
Tablo 6. Ağırlık kaybı yüzde skorlaması	52
Tablo 7. Gaita kıvamı skorlaması	53
Tablo 8. Deneysel kolit gruplarının biyokimyasal özellikleri açısından karşılaştırılması	59
Tablo 9. Deneysel kolit gruplarının ağırlık ve histolojik değerlendirmesi	66
Tablo 10. Gruplara göre makroskopik skor, ağırlık kaybı skoru, gaitada gizli kan ve gaita kıvamı skoruna ait verilerin incelenmesi	70

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Kolon dokusunun makroskopik histolojik yapısı	5
Şekil 2. Kolon arteriyel sistemi	7
Şekil 3. Kolon venöz sistemi	8
Şekil 4. Kolon lenfatik sistemi	9
Şekil 5. Rat kolon anatomisi	13
Şekil 6. İnflamatuvar bağırsak hastalığı patogenezi	20
Şekil 7. Ülseratif kolit tedavi algoritması	22
Şekil 8. Crohn hastalığı tedavi algoritması	22
Şekil 9. Hiperforin (1.) ve Hiperisin (2.) kimyasal yapısı	30
Şekil 10. Deneysel kolit gruplarına göre MDA düzeyi dağılımları	60
Şekil 11. Deneysel kolit gruplarına göre MPO düzeyi dağılımları	60
Şekil 12. Deneysel kolit gruplarına göre SOD düzeyi dağılımları	61
Şekil 13. Deneysel kolit gruplarına göre katalaz düzeyi dağılımları	62
Şekil 14. Deneysel kolit gruplarına göre Gpx düzeyi dağılımları	62
Şekil 15. Deneysel kolit gruplarına göre TNF- α düzeyi dağılımları	63
Şekil 16. Deneysel kolit gruplarına göre IL-6 düzeyi dağılımları	64
Şekil 17. Deneysel kolit gruplarına göre Bax düzeyi dağılımları	64
Şekil 18. Deneysel kolit gruplarına göre Bcl-2 düzeyi dağılımları	65
Şekil 19. Deneysel kolit gruplarına göre Kaspaz-3 düzeyi dağılımları	66

RESİMLER LİSTESİ

<u>Resim No</u>	<u>Sayfa No</u>
Resim 1. İntrarektal kantaron yağı verilmesi.....	48
Resim 2. Gaita örneklerinden gizli kan bakılması.....	49
Resim 3. İntrakardiak kan alınması	49
Resim 4. Kanın EDTAlı tüpe alınması.....	49
Resim 5. Santrifüj işlemi sonunda serumun eppendorf tüpe alınması.....	50
Resim 6. Santrifüj işlemi sonrası alınan serum	50
Resim 7. Laparotomi doku ve gaitanın alınacağı steril idrar kapları, eppendorf tüp	50
Resim 8. Median laparotomi ile batına girilmesi.....	51
Resim 9. Kontrol grubu rat kolon makroskopik görüntüsü.....	67
Resim 10. Kontrol grubu rat kolon histolojik görüntüsü	68
Resim 11. Kolit grubu rat kolon makroskopik görüntüsü	68
Resim 12. Kolit grubu rat kolon histolojik görüntüsü.....	68
Resim 13. Kantaron grubu rat kolon makroskopik görüntüsü.....	69
Resim 14. Kantaron grubu rat kolon histolojik görüntüsü	69
Resim 15. Zeytinyağı grubu rat kolon makroskopik görüntüsü	69
Resim 16. Zeytinyağı grubu rat kolon histolojik görüntüsü.....	70

KISALTMALAR LİSTESİ

APC	: Antijen sunan hücre
Bax	: Bcl-2 associated protein x
Bcl-2	: B-cell lymphoma gene-2
Br	: Brom
CAT	: Katalaz
CARD15	: Caspase recruitment domain-containing protein
CH	: Crohn hastalığı
Cl	: Klor
Cu	: Bakır
DNBS	: Dinitrobenzen sülfonik Asit
DSS	: Dekstran sodyum sülfat
ER	: Endoplazmik retikulum
ETS	: Elektron taşıma sistemi
Fe	: Demir
GİS	: Gastrointestinal sistem
GGK	: Gaitada gizli kan
Gpx	: Glutasyon peroksidaz
GR	: Glutasyon redüktaz
GSH	: Redükte glutasyon,
GSSG	: Okside glutasyon
GST	: Glutasyon- S- transferaz
HCO₃	: Bikarbonat
HOCl	: Hipoklorik asit
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
I	: İyot
IFN	: İnterferon
IL-2	: İnterlökin-2

IL- 6	: İnterlökin-6
IR	: İntrarektal
İBH	: İnflamatuar bağırsak hastalığı
IM	: Intramüsküler
İMA	: İnferior mezenterik arter
IMV	: İnferior mezenterik ven
IV	: İntravenöz
K	: Potasyum
KGF	: Keratinosit büyüme faktörü
MDA	: Malondialdehit
MPO	: Myeloperoksidaz
Na	: Sodyum
NaCl	: Sodyum klorür
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NF-kB	: Nükleer faktör kappa B
NO	: Nitrik Oksit
NOD2	: Nucleotide-binding oligomerzation domain-containing protein 2
OH-	: Hidroksil Radikali
O2	: Oksijen
O2⁻	: Süperoksit radikali
Ppm	: Parts per million
PV	: Portal ven
ROM	: Reaktif oksijen metabolitleri
ROS	: Reaktif oksijen türleri
SC	: Subkutan
sIgA	: Sekretuar IgA
SMA	: Süperior mezenterik arter
SMV	: Süperior mezenterik ven
SOD	: Süperoksit dismütaz

TGF-β	: Değiştirici büyüme faktörü- β
Th1	: Yardımcı T h�cretesi 1
TNBS	: Trinitrobenzen sülfonik asit
TNF	: Tümör nekrozis faktör
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör alfa
TPN	: Total parenteral nutrisyon
�K	: Ülseratif kolit
5-ASA	: 5-aminosalisilat
5-HT	: Serotonin

ÖZET

Asetik Asitle İndüklenmiş Kolitte Kantaron Yağının Etkinliğinin Araştırılması

Amaç: Bu çalışmada asetik asitle indüklenmiş deneysel kolit modelinde kantaron yağının etkinliğinin incelenmesi amaçlandı.

Materyal ve Metot: Ortalama ağırlıkları 160-220 gr olan 24 adet wister albino türü rat çalışmada kullanıldı. Ratlar 4 gruba (n:6) ayrıldı. Birinci gruba 6 french poliüretan kanül ile rektal 1 cc % 0,9 NaCl ve 1cc hava verildi. Diğer gruplara kolit oluşturmak için rektal 1cc %4 asetik asit ve 1 cc hava verildi. Grup 3'e 3.gün rektal yolla 1 cc %20 kantaron yağı (sızma zeytinyağı içerisinde), grup 4'e ise 3.gün rektal yolla 1 cc sızma zeytin yağı verildi. Tüm grupların ağırlıkları 5.gün ölçüldü. Ağırlık kayıpları yüzde ve skor olarak kayıt edildi. Gaitada gizli kan ve gaita kıvamına bakmak için gaita örnekleri alındı. Ratlarda anestezi, intramusküler Ketamine hidroklorid (Ketalar, Parke Davis ve Eczacıbaşı, İstanbul) 50 mg/kg dozunda + Xylazine hidroklorid (Rompun, Bayer Health Care) 5 mg/kg enjekte edilerek sağlandı. İntrakardiyak kan alındıktan sonra ratlar sakrifiye edildiler. Laparotomi yapılarak sol kolonları çıkarıldı. Alınan doku örneklerinde histopatolojik inceleme gerçekleştirildi ve dokuda malondialdehit (MDA), myeloperoksidaz (MPO), süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (Gpx), kaspaz-3, bcl-2 associated protein x (bax), bcl-2 düzeylerine bakıldı. Alınan kan örneklerinde ise tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), interleokin-6 (IL- 6) düzeylerine bakıldı.

Bulgular: Kolit grubu ile kantaron grubu kıyaslandığında kantaronun MDA, TNF- α , IL-6, bax, kaspaz-3 düzeylerini azalttığı; SOD, katalaz, Gpx, bcl-2 düzeylerini arttırdığı saptandı ($p<0.05$). Ratlarda ağırlık kaybı yüzdesi kontrol grubunda ortalama % 3.2 ± 4.3 , asetik asit grubunda % -7.8 ± 17.8 , kantaron grubunda % -6.4 ± 2.6 , zeytinyağı grubunda % -16.7 ± 3.1 olarak bulundu ($p>0.05$). Kantaronun ve zeytinyağının kolit grubuna göre kilo kaybı üzerinde istatistiksel olarak olumlu etkisi saptanmadı. Histolojik değerlendirme skoru kontrol grubunda ortalama 0.8 ± 1.7 , asetik asit grubunda 8.0 ± 1.1 , kantaron grubunda 6.2 ± 1.9 , zeytinyağı grubunda 9.3 ± 0.5 olarak bulundu ($p>0.05$). Yapılan ikili karşılaştırmalarda kantaron grubunda histolojik hasarın zeytinyağı grubuna göre daha az olduğu saptandı ($p<0.05$).

Sonuç: Çalışmamızda asetik asitle indüklediğimiz kolit modelinde rektal yolla verilen kantaron yağının kolit grubuna göre MDA, TNF- α , IL-6, bax, kaspaz-3 düzeylerini düşürdüğünü, SOD, katalaz, Gpx, bcl-2 düzeylerini arttırdığını saptandı. Rektal yolla verilen kantaron yağının deneysel kolit modelinde tedavi edici etkisi olduğu gösterildi.

Anahtar Kelimeler: Asetik asit, Kantaron yağı, Kolit, Rat, Sızma Zeytinyağı.

ABSTRACT

Investigation of The Efficacy of Cantaron Oil in Collitis Which is Induced by Acetic Acid

Purpose: In this study it was aimed to examine effectiveness of St John's wort oil (*Hypericum Perforatum*) in acetic acid-induced experimental colitis model.

Material and Method: 24 pieces of wister albino type of rats with average weights of 160-220 gr are used in the study. Rats are divided into 4 groups (n:6). Rectal 1 cc % 0,9 NaCl and 1cc air are given to first group with 6 french polyurethane cannula. In order to form collitis, rectal 1cc %4 acetic acid and 1 cc air are given to other groups. 1 cc 20% St John's wort oil (in extra virgin olive oil) is given to group 3 on 3rd day in rectal way and 1 cc extra virgin olive oil is given to group 4 on 3rd day through rectal way. Weights of all groups are measured on 5th day. Weight losses are recorded in terms of percentage and score. Stool samples were taken to examine the occult blood and stool consistency in stool. Anesthesia in rats was provided by injecting intramuscular Ketamine hydrochloride (Ketalar, Parke Davis and Eczacıbaşı, İstanbul) at a dose of 50 mg / kg + Xylazine hydrochloride (Rompun, Bayer HealthCare) 5 mg / kg. After intracardiac blood was taken, rats were sacrificed. The left colons are removed by laparotomy. Histopathological examination is realized on tissue samples taken and malondialdehyde (MDA), myeloperoxidase (MPO), superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (Gpx), caspase-3, bcl-2 associated protein x (bax), bcl-2 levels were measured in the tissue. Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) levels were measured in blood samples taken.

Findings: When the colitis group and the St John's wort oil group were compared, it was found that St John's wort oil decreased MDA, TNF- α , IL-6, bax, caspase-3 levels and that it increased the levels of SOD, catalase, Gpx, bcl-2. ($p < 0.05$). The percentage of weight loss in rats was $3.2 \pm 4.3\%$ in the control group, $-7.8 \pm 17.8\%$ in the acetic acid group, $-6.4 \pm 2.6\%$ in the St John's wort oil group, and $-16.7 \pm 3.1\%$ in the extra virgin olive oil group ($p > 0.05$). Positive impact of St John's wort oil and extra virgin olive oil on weight loss with respect to colitis group was not statistically determined. Histological evaluation score was 0.8 ± 1.7 in the control group, 8.0 ± 1.1 in the acetic acid group, 6.2 ± 1.9 in the St John's wort oil group, and 9.3 ± 0.5 in the extra virgin olive oil group ($p > 0.05$). In the dual comparisons made, it was found that histological damage was less in St John's wort oil group with respect to extra virgin olive oil group ($p < 0.05$).

Conclusion: In our study, in the colitis model we induced with acetic acid, it is determined that St John's wort oil given through rectal way decreased MDA, TNF- α , IL-6, bax, caspase-3 levels as per colitis group and that it increased SOD, catalase, Gpx, bcl-2 levels. It demonstrated that St John's wort oil given through rectal way had a threatment effect in experimental colitis model.

Keywords: Acetic acid, colitis, extra virgin olive oil, rat, St John's wort.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) kronik idiyopatik inflamatuvar hastalık olup ülseratif kolit ve Crohn hastalığını içerir. Klinik, endoskopik, histopatolojik ve radyolojik özellikler teşhis etmek için kullanılır. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının % 7 ile % 10'u tanımlanmış belirsiz kolit kategorisine girer.^{1,2} İBH insidansı tüm dünyada artmakla birlikte özellikle batı toplumlarında en yüksek seviyededir.³ Irk, etnik köken verileri seyrek olup beyaz ve Yahudi toplumlarında en yüksek insidansa sahiptir. Asya ve İspanyol popülasyonlarında da yeni artışlar görülmektedir.⁴

Crohn hastalığı ağızdan anüse kadar gastrointestinal sistemin herhangi bir yerini tutabilir. Klasik semptomları karın ağrısı, ishal ve kilo kaybıdır.^{5,6} Ülseratif kolitte inflamasyon sadece kolon ile sınırlı olup Crohn hastalığına göre daha az heterojendir. İnflamasyon şiddeti ile klinik seyir ve semptomlar ilişkilidir.⁷ Temel semptomları karın ağrısı, rektal kanama ve diyaredir. İBH'nin patogeneğinde, nötrofil infiltrasyonu ve sitokinler, araşidonik asit metabolitleri gibi proinflamatuvar mediatörlerin aşırı üretimi şeklinde birçok faktör bildirilmiştir.⁸

Tıbbi tedavinin amacı, inflamasyonu azaltmak ve daha sonra klinik remisyonu indüklemek ve sürdürmektir. İBH'yi tedavi etmek için kullanılan ilaçlar 5-aminosalisilat (5-ASA), antibiyotikler, kortikosteroidler, immünomodülatörler ve biyolojik ajanlar (infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, vedolizumab ve natalizumab) gibi kategorileri içerir.⁹ Cerrahi tedavi ise medikal tedaviye yanıtız hastalık, perforasyon, malignite ihtimali, aşırı kanama, toksik megakolonun perfore olması, bağırsakta striktür oluşması, apse ve fistül oluşması gibi durumlarda uygulanır.

Hayvan modelleri üzerinde deneysel kolit oluşturmak için literatürde asetik asit, trinitrobenzen sülfonik asit, dekstran sodyum sülfat gibi çeşitli ajanlar kullanılmıştır. Asetik asit ile oluşturulan kolit modelinde rektal bir kateter yardımıyla verilen asetik asitin etkisi 4 saatte başlamakta olup 7 güne kadar devam edebilmektedir.¹⁰ İlk aşamada mukoza epitelinde nekroz ve ödem görülmektedir. Mukoza ve submukozada oluşan inflamasyondan sonra diğer inflamatuvar hücre ve mediatörlerin katılımıyla doku hasarı şiddetlenir.

Deneysel kolit modellerinde tedavi edici ajan olarak çeşitli madeller kullanılmış olup kantaron yağı bunlardan birisidir. Kantaron bitkisi (Hypericum L.-St. John's wort)

antarktika hariç her kıtada bulunmakta olup içerdği bileşenleri ile çeşitli etkiler gösterebilmektedir. Antidepresan, antimikrobiyal, antiviral, kanser önleyici, yara iyileştirici, antienflamatuvar etkileri mevcuttur. En bilinen aktif bileşenleri hiperforin ve hiperisinidir. Kantaron bitkisinden kantaron yağı, kantaron çayı, kantaron dekoksu, kantaron ekstresi gibi maddeler elde edilip tedavi edici ajan olarak kullanılabilir. ¹¹⁻²⁰

Bu çalışmada literatür bilgileri eşliğinde asetik asitle indüklenmiş rat kolit modelinde kantaron yağının etkinliğinin incelenmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kolon Embriyolojisi

Dördüncü gestasyon haftasında primitif bağırsaktan gelişen kolon: Ön bağırsak (foregut), orta bağırsak (midgut), son bağırsak (hindgut) şeklinde üç kısma ayrılır. Midguttan sağ kolon köken alır. Hindguttan ise sol kolon başlangıcından anüsün proksimal kısmına kadar olan kolon ve alt ürogenital sistem köken almaktadır.

Midgut 6. gestasyonel haftada gelişmekte olup abdomen dışına çıkarken saat yönüne ters olacak şekilde 270°'lik dönüşünü süperior mezenterik arter etrafında tamamlayarak abdomendeki son halini almaktadır. Hindgut 6. haftada anatomik septumla dorsalde rektuma bölünen kloaka ile ventralde ürogenital sinüs ile sonlanmaktadır.²¹

2.2. Kolon Histolojisi

Sindirim kanalında görülen dört karakteristik tabaka kolonda da görülmektedir. Diğer gastrointestinal bölgelerden ayrı olarak eksternal müsküler tabakanın dış longitudinal kas tabakası 3 kas bandı olarak bulunur. Bu bantlara tenya koli denilmektedir. Dış kolon yüzeyinde küçük kesecikler şeklinde haustra koli adı verilen tenya koliler bulunmaktadır. En dış tabakada ise serozada küçük yağ uzantıları şeklinde olan omental appendiksler bulunmaktadır (Şekil 1).²²

2.2.1. Tunika Mukoza

Kolon mukozasında ince bağırsaklardan farklı olarak villus yapıları ve plika sirkularis bulunmaz.²²

2.2.1.1. Epitel

Lieberkühn kriptaları mukozanın tüm kalınlığı boyunca düz tübüler bağırsak bezleri olarak yer almaktadır. Lieberkühn kriptaları yüzey epiteline benzer şekilde silindirik tek katlı epitel hücrelerinden oluşur. Bezlerin lümenleri taban haricinde dardır. İntestinal lümen ile bezleri goblet hücreleri, emilim hücreleri ve daha az olan enteroendokrin hücreler sarmaktadır.²³

Kolonositler mukozada yer alan silindirik emilim hücreleridir. Su ve elektrolit geri emilimi gibi görevleri vardır. Bu hücreler yüzeylerinde düzensiz mikrovillusları barındırmaktadır. Goblet hücreleri, kolonda ince bağırsağa göre daha fazla olup bol miktarda mukusu intestinal lümene salgılar. Üretilen mukus bağırsak yüzeyinin kayganlaşmasını sağlamaktadır (22).

2.2.1.2. Lamina Propriya

Gevşek bağ dokusu yapısında olan lamina propriya epitelin alt kısmında bulunmaktadır ve yapısında diffüz lenfoid doku, mukozal bezler, kan ile lenf damarları, düz kas hücreleri, sinir lifleri yer almaktadır. Epitelin interselüler alanından vasküler alana su ve elektrolit geçişinin düzenlenmesinde bu bölgede yer alan fenestralı absorbtif venöz kapillerlerin bazal laminası görev almaktadır.²²

2.2.1.3. Muskularis Mukoza

Muskularis mukoza tabakası, ince bir musküler tabaka olup mukozayı daha derin submukozadan ayırmaktadır.²²

2.2.2. Tunika Submukoza

Submukozal stromada lamina proprianın hücresel içeriğinin aynısı bulunmaktadır. Meissner submukozal plexus ve derin submukozal plexus olarak adlandırılan iki nöral plexus bu tabakada yer almaktadır. Submukozanın arteriolleri, venülleri ve lenfatiklerini içerir.²³

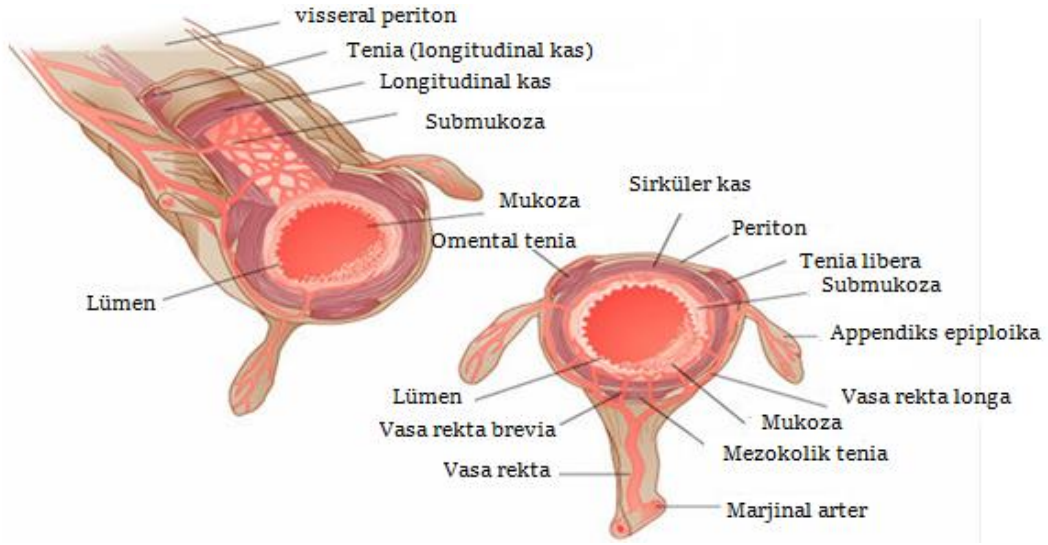
2.2.3. Tunika Muskularis

Auerbach plexusu iç kısmını sirküler, dış kısmını ise longitudinal kasların oluşturduğu iki kas tabakası arasında yer alır. Tenia coli adı verilen üç kalın longitudinal bant, dış longitudinal tabaka lifleri olarak bulunmaktadır.²³

2.2.4. Tunika Seroza

Appendiks, çekum, transvers kolon ve sigmoid kolonu ince ve gevşek bir bağ dokusu yapısıyla tamamen sarmakta olup çıkan kolon, inen kolon ve rektumun bir

bölümünde de yer alır.²³



Şekil 1. Kolon dokusunun makroskopik histolojik yapısı

2.3. Anatomi

İleoçekal valv ile rektosigmoid köşe arasında olan kolon ortalama olarak 1,5 metre uzunluktadır. Sırasıyla çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon ve sigmoid kolon olarak seyrederek rektosigmoid bileşkede rektum ile birleşir. İçten dışa mukoza, submukoza, sirküler kas, longitudinal kas ve seroza tabakaları bulunur. Aralarında 120 derece olan 3 adet tenia coli kolonun dışında appendikste birleşmiş olarak bulunur. Haustra koliler tenialar arası keseleşmeler olup, yarım ay şeklindeki plika semilunarisler ile ayrılırlar.²⁴

2.3.1. Çekum

Kolonun en geniş yeri (ortalama çap 7,5-8,5 cm.) ve ilk bölümü olup tüm yüzeyleri periton ile örtülüdür. Psoas kası, iliak kas, lateral kütanöz sinir arkasından geçmektedir.²⁴

2.3.2. Çıkan Kolon

İkinci kısım olarak çıkan kolon, çekumdan başlayarak karaciğer komşuluğuna doğru hepatik köşeyi oluşturur. Periton ile ön ve yan kısımları örtülmüş olup yaklaşık uzunluğu 20 cm kadardır. Toldt fasyası ile karın arka duvarına bağlıdır.²⁵

2.3.3. Transvers Kolon

Çıkan kolondan sonra hepatik fleksuradan başlayıp ilk olarak ön aşağı ve lateralden mediale umblikusa doğru yönelir. Orta hattan itibaren önden arkaya, medialden laterale, aşağıdan yukarıya yönelerek splenik fleksura bölgesine ulaşır. Yaklaşık 50 cm. uzunluğunda ve tamamen periton ile örtülü kolonun en hareketli kısmıdır. Omentum majusa tamamen yapışık, duodenum 2.bölgesi ve pankreas baş kısmı ile komşu, gastrokolik bağla mideye bağlıdır. Transvers kolon dalağın inferiorunda keskin bir açılı ile aşağıya yönelir ve splenik fleksurayı oluşturur.

2.3.4. İnen Kolon

Ortalama 25 cm'lik kolon kısmını oluşturur. Sol böbrek, psoas majör kası ve kuadratus lumborum kası ile komşudur. Sol iliak fossada yer alır.

2.3.5. Sigmoid Kolon

Kolonun en dar yeri olup yaklaşık 2,5 cm çapı vardır. İnen kolon ile rektum arasındaki ortalama 40 cm'lik kısımdır. Rektosigmoid bileşke promontoriumun hemen önünde bulunur. Bu bölgede appendiks epiploikalar kaybolup, tenyalar net olarak görülemez.

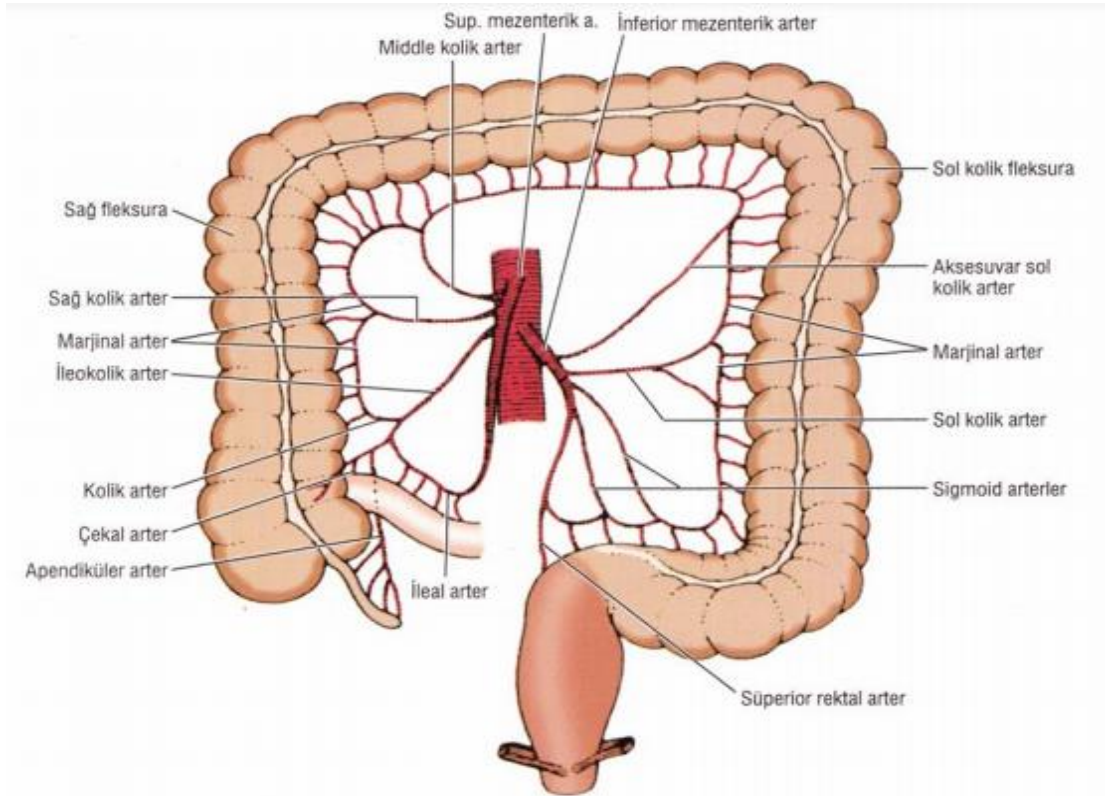
2.3.6. Rektum

Ortalama 14 cm uzunluğunda ve 4 cm genişliğindedir. Sakrum ve koksiksin eğimine uygun olarak promontoriyumdan arkaya ve aşağıya doğru yönelir. Anüs ile pelvik diyaframada birleşir. Proksimal 2/3'lük kısmı periton ile örtülüdür. Appendiks epiploika, haustra ve tenya içermez.

2.3.7. Kolonun Arteriyel Sistemi

Aortanın önünden, çölyak trunkusun altından süperior mezenterik arter (SMA) ayrılır. İleokolik, sağ kolik, orta kolik dalları ile çekum, çıkan kolon ve transvers kolonu besler. SMA'nın altında infrarenal aortadan çıkan inferior mezenterik arter (İMA), sol kolik arter, sigmoidal arter ve süperior rektal arter dallarını verir. Sol kolonu ve sigmoid kolonu besler. Splenik köşe hizasında SMA ve İMA arasında kollateraller bulunur. Sağ

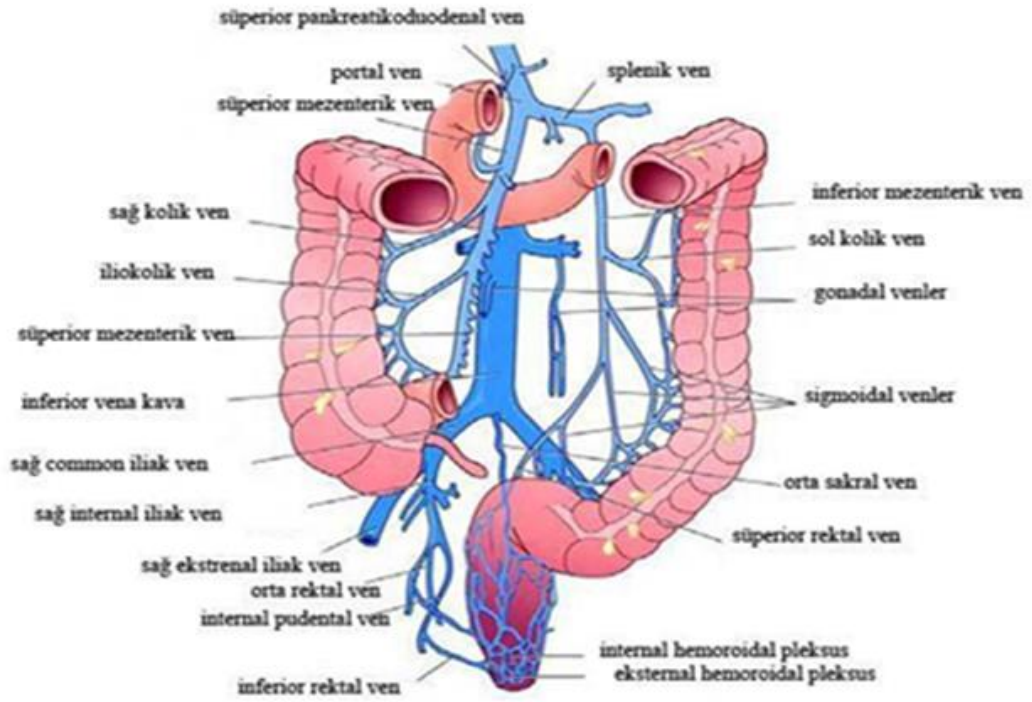
kolik, orta kolik, sol kolik arterler ve ileokolik arter arasındaki anastomozlar Drummond'un marjinal arterini oluşturur. Kolona vasa rektaları verirler. Mezenterik tarafta sürekli bir kan akımı bu sayede olur. Riolan arkı SMA'nın orta kolik dalı ile İMA'nın sol kolik dalı arasındaki değişken anastomozlardır. İMA devamında süperior rektal arter olur. İnternal iliak arterden köken alan medial rektal arter ve internal pudental arterin inferior rektal arter dalı ile anastomoz yapar ve rektumu beslerler (Şekil 2).^{25,26}



Şekil 2. Kolon arteriyel sistemi

2.3.8. Kolonun Venöz Sistemi

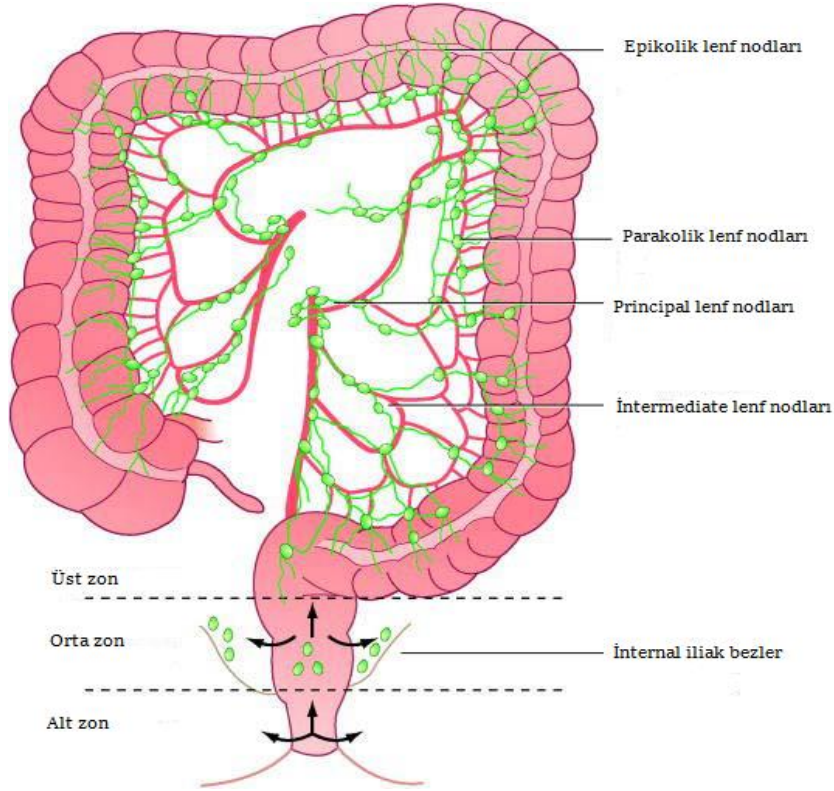
Kolonun venöz sistemi genellikle arteriyel sistemle aynı isim ve traktusta olur. Appendiks ve çekum, ileokolik ven yoluyla süperior mezenterik vene (SMV) ve oradan da portal vene (PV) venöz drenajını yapar. Çıkan kolon ve sağ köşenin venöz drenajı arterial dolaşımı ile aynı isimde ve paralel seyrederek SMV yolu ile PV'ye drene olur. Yine inen kolon, inferior mezenterik ven (IMV) ile splenik vene ve son olarak portal vene arteriyel yapısı ile aynı isim ve paralellikte venöz drenajını yapar (Şekil 3).



Şekil 3. Kolon venöz sistemi

2.3.9. Kolonun Lenfatik Sistemi

Serozanın iki yaprağı arasında bulunan epikolik lenf nodları, submüköz ve subseröz lenf pleksuslarını drene eder. Epikolik lenf nodları parakolik lenf nodlarına drene olur. Parakolik lenf nodlarından intermediate lenf nodlarına drenaj olur. Splenik fleksuraya kadar lenfatik drenaj SMA çıkışında, daha distalde bulunan kolon segmentinin lenfatik drenajı İMA çıkışında bulunan principal lenf nodlarına olur. Lenfatik drenaj iliolumbal zincire ve oradan da duktus torasikusa olur. Mukozada lenfatik pleksus bulunmamaktadır (Şekil 4).



Şekil 4. Kolon lenfatik sistemi

2.3.10. Kolonun Sinirleri

T11-L3'teki sempatik ganglionlardan sempatik sinirler oluşur. Sempatik sinirler ileoçekal valvin ve anal sfinkterin tonusunu artırarak, peristaltizmi ve sekresyonları azaltarak defekasyonu geciktirir. Nervus vagustan köken alan parasempatik sinirler sağ kolonu, S1-S3 pleksusundan köken alan parasempatik sinirler ise sol kolondaki peristaltizmi ve sekresyonları artırır. Splenik fleksuraya kadar da sakral parasempatiklerin dağılımı mevcuttur.

2.4. Kolonun Fizyolojisi

Gastrointestinal sistem içerisinde sindirilen besinlerin depolanması ve iletilmesi gibi görevleri olan kolonun daha önemli işlevleri de bulunmaktadır. Ortalama olarak 1500 ml/gün kimus kalın bağırsağa geçer. Kolona geçen kimusta bulunan su ile elektrolitler büyük oranda emilir. Emilim kolonun proksimalinde büyük oranda gerçekleşirken, depolamada distal kolon görevlidir.²⁷ Kolonun başlıca görevleri: salgılama, taşıma, emilim ve depolamadır.

Depolama Görevi: Emilim aşamasından büyük ölçüde çıkmış sindirimi

tamamlanmış dışkıyla beraber bazı gazları depolar.

Emilim Görevi: Günlük ortalama 600-1000 ml % 90 kadarı su olan ileum içeriği kolona geçmektedir. Su emiliminin neredeyse tamamı çekum ve çıkan kolonda gerçekleşir. Emilimden sonra geriye kalan 180 ml kadar su dışkı ile atılır. Suyu ek olarak sodyum, klorür, sakkaroz ve laktoz da emilir.

Taşıma Görevi: Kolonun itici ve itici olmayan hareket olarak adlandırılan iki hareket şekli bulunur. İtici tip hareketler çok sayıda haustranın birlikte kasılması, kütsel itme ve peristaltik hareketlerle gerçekleştirilerek kolon içeriğinin distale doğru taşınması sağlanır. İtici olmayan hareketlerin gerçekleşmesi sırasında haustralar sırayla kasılmakta ve böylece mukosa teması en üst düzeyde sağlanarak kolon içeriğinin karışmasına, sıvı elektrolit emiliminin kolaylaşmasına ve elektrolit değişimine fırsat tanımış olur. Ağızdan fizyolojik koşullarda alınan besinler ortalama 4-5 saatte çekuma ulaşır, çıkan kolonu 6 saat içinde doldurur, hepatik fleksuraya ulaşır ve 12 saatte splenik fleksuraya varmış olur. Ağızdan alınan besinler ortalama 20 saat sonra rektosigmoid kolona ulaşmış olur.²⁷

Salgılama Görevi: Tüm diğer görevlerin kolaylıkla gerçekleşebilmesi için kolonun sağlıklı bir salgılama işlevine de sahip olması gerekir. Kolon klorür emilimine karşı lümene az miktarda bikarbonat vererek pH'ın 8-8,4 aralığında kalıp alkali ortam olmasını sağlar. Bunun yanında salgılanan mukus ile potasyum lümene geçer.^{27,28}

2.4.1. Kolonda Sıvı Elektrolit Fizyolojisi

Kolonun diğer önemli görevlerinden biri sıvı ve elektrolit dengesidir. Su, sodyum (Na), klor (Cl) emilirken, mukus, potasyum (K) ve bikarbonat (HCO₃) sekrete edilir. Kolon kendisine gelen içeriğin miktarını azaltmak için suyun ve elektrolitlerin % 90'dan fazlasını absorbe eder. Bir gün boyunca ince bağırsaklara geçen 8 litre kadar sıvının 6,5 litresi ince bağırsaklarda emilirken, yaklaşık 1,4 litre kadarı da kolonda emilir. Geriye kalan yaklaşık 100 ml ise dışkı ile atılmış olur. Kolon günlük yaklaşık 6 litre su ve 1000 mEq NaCl kadar emilim yapabilecek kapasitededir. Suyun ve sodyumun büyük kısmı sağ kolon ve transvers kolonda emilmektedir. Sodyum yüksek gradiyent aracılığıyla emilir. Hücre içindeki sodyum ve sodyumun emilimi aldosteron aktivitesi ile düzenlenir. Lümen pH'sının düşmesi ile Cl emilimi artar. Klor konsantrasyonunun lümendeki artışı HCO₃ sekresyonunu arttırmaktadır. Klor

konsantrasyonu 3/4 oranında NaCl emilimi ve 1/4 oranında HCO₃ değişimi şeklindeğir. Aktif ve pasif taşıma mekanizmaları ile Cl değişime uğramaktadır. Na aktif transportu ile oluşan gradiyent ile K sekrete edilir. Kolonda bakteriyel fermantasyon sonucu oluşan kısa zincirli yağ asitleri ve bazı lifli gıdaların sindirilemeyen karbohidratları da pasif olarak emilir. Apikal membran permeabilitesini Na'a karşı arttıran aldosteron ve glukokortikoidler, Na emilimini arttıırırlar. Aldosteron ve epinefrin K'un sekresyonunu arttırır. Epinefrin ayrıca aktif NaCl emilimini de arttırır.

2.4.2. Motilite

Üç farklı tipte kolon kontraksiyonu bulunur.

2.4.2.1. Retrograd Hareket

Bu hareket, kolonik içerikle kolon mukozası arasında daha fazla temas süresi ve temas yüzeyi sağlayarak kolon transit zamanını uzatır.

2.4.2.2. Segmental Kontraksiyon

Longitudinal ve sirküler kasların, izole bir kolon segmentinde eşzamanlı kontraksiyonudur ve en sık görülen kontraksiyon tipidir. Yiyecekler ve kolinerjik ilaçlarla artar. En sık sağ kolonda görülsede tüm kolon bölümlerinde olabilir. Divertikül oluşumunda sigmoid kolondaki kontraksiyonların sorumlu olabileceği öne sürülmüştür.

2.4.2.3. Kitle Hareketi

Uyarı oluşturan kitle bölgesinin proksimalinde kasılma ve distalinde gevşeme şeklinde koordine hareket olup kolonik hareketler arasında en az olanıdır. Bu hareketler 24 saat boyunca ortalama 3-4 sefer 1 cm/sn kadar hızla lümendeki içeriği distale doğru iterek ortalama 30 saniye kadar devam eder. Eş zamanlı olarak 200 mmHg yi bulan basınç değerleri olabilir.

Normal kolon hareketlerinin en önemli uyarını ağızdan alınan besinlerdir. Besinler mideye ulaştıktan sonra 2 refleks kolonu uyarır. Bunlar gastrokolik ve duodenokolik refleksler olup kolonu uyararak dışkılama isteği oluşmasını sağlarlar. Yağ bakımından zengin besinlerin oluşturduğu refleks daha güçlüdür. Kolon hareketlerinin

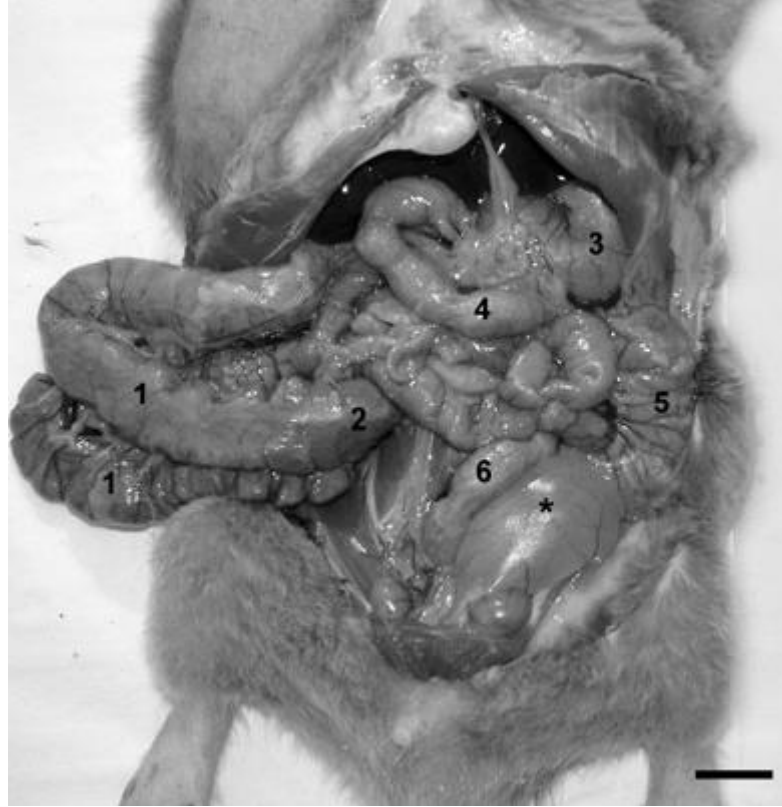
regölasyonunda nöral aktivite, kolesistokin, gastrin, gastrik inhibitör peptidin de fonksiyonları mevcuttur. Korku, anksiyete, uyku gibi değışiklikler kolon hareketlerini azaltır. Kolonik distansiyon, fiziksel aktivite gibi uyarılar ise kolonik aktiviteyi artırır.

Kolon, intrinsik (enterik sinir sistemi) ve ekstrinsik (otonom sinir sistemi) sinirlerinin kompleks etkileşimi ile innerve edilir. Enterik sinir sistemindeki nöronların hücre gövdeleri, submukozal ve miyenterik pleksusu oluşturan ara bağlantı lifleri ile ganglionlar halinde düzenlenir. Bu sinirler, hareketliliği (myenterik), salgılanmayı, kan akışını ve muhtemelen bağışıklık fonksiyonunu (submukozal) modüle eden lokal nöral refleks devrelerinde düzenlenir. Enterokromaffin hücreden çevresindeki lamina propria'ya salınan serotonin (5-HT), kimyasal ve mekanik uyarılara cevap olarak bu sinirlere önemli bir sinyal yoludur. Asetilkolin, P maddesi ve serotonin, kas kasılmalarına yol açan lokal devreleri harekete geçirir. Asetilkolin, P maddesi ve serotonin gibi uyarıcı nörotransmitterlerin salınımı, yerel devreleri aktive etmeye yarar. Reseptör alt tipleri, motilite gibi kolonik fonksiyonları değıştirmek için tasarlanan ilaçların geliştirilmesi için farmakolojik hedefler sağlar. Ana inhibitör nörotransmitter nitrik oksittir. Enterik sinir sisteminin önemi, rektum ve kolonun değışken uzunluklarında inhibitör nöronların konjenital yokluğu ile karakterize olan Hirschsprung hastalığı ile örneklendirilmiştir. Bu, kolonun etkilenen bölgede gevşememesiyle sonuçlanır.²⁹

Otonom sinir sistemi, dorsal kök ganglionlarında hücre gövdeleri bulunan duyuşal sinirleri ve sempatik ve parasempatik sinirleri motor sinirleri içerir. Sağ kolonu innerve eden parasempatik sinirler vagus siniri içinde hareket eder. Sol kolonu innerve edenler pelvik sakral sinirlerden kaynaklanır. Parasempatik sinirler ağırlıklı olarak uyarıcıdır ancak sempatik sinirler inhibe edicidir. Otonom sinirler, kolondaki enterik sinir devrelerini modüle eder ve otonom gangliyon, omurilik ve beyin düzeyinde sinirsel reflekslere katılır. Beyin-bağırsak bağlantıları, hem iç uyarıcıların algılanması (duyuşal) hem de merkezi uyarıcılara yanıt olarak kolonik fonksiyonun (motor) değıştirilmesinde önemlidir. Bu bağlantı ile kolonik aktivitedeki önemli değışiklikleri uyandırabilen merkezi bir uyarıcı örneği akut strestir. Bu uyarıcı, kortikotropin salma faktörü gibi merkezi hormonların salınmasına neden olur. Bu hormonlar, kolondaki motilite düzenlerini uyarıcı ve ishal ile sonuçlanabilecek parasempatik yolları aktive eder.²⁹

2.5. Ratlarda Kolon Anatomisi

İnsanlardan farklı olarak ratlarda ileoçekal valv gibi bir yapı bulunmamaktadır. Çekum batın sağ alt kadrantını neredeyse tamamen dolduran 6 rakamı şeklinde ve kolonda çapın en geniş olduğu yerdir. Çekumdan sonra çap azalarak çıkan kolon, sağ köşe, transvers kolon, sol köşe, inen kolon olarak devam etmektedir. Kolonda makroskopik olarak tenya yapıları görülmez. Ratların kolonlarının tümüyle mobil olup visseral periton ile örtülü olması, deneysel kolit araştırmaları için uygun bir model olmalarını sağlar. Ratların rektumları bağırsağın uzun eksenine paralel hale gelen mukozal oblik pililer ile kolonun diğer bölümlerinden ayırt edilebilir (Şekil 5).³⁰



1-2: çıkan kolon, 3: mide, 4: duodenum, 5: çekum, 6: inen kolon, *: mesane

Şekil 5. Rat kolon anatomisi

2.6. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (ülseratif kolit ve Crohn hastalığı) klinik olarak oldukça heterojen şekillerde karşımıza çıkan, değişik sistemik ve ekstraintestinal tutulumlarla seyredebilen kronik, tekrarlayıcı gastrointestinal inflamasyon ile karakterize hastalık grubudur.³² İnflamatuvar bağırsak hastalıkları tanısı klinik,

histopatolojik ve endoskopik bulgulara dayandırılır. İnflamatuvar bağırsak hastalığı etyopatogenezinde çevresel, genetik ve immünoregulator faktörlerin kombinasyonu hipotez olarak ileri sürülmektedir. Çevresel faktörler ve bazı antijenlerin genetik alt yapı ile immün sistemde oluşturduğu yanıt sonucu oluşukları iddia edilmektedir.^{32,33} Crohn hastalığı ve ülseratif kolit insidansı tüm dünyada giderek artmakta olup halen tedavi edilebilir değildirler ve yinleme riski olan kronik hastalıklardır. Hastalığın progresyonu ve prognoz 1950'lerde steroidlerin, 1970'lerde immunsupresanların ve son yıllarda biyolojik ilaçların keşfi ile büyük oranda değişmiştir. Bu tedaviler, ciddi komplikasyonları önleme ve yaşam kalitelerini düzeltmelerine karşın hastalığın doğal seyrini değiştirdiklerine yönelik yeterli kanıt yoktur.^{34,35}

Ülseratif kolit kolonu etkiler iken, Crohn gastrointestinal sistemin ağızdan perianal bölgeye kadar herhangi bir bileşenini tutabilir.³⁶ Ülseratif kolit, kolonun mukozal tabakası ile sınırlı inflamasyon ataklarının tekrarlanması ve iyileşmesi ile karakterize kronik bir inflamatuvar durumdur. Hastaların tamamına yakınında rektum etkilenir, kolonun daha proksimal kısımları devamlılık arz edecek şekilde tutulur. Ülseratif kolitin şiddeti genellikle hafif, orta veya şiddetli hastalık olarak sınıflandırılır; bununla birlikte, hastalık aktivitesinin tanımları kullanılan spesifik endekse veya puana bağlı olarak değişebilir.³⁷ Bağırsak epitel hücrelerinde nekroz, mukozada ödem, polimorfonükleer hücrelerden oluşan kript apseleri, kronik iltihap hücreleri, vasküler konjesyon ve ülserler ile kendini gösterir.^{38,39} Karın ağrısı, rektal kanama ve kanlı mukuslu diyare temel semptomlarıdır.^{40,41}

Crohn hastalığı, transmural inflamasyon ve atlamalı tutulma alanları (yani, hastalık alanlarıyla kesintiye uğramış normal görünen barsak segmentleri) ile karakterizedir. Crohn hastalığının transmural inflamatuvar doğası, fibrozis ve darlıklara ve ülseratif kolitli hastalarda tipik olarak görülmeyen obstruktif klinik tablolara yol açabilir. Transmural inflamasyon, mikroperforasyon ve fistül oluşumuna yol açan sinüs yollarına da neden olabilir. Crohn hastalığı sıklıkla ileum ve proksimal kolon bölgesinde tutuluma sebep olmaktadır.³⁷ İnflamatuvar bağırsak hastalığı tedavisinde steroidler, immünomodulatorler (6-merkaptopürin, metotreksat veya azatiyoprin gibi) ve/veya biyolojik ilaçlar (infliksimab, adalimumab, certolizumab veya natalizumab dahil) kullanılmaktadır. Tedavideki amaç, komplikasyon oluşumunu engellemek ve indüksiyon oluşturup bunun devamını sağlamaktır.

İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastaların yaklaşık % 10'unda belirsiz kolit vardır. Bu terim Crohn kolitinin ülseratif kolitten ayırt edilemediği durumlarda kullanılmaktadır.⁴²

2.6.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları Epidemiyolojisi

İnflamatuvar bağırsak hastalığı insidansı ve prevalansı bazı bölgelerde artmakta, aynı zamanda coğrafi bölgelere göre de değişmektedir. Örneğin, Rochester Epidemiyoloji Projesi verilerinin kullanıldığı bir çalışmada hem ÜK hem de CH prevalansı 2000 ve 2011 yılları arasında arttığı bulunmuştur. Bu çalışmada ÜK için % 34, CH için ise % 41'lik artış bildirilmiştir. Bu duruma, ortalama yaşam süresinin uzamasının da katkıda bulunduğu düşünülmektedir.^{43,44} İnflamatuvar bağırsak hastalıkları her yaşta prezente olabilir. Hem ÜK hem de CH hastalarının çoğunda hastalık 15-30 yaşları arasında başlamaktadır. Bazı çalışmalarda ise her iki hastalık için bimodal yaş dağılımı tarif edilmiş ve olası ikinci pikin 50-80 yaşları arasında olduğu ifade edilmiştir.^{45,46} Cinsiyete göre İBH insidansında küçük farklılıklar olduğu düşünülmektedir. Erişkin başlangıçlı CH'da, hormonal faktörlerin etkisine işaret edecek şekilde hafif kadın cinsiyet baskınlığı olduğu, ÜK hastalarında ise hafif erkek baskınlığı olduğu bildirilmiştir.^{44,47} İnflamatuvar bağırsak hastalıkları Yahudilerde daha yaygın olarak izlenmektedir.⁴⁸ Siyahlarda ve Hispanik nüfusta beyaz ırka göre insidansı daha düşüktür.⁴⁹ Etnik ve ırksal farklılıklar, çevresel faktörler ve yaşam tarzı ile de ilişkili olabilir.⁵⁰ Örneğin, Avrupa ve Amerika Yahudilerinde Asya ve Afrikadakilere göre İBH sıklığı daha yüksektir. Ek olarak, İBH insidansı beyaz ırktan olmayıp şehirlerde yaşayanlarda artmakta ve bazı durumlarda beyaz ırkı geçebilmektedir.⁵¹ Ülkemizden yapılan İBH prevalans çalışmalarında farklı sonuçlar bildirilmiştir. 2003 yılında Trakya bölgesinde gerçekleştirilen çalışmada, ÜK prevalansı 100.000'de 4.9, insidansı ise 100.000'de 0.59-0.89 bulunmuştur.⁵² İnflamatuvar bağırsak hastalığı çalışma grubunun 2009 yılında bildirdiği çok merkezli çalışmada, ÜK için insidans 100.000'de 4.4, CH için ise 100.000'de 2.2 bulunmuştur.⁵³

2.6.2. Crohn Hastalığı

Terminal ileum ve ileoçekal bölgenin en sık etkilendiği, gastrointestinal kanalda ağızdan anüse kadar herhangi bir bölgeyi tutabilen bir hastalıktır. Hastalıkta izole ince

bağırsak tutulumu % 30, izole kolon tutulumu % 25, ileum ve çekum eş zamanlı tutulumu % 40 şeklindedir. Crohn hastalığı segmental tutulum gösterip, inflamasyon intestinal tabakaların tümünü tutar ve tutulumun olduğu segmentlerin arasında sağlam alanlar olabilir.^{54,55} Temel semptomları karın ağrısı, ishal ve sağ alt kadranda kitle olmakla birlikte bulantı, kusma ve lümende daralma olduğunda ani kolik karın ağrısı da görülen semptomlarından. Hastaların çoğunda ishal görülmesine rağmen kanlı ishal Crohn hastalığında nadir, rektum tutulumu olanlarda tenezm ile birlikte sık ve azdır. Prognozu tutulan yer, yaygınlık ve ekstraintestinal organların tutulumu gibi etmenler belirler.⁵⁶ Her iki hastalıktada ekstraintestinal bulgular görülebilir. Eklemlerde, gözlerde ve ciltte iltihaplanma ile çocuklarda büyüme ve gelişme geriliği ekstraintestinal bulgular olarak sayılabilir.⁵⁷

Crohn hastalığı üç şekilde sınıflandırılabilir: İnflamatuvar, penetran ve stenoza. İnflamatuvar tip klinik olarak ateş, karın ağrısı ve ishalin en belirgin olduğu tiptir. Obstrüksiyon en sık stenoza tiptedir. Üç formun net bir şekilde birbirinden ayrılmaması ve dönem dönem formlar arasında geçişler olabildiği için stenoza tipte eş zamanlı inflamatuvar ve penetran bir tablo da görülebilir.^{58,59}

2.6.3. Ülseratif Kolit

Ülseratif kolit; rektumdan başlayan ve tüm kolonu tutabilen, süreklilik göstererek devam eden, başlıca mukozal ülserasyon ile karakterize edilen, atak ve remisyonlar gösteren, yaşam boyu devam eden ve hafif semptomlardan, kişinin hayatını tehdit edecek boyutlarda ataklar ile değişik klinik semptomlar gösterebilen, kronik inflamatuvar bir hastalıktır.⁶⁰

Ülseratif kolitte inflamasyon genel olarak, rektumda başlayarak proksimale doğru başlıca kolon mukozasında kesintisiz olarak ilerler ve tüm kolon segmentlerine doğru tutulum gösterebilir. İBH'nin diğer önemli hastalığı olan Crohn hastalığının aksine mukozayı atlamadan tutan bir hastalık olarak ele alınır.⁶¹ Mukozada oluşan inflamasyonun şiddetine bağlı olarak çeşitli sonuçlar ortaya çıkabilir. Bunlar; kilo kaybı, halsizlik ve anemi şeklindedir.⁶² Semptomlar inflamasyonun şiddetine ve görülmeye başladığı yaşa göre değişiklik gösterebilmektedir. Çocukluk döneminde görülmesi büyüme ve gelişme geriliğine sebep olabilir. İnflamasyonun derecesine göre göz, eklem, cilt ve karaciğerde bulgu verebilir.⁶³

Hastalık farklı şekillerde sınıflandırılabilir. Tutulan kolon segmentine göre sınıflandırma bunlardan bir tanesi olup distal rektumun tutumuna ülseratif proktit, distalden splenik köşeye kadar tutulumun devam etmesine sol taraf koliti, splenik köşeden sonra tüm kolonun tutulu olmasına pankolit adı verilir. Pankolit ve proktit % 30, sol kolit ise % 40 oranında görülmektedir.⁶⁴ Ayrıca ciddi karın ağrısı ve ishale sebep olarak mortalite dahi oluşturabilen tehlikeli bir form olan fulminan tip kolitte vardır. Back-wash ileit ise hastalık kolonda görülmesine rağmen pankolit formunda ileoçekal valvden reflü olan diyarenin terminal ileumda yaptığı geri dönüşümlü inflamasyondur.⁶⁵

Komplikasyonlar; oluşan derin ülserler bağlı ciddi kanama, kritik karın şişliği, perforasyon, medikal tedavilere cevabın tam sağlanamamasıdır. Yüksek malignite riski oluşturur. Malignite oluşumunda hastalığın süresi, şiddeti, tuttuğu kolon segmenti ve genetik faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir.⁶⁴

Tedavide ana amaç semptomların ve inflamasyonun azalıp remisyonun devamlılığının sağlanmasıdır. Temel ilaç grupları:

- Aminosalisilatlar (5-ASA),
- Steroidler,
- Azatioprin, 6-merkaptopürin ve metotrexat gibi immün modülatörler ve
- Antibiyotiklerdir. Medikal tedavi ile başarı sağlanamamış hastalar cerrahi tedaviye gider ve cerrahi tedavi Crohn hastalığının aksine ülseratif kolitte küratiftir.⁶⁶

2.6.4. İBH Patogenezi

Patogeneizde çevresel faktörler, konak faktörleri ve genetiğin rol oynadığı yapılan genetik ve immünolojik çalışmalar ile açıklığa kavuşturulmaya çalışılmıştır.⁶⁷ Hastalığın ortaya çıkmasında, genetik alt yapısı olan kişilerde bağışıklık sistemindeki bozulma ile bağırsağın bariyer görevinde değişiklik olması önemli rol oynar.⁶⁸ Güncel çalışmalara göre iddia edilen teori bağışıklık sisteminin normal baskılama görevi yerini getirememesi ve intestinal floraya karşı bozulmuş bir immün yanıt oluşturması şeklindedir. Bakteriyel ürünler ile immünmediatörlerdeki veya bariyer görevindeki bozukluk sonrası devamlı temas ve sonrasında tolerans kaybı nedeniyle immün sistemdeki normal baskılanmanın olmamasıdır. Besinlerin üretim ve tüketiminde, bakteriyel ve viral etmenlerde oluşan değişiklikler kolon mikroflorasını da

değiştirmektedir. Hangi bakteri çeşitlerinin sindirim sistemine kolonize olacağı noktasında genetik önem kazanmaktadır.⁶⁹ Genetik patogeneze önemli bir rol almaktadır.⁷⁰ Hastaların 1. derece akrabalarında 4-20 kat kadar hastalığın artışı söz konusudur.^{32,71} Crohn hastalığının tek yumurta ikizlerindeki birlikteliği % 30-60 iken ülseratif kolitte bu oran % 13'tür. Crohn hastalığının çift yumurta ikizlerinde birlikteliği % 4 iken ülseratif kolitte bu oran % 2 olarak tespit edilmiştir.^{72,73}

Hastalarda çeşitli genler sorumlu tutulsada bunlar içerisinde asıl üzerinde durulan makrofajlardan ve paneth hücrelerinden ekspere edilen CARD15 (Caspase recruitment domain-containing protein) olup, NOD2 (Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2) adıyla da bilinir. Mukozal immün sistemde artmış stimülasyon, CARD15 in varyant formunun bakterilerin peptidoglikan tabakasına duyarlılığı azaltılmasına bağlı olarak konakta immün sistemin birinci basamağının by-pass edilmesi sonucu oluşur.⁶⁰ Yapılan araştırmalarda NOD2 nin tek başına inflamasyon uyarımı için yetersiz olabileceği ve hastalık oluşturabilmesi için ek faktörlerinde gerekli olduğu açıklanmıştır.⁷⁴

Genetik alt yapısı olan kişilerde besin tedariki ve tüketiminde olan değişiklikler, sigara tüketiminde oluşan değişiklikler, güneş ışığı maruziyeti, hava kirliliği, endüstriyel atıklardaki değişiklikler, kentleşme hastalığın ortaya çıkmasına veya hastalık sürecini hızlandıran etkenler olarak önem taşımaktadır.⁷⁵ Ülseratif kolitte sigaranın koruyucu etkisi olmasına rağmen Crohn hastalığında tetikleyici bir ajandır. Ayrıca CH'da sigarayı içip bırakanlar hiç içmeyenlere göre daha fazla risk altındadır.⁷⁶

Enfeksiyöz ajanlarında hastalığın ortaya çıkmasında rol oynadığı görüşü de mevcuttur. Hastalığın alevlenme döneminde, bağırsağın enfeksiyöz hastalıklarından ayrımı çok güçtür. Crohn hastalığında genellikle *Yersinia enterocolitica* ve *Mycobacterium tuberculosis* tespit edilmektedir.⁷⁷ Enfektif ajanların meydana getirdiği granülom yapıları Crohn hastalığında oluşan granüloomlara benzemektedir. Amip, *Shigella*, *Campylobacter*'in bağırsaktaki enfeksiyonları ülseratif kolite benzemektedir. Yinede enfeksiyöz ajanların tek başına hastalık tablosu oluşturmada yetersiz olduğu düşünülmektedir.

Epitelyal sıkı bağlantılar ve sağlam mukus tabakası normalde lümendeki bakterilerin translokasyonu ve antijenlerin artışını engellemek için beraber çalışırlar. Epiteli örtmek için goblet hücrelerinden mukus salgılanır. Epitelyal onarım gücü,

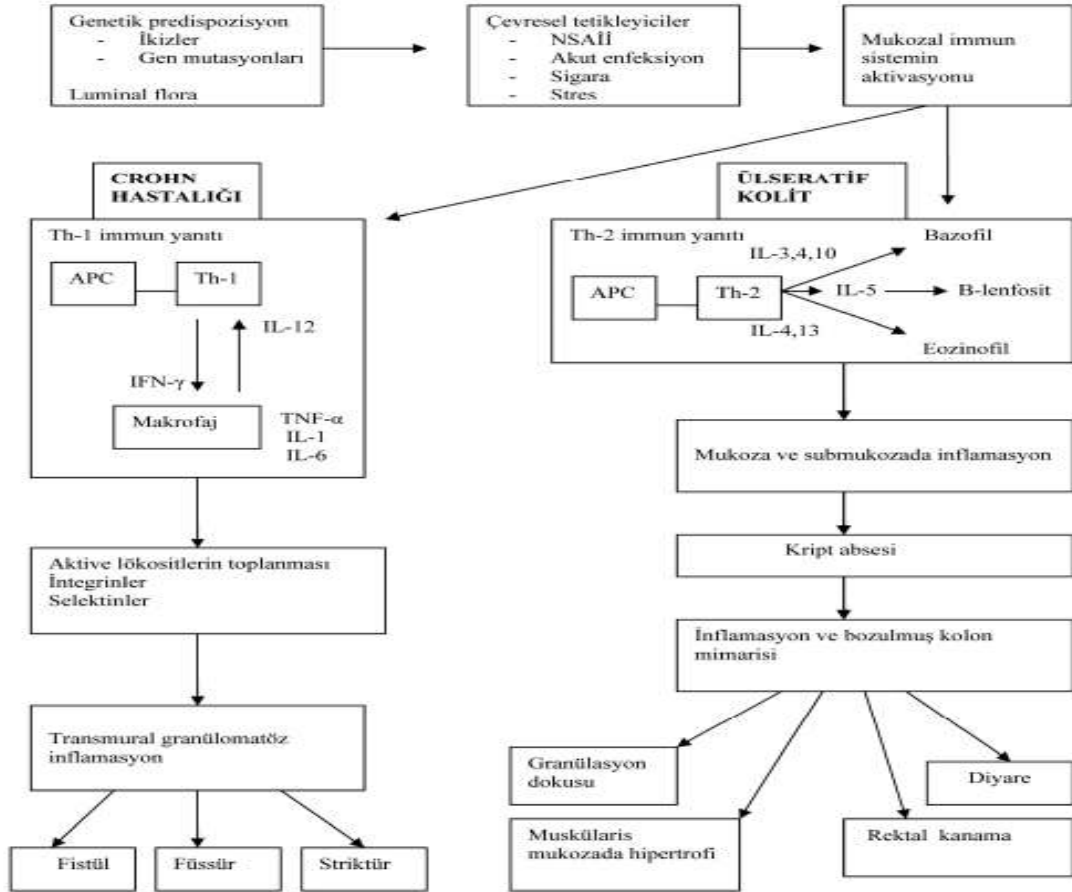
fibroblastlar ve lamina propria mononükleer hücrelerden salgılanan keratinosit büyüme faktörü (KGF) ve değiştirici büyüme faktörü- β (TGF- β) yardımıyla arttırılır. Patojenlere karşı defansta majör olarak epitel hücreleri, paneth hücreleri ve plazma hücrelerinde salgılanan sekretuar IgA (sIgA) tarafından yapılan defensinler görev alır. Defensinler bakteriyel lizisten sorumludurlar. Bakteriyel antijenlerin normalde artışını salgılanan IgA önler. Epitelin bariyer fonksiyonunu, mukozal kan akımını ve klor sekresyonu uyarısı ile intralüminal patojen uzaklaştırılmasını PGE₂ gibi prostaglandinler sağlamaktadır.⁷⁸

Doku harabiyeti immün sistemde olan T lenfositler ve makrofajlarla giden anormal immün cevap şeklindedir. İnterlökin-2 (IL-2)'ye yanıtsız olma ve sitotoksik özelliğinin artması gibi değişiklikler mukozal T hücrelerinde görülmektedir. Sağlıklı normal kişilerde epitelde CD8 (süpresör) T lenfosit hakimiyeti olmasına karşın İBH olan hastalarda epitelde CD4 (helper) T lenfosit hakimiyeti gösterilmiştir.⁷⁹ Normal koşullarda intestinal mukoza fizyolojik inflamasyon durumundadır. Pro inflamatuvar sitokin olan IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α ile antiinflamatuvar olan IL-4, IL-10, IL-11 ve IL-13 denge halindedir. Antijen sunan hücrenin (APC) olayı tetikleyici antijeni sunmasıyla mukozal lenfositler interferon (IFN)-gama ve IL-2'yi sekrete etmek üzere aktive olurlar. IL-2 T hücrelerinin klonal genişlemesini ve T ile B hücre fonksiyonlarını uyarır. IFN-gama ise APC ve makrofajları IL-12'yi üretmek üzere uyarır. Böylece yardımcı T hücresi 1 (Th1) differansiasyonu ve aktivasyonu gerçekleşir, IFN-gama, IL-2 ve TNF üretilir. Bu sistemde bozukluk olması sonucu doku harabiyeti oluşur.⁸⁰

Benzer şekilde proinflamatuvar etkileri bilinen tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) gibi sitokinlerin regülasyonunda etkili olduğu bilinen IL-10 ve IL-6 gibi sitokinlerin miktar ya da yapı olarak bozulması ile karakterize fare suşlarında enterokolit benzeri tabloların oluşması mukozal immün sistemin olaya katıldığına kanıtı olarak sunulmuştur.⁸¹ Ratlardaki deneysel kolit modellerinde proinflamatuvar etkileri bilinen TNF- α , IL-2, IL-8, IL-12 serum seviyelerinin patolojik oranda arttığı, antiinflamatuvar etkileri olan IL-10, IL-4, IL-13 ün serum seviyelerinin anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir.⁸²

TNF- α ve IL-2 gibi sitokinler uyarının çeşidi her ne olursa olsun epitel hücrelerinde, içerdikleri partiküllerle veya tahminlerimiz dışında başka bir nedenle ikincil olarak inflamatuvar yanıt tetiklenmesi sonucu makrofajlardan salgılanarak

hücelere sitotoksik etki gösterip, proliferasyonlarını uyarmaktadır. T helper ve B hücreleri uyarısı sonucu özgül olmayan sitotoksik etki ve özgül antikor üretimini arttırarak antikora bağımlı sitotoksiteyi tetiklemesiyle lökositlerde olaya katılır. Nihayetinde doku harabiyetinin sebebi lökositlerinde olaya dahil olması ile meydana gelen araşidonik asit metabolizmasındaki ürünler ve serbest oksijen radikalleridir.⁸³



Şekil 6. İnflamatuvar bağırsak hastalığı patogenezi⁷⁰

Kolonun epitelinde yer alan koruyucu musin tabakasını reaktif oksijen metabolitleri (ROM) yıkar ve sonucunda da mukozal bariyer yok edilmiş olur. Lökositlerin aktive olup infiltre olması ROM'un üretimini fazlalaştırır ve lamina propriyaya bakteriyel toksinlerin difüzyonuna sebep olarak oluşan hasara katkıda bulunmuş olur. Deneysel kolit modellerinde ROM'un uzaklaştırılması doku harabiyetini azaltmıştır.⁸⁴ Hücre ve doku düzeyinde ROM protein denatürasyonu, lipid membran peroksidasyonu ve DNA hasarı yaparak doku harabiyeti oluşturur. Nötrofillerin inflamasyonlu dokuda infiltrasyonu sonucu MPO enzimi yardımıyla, güçlü sitotoksik

oksidanların ortaya çıkışını kolaylaştırır.⁸⁵ Lipid peroksidasyonu serbest oksijen radikalleri ile hücre membranındaki poliansatüre yağ asitlerinin hızla reaksiyona girmesi sonucu oluşur.^{86,87} Nihayetinde meydana gelen lipid peroksil radikalleri aldehitlere dönüşürler. Artan serbest oksijen radikallerinin bir sonucu olarak doku yıkımı artar ve doku yıkımının en bilinen aldehidi olan MDA seviyelerinin artışı gösterir.⁸⁸ Enerji metabolizmasındaki bozukluk, doku hasarında serbest radikallerin önemini ve antioksidan tedavinin anlamlı olduğunu gösterir.⁸⁹

Ülseratif kolit hastalarının barsak florasında en sık izole edilen ve konsantrasyonu en yüksek bakterinin *bacteroides vulgatus* olduğu ve hastaların serumlarında *Bacillus vulgatus*, *Bacteroides fragilis* ve *Clostridium ramosum* aglutinin titrelerinin de kontrollerdekinden daha yüksek olduğu yapılan çalışmalarda saptanmıştır (90). Hayvan deney modelleri ile luminal floranın inflamatuvar barsak hastalığının gelişimi için gerekli olduğu kanısına varılmış olup genetik alt yapısı mevcut olan hayvanlar mikroptan arındırılmış ortamda doğuştan itibaren tutulmuşlardır. Lüminal flora edinilen hayvanlarda immün sistemin aktive olduğu ve kolit oluştuğu, lüminal floranın oluşmadığı hayvanlarda ise immün sistem aktivasyonunun olmadığı ve kolit gelişmediği tespit edilmiştir.⁹¹

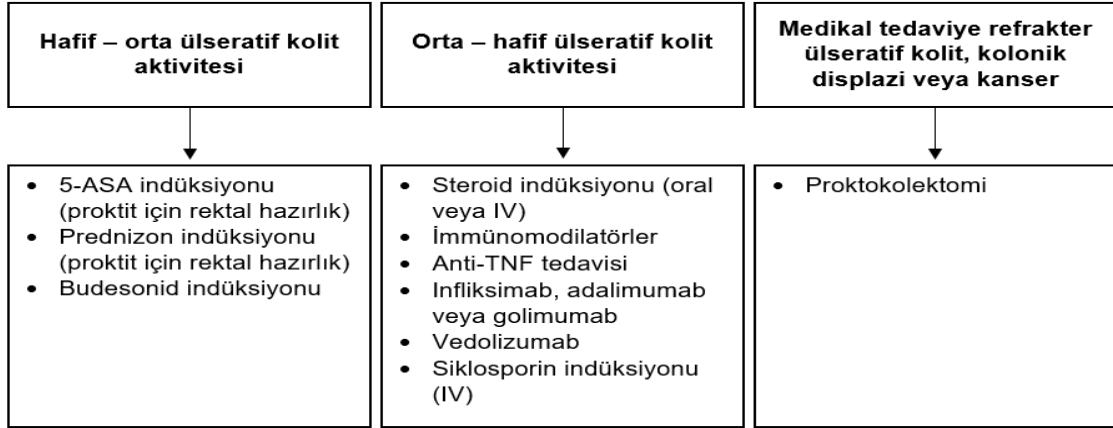
Ülseratif kolitte çocukluk çağlarında yapılan appendektominin hastalığın oluşmaması için koruyucu etkisinin olduğu, Crohn için ise appendektominin hastalık oluşma riskini arttırdığı gösterilmiştir.⁹² Uzun süre stres altında olan kişilerde ülseratif kolit alevlenmesi artmaktadır.⁹³

Henüz kanıtlanamasa da gebelik, çocukluk veya atipik mikobakteriyel infeksiyonlar, diyet ve oral kontraseptifler gibi faktörlerin de hastalığın etiyolojisinde olduğu düşünülmektedir.⁹⁴ Oral kontraseptifler Crohn hastalığı için risk faktörü iken ülseratif kolitte belirgin etkisi olmamakla birlikte relapsları etkileyebilir. Lifli besinlerden fakir, süt ve süt ürünleri ağırlıklı beslenme şeklinin ülseratif kolit relapsları ile ilgili olduğu görüşü hakimdir.⁹⁵

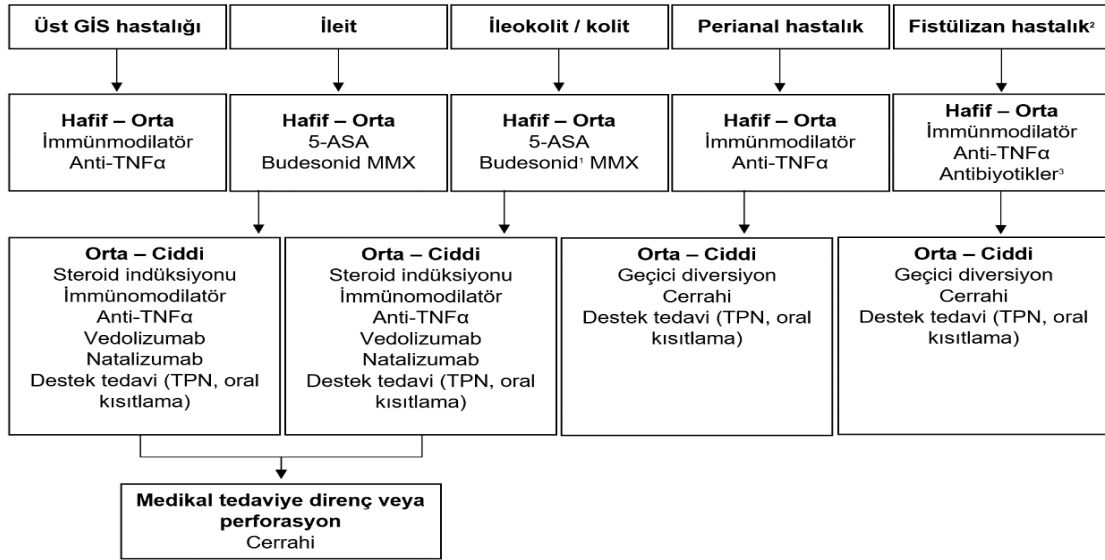
2.6.5. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Tedavi

Tıbbi tedavinin amacı, inflamasyonu azaltmak ve daha sonra klinik remisyonu indüklemek ve sürdürmektir. İBH'yi tedavi etmek için kullanılan ilaçlar 5-aminosalisilat (5-ASA), antibiyotikler, kortikosteroidler, immünomodülatörler ve biyolojik ajanlar

(infliximab, adalimumab, certolizumab, pegol, golimumab, vedolizumab ve natalizumab) gibi kategorileri içerir.⁹ Seçilen spesifik medikal tedavi, hastalığın lokalizasyonuna, derecesine (daraltıcı ve penetran olmayan, daraltıcı, penetran ve fistülize edici hastalık) ve şiddetine dayanmaktadır. Destekleyici tıbbi tedavi olarak örneğin antidiyareik ve antispazmodik ilaçlar da kullanılabilir.



Şekil 7. Ülseratif kolit tedavi algoritması. 5-ASA, 5-aminosalisilat; anti-TNF, anti-tümör nekrotizan faktör; IV, intravenöz.



¹ Proksimal kolon tutulumlu hastalık

² Medikal tedaviden önce abse varlığı dışlanmalı

³ Perianal bölge

Şekil 8. Crohn hastalığı tedavi algoritması. GİS, gastrointestinal sistem; anti-TNF, anti-tümör nekrotizan faktör; 5-ASA, 5-aminosalisilat; TPN, total parenteral nutrisyon.

2.6.5.1. Glukokortikosteroidler

Glukokortikosteroidler inflamasyonun baskılanması için kullanılır. Orta ağır aktiviteli ülseratif kolit ve Crohn hastalığında remisyon sağlanması için kullanılan İBH tedavisinin ana ilaçlarından biridir. İdame tedavide yan etkileri nedeniyle sürekli kullanılmaz. Konvansiyonel kortikosteroid kullanımında prednizolon 40-60 mg/gün, metil prednizolon 32-48 mg/gün 14 gün içinde remisyon sağlandıktan sonra haftada bir 4-5 mg azaltılarak kesilir. Ülseratif kolitte kortikosteroid tedavisi hastalığın tutulum yeri ve şiddetine göre belirlenir. Hafif orta derecede aktif sol kolit ve proktitin tedavisinde steroidler, genellikle topikal ve oral 5 aminosalisilik asit (5-ASA) ile düzelmeyen hastalarda kullanılır. Hafif-orta derecede aktif ekstensif kolitin tedavisinde de benzer şekilde ilk tedavi seçeneği olan 5-ASA tedavisine yanıt yoksa kullanılması düşünülür.⁹⁶ Crohn hastalığında kortikosteroidler klinik remisyonun sağlanmasında yüksek etkinliğe sahip olup birinci basamak tedavisinde kullanılır. Steroid preparatları batın içi enfeksiyon odağı ya da perinal bölgede apsesi olan hastalarda drenaj ve/veya antibiyotik tedavisi ile enfeksiyon kontrolü sağlanmadan kullanılmamalıdır.

Budesonid

Orta-hafif aktiviteli, terminal ileum tutulumlu Crohn hastalığında kullanılabilir. Başlangıç tedavisi 9 g'dır. İlk 3 aydan sonra 6 g'a inilmeli ve azaltılarak maksimum 6 ayda kesilmelidir. Budesonid'in lokal formu da mevcut olup enema şeklinde kullanılabilir. Sol kolon tutulumlu ülseratif kolit ve Crohn hastalarında geçici bir süre sistemik tedaviye ek olarak lokal ve oral ASA'ya yanıt vermeyen hastalarda uygulanmalıdır.^{96,97}

2.6.5.2. 5-Aminosalisilat

Bağırsağın lümeninde topikal bir anti-inflamatuar madde olarak işlev gören 5-ASA, hafif-orta düzeyde ülseratif kolit tedavisinde ve remisyonunda olan hastalarda kullanılır.⁹⁸ Sülfasalazine, bir sülfapiridin ile 5-ASA kombinasyonu; 5-ASA bu ilacın anti-inflamatuar özelliğinden sorumlu iken, sülfapiridin 5-ASA'nın kolona verilmesine izin veren taşıyıcıdır. 5-ASA'nın diğer oral formülasyonları, farklı mekanizmalarla ilacın bağırsaklara verilmesini sağlar. Mesalamin, bir pH dağılım modeline dayanarak bağırsakta salınırken, sülfasalazin, olsalazin ve balsalazid, 5-ASA ve bir ön ilaç arasında

kovalent bir bağı bakteriyel klivajı ile bağırsakta salınır. Rektal ve sigmoid hastalıklar için, 5-ASA supozituar ve lavman preparatları ülseratif kolitli hastalarda remisyona başlatılması ve sürdürülmesi için de etkilidir.^{99,100} 5-ASA'larla ilişkili yan etkiler nadir olmakla birlikte mide bulantısı, dispepsi, saç dökülmesi, baş ağrısı, kötüleşen ishal ve aşırı duyarlılık reaksiyonları görülebilir.

2.6.5.3. İmmün Modülatör Tedavi

5-ASA tedavisine rağmen semptomatik olan veya orta-şiddetli CH veya ÜK olan hastalarda tiyopürin analogları (6-merkaptopürin ve azatioprin) kullanılabilir (101). Metotreksat orta-şiddetli CH'de de kullanılabilir.¹⁰² 6-merkaptopürinin ön ilacı olan azatioprin, tipik olarak 2-3 mg/kg/gün dozunda reçete edilir; 6-merkaptopürinin eşdeğer dozu 1,5 mg/kg/gün'dür. Tiyopürin analoglarının dezavantajı, ilk 12 haftada belirgin olmayabilecek yavaş klinik yanıtıdır. Yan etkileri arasında allerjik reaksiyonlar, pankreatit, miyelosüpresyon, bulantı, enfeksiyonlar, hepatotoksisite ve malignite, özellikle lenfoma sayılabilir.¹⁰³ Lökosit sayısı ve karaciğer enzimleri rutin olarak izlenmelidir. Bir folik asit antagonisti olan metotreksat, remisyonu sürdürmek için aktif CH için 16 hafta boyunca haftada bir kez 25 mg intramüsküler (IM) veya subkutan (SC) ve remisyonu sürdürmek için 15-25 mg IM veya SC olarak haftada bir kez verilir.

2.6.5.4. Antibiyotikler

Crohn hastalığının kolon ve perianal bölge tutulumunda siprofloksasin, metronidazol, rifaksimin in etkili olduğu ispatlanmış olup, cerrahi rezeksiyon sonrası 3 aylık dönemde metronidazol verilmesi hastalığın tekrarlamasını geciktirmektedir. Yine güncel çalışmalarda siprofloksasinin aktif Crohn hastalığında perianal bölge tutulumu ve fistül ile giden formlarında etkili olduğu gösterilmiştir.^{70,104,105}

2.6.5.5. Biyolojik Tedaviler

2.6.5.5.1. Anti Tümör Nekroz Faktör- α Ajanları

Kimerik fare-insan IgG1 monoklonal antikoru olan infliksimab, TNF- α 'ya karşı geliştirilmiş olup, konvansiyonel tedaviye yanıtız orta-şiddetli ülseratif kolit, fistülie Crohn hastalığı ve orta-şiddetli Crohn hastalığı tedavilerinde onaylanmıştır.

Konvansiyonel tedaviye yanıtızsız orta-şiddetli ülseratif kolit tedavisi için adalimumab (Humira) ve golimumab (Simponi), konvansiyonel tedaviye yanıtızsız orta-şiddetli Crohn hastalığı için adalimumab ve certolizumab pegol (Cimzia) onay almıştır. Adalimumab ve golimumab, subkutan olarak kendi kendine uygulanabilen tamamen insan IgG1 antikorlarıdır. TNF- α 'ya kimerik pegilasyonlu bir Fab parçası olan Certolizumab pegol de subkutan uygulanır. Anti-TNF tedavisi planından önce enfeksiyon ve malignite için potansiyel risk göz önüne alındığında, her bir bireyde risk karşısında fayda gerekliliği değerlendirilmelidir.¹⁰⁶

2.6.5.5.2. Antiadezyon Moleküller

Bir hümanize IgG4 monoklonal antikor olan natalizumab, nötrofiller dışındaki tüm lökositlerde $\alpha 4\beta 1$ ve $\alpha 4\beta 7$ integrinlerin $\alpha 4$ alt birimine bağlanır. Natalizumab, gastrointestinal sistemdeki vasküler endotel hücrelerinde lökosit yüzeyinde $\alpha 4$ integrinler ile adezyon molekülleri arasındaki etkileşimleri inhibe eder ve böylece lökositlerin yapışmasını ve toplanmasını önler. Natalizumab, diğer tedavilere dirençli olan orta-şiddetli CH'nin tedavisi için onaylanmıştır, ancak ilerleyici multifokal lökoensefalopati riski nedeniyle natalizumab'ın reçetelenmesi için katı kurallar vardır. Diğer bir küçük adezyon molekülü olan vedolizumab, bir veya daha fazla standart terapiye (kortikosteroidler, immünomodülatörler veya TNF bloker ilaçlar) yeterli yanıt vermeyen orta veya şiddetli ÜK'li hastalar ve orta-şiddetli CH tanılı erişkin hastalar için onaylanmıştır. Bu ajan bağırsakta seçicidir ve merkezi sinir sistemi immünoşüpervizyonunun bozulması ile ilişkili olmadığından, ilerleyici multifokal lökoensefalopati riskinin bu molekülde çok düşük olduğu düşünülmektedir.

2.6.5.6. İBH'da Cerrahi Tedavi

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları için cerrahi tedavi endikasyonları:

- Medikal tedaviye yanıtızsız hastalık
- Perforasyon ve malignite ihtimali
- Aşırı kanama
- Toksik megakolonun perfore olması
- Bağırsakta striktür oluşması

- Apse ve fistül oluşması sayılabilir.

Çoğu Crohn hastası hayatlarının herhangi bir döneminde cerrahi bir tedavi geçirecek olup cerrahi küratif olmayıp nüksleri azaltamamakta, yalnızca komplikasyonların tedavisinde tercih edilmelidir. Komplikasyon riskini arttıracak acil cerrahi girişim beklenmeden elektif cerrahi tercih edilmelidir. Yapılacak cerrahide çıkarılacak hastalıklı bağırsak tutulum yeri, derecesi ve oluşturduğu komplikasyona göre farklılık gösterebilir. Ülseratif kolit tedavisinde izole kolon tutulumunda altın standart olan ve kür sağlayan total proktokolektomi + ileal J poş ileoanal anastomozdur.^{58,107}

2.6.6. Deneysel Kolit Modelleri

Çeşitli ajanlar ile deneysel hayvan modelleri üzerinde akut ve kronik inflamasyon oluşturmak, patogenezis sürecinin aydınlanması ve terapötik ajanların bulunması için önemlidir. Kullanılan ajanlardan bazıları:

- Asetik asit
- Trinitrobenzen sülfonik asit (TNBS)
- Dekstran sodyum sülfat (DSS)
- Oksazolon
- Karajenan
- İndometasin
- Peptidoglikan polisakkarittir.¹⁰⁸⁻¹¹⁰

2.6.6.1. Asetik Asit Kolit Modeli

Asetik asitin % 4-10 konsantrasyonda kolon içine uygulanması kobay, fare, tavşan ve ratlarda akut koliti uyarabilmektedir. Asetik asit ile deneysel olarak oluşturulan ÜK'deki histopatolojik değişiklikler, insanlarda görülen ÜK bulgularıyla çok benzerdir. Bu madde ile uyarılan ÜK hızlı bir gelişim gösterir (asetik asit uygulamasından 4 saat sonra) ve devamında asetik asit uygulamasından sonraki yedi gün içinde hızlı bir iyileşme gösterir.¹⁰

Bu modelle ilgili ilk çalışma MacPhersan ve Pfeiffer tarafından 1978 yılında yapılmıştır. Çalışmada 0.5 ml asetik asiti % 10-50 konsantrasyonunda rektal yolla

ratlara uygulamışlar ve 10 saniye bu şekilde tuttuktan sonra üç kere 0.5 ml fizyolojik tuzlu su ile bağırsak lümeninin yıkanması gerektiğini bildirmişlerdir (108). Bu ratlarda asetik asidin dozuna bağlı olarak kript anormallikleri ve distal kolonda ülserasyonu içeren histopatolojik bulgular gözlemlenmiştir. İlerleyen zamanlarda yapılan çalışmalarla^{111,112} asetik asetin konsantrasyonu ve temas süresinde birtakım değişiklikler ve optimizasyonlar yapılmıştır. Rektal yolla yüksek konsantrasyonlarda uygulanan asetik asit bağırsak lümeninde sıklıkla delinmelere yol açabilmektedir. Bu sebepten dolayı en son çalışmalarda uygulanan protokol anestezi altındaki ratlara 2 ml % 4'lük asetik asit 2.7 mm yumuşak pediatrik katater vasıtası ile rektal yoldan uygulanması ve 30-120 saniye maruz bırakılmasıdır.^{111,113} Bu modelde asetik asite maruz kalma süresi ve konsantrasyonuna bağlı olarak mukoza tabakasında epitelyal nekroz ve ödem görülebilmektedir. Geçici lokal iskemi akut hasara katkı sağlayabilmektedir fakat nötrofiller erken aşamalarda işe karışmamaktadır. Mukozal ve submukozal yangıyı, NF-kB ve diğer yangı mediyatörlerinin aktivasyonu sonucu ilk hasar takip eder. Asetik asitle oluşturulan kolit yönteminin avantajı düşük maliyetli olması ve kolay uygulanabilmesidir. Bu modelde epitel doku hasarı asetik asit uygulamasından sonraki ilk 24 saat içinde görülebilmektedir.¹¹⁴

2.6.6.2. TNBS Kolit Modeli

Deri duyarlılaştırılması yoluyla ya da bu işlem yapılmadan etanolde çözülmüş olan hapten yapısındaki TNBS, DNBS (Dinitrobenzen Sülfonik Asit) veya oksazonon'un intrarektal uygulanması ile hassas ratlarda kolit oluşturulabilir.¹¹⁵ Hayvana 0,25 cc % 50'lik etanolün içinde 10-30 mg TNBS intrarektal verilmesinden sonra kolit modeli oluşturulur.¹⁰⁹ Oluşturulan hasar 7.günde pik yaparak minimum 8 hafta sürmektedir. Mukozada granülom yapıları bağırsağın tüm katmanlarında inflamatuvar hücrelerin eksternal kasa ve serozaya infiltrasyonu sonucu oluşur. Bu bölgedeki lenfositlerden interferon gama ve IL-2, makrofajlardan ise IL-12 üretimine sebep olur. Oluşturulan kolit Th tip-1 yanıtı göstererek Crohn hastalığına benzer klinik ve patolojik tablo meydana getirir. Kronik TNBS kolitinde temel görevli CD4+ T hücreleri olup T helper hücrelerine bağımlı mukozal immün cevap araştırmaya uygun modeldir.¹¹⁶ Bu model oral tolerans, hücre adezyonu, immünoterapi, sitokinlerin salgı kalıplarını içeren bağırsak inflamasyonu mekanizmalarının çeşitli yönlerini incelemek içinde uygun bir

kolit modelidir. Tek başına TNBS ya da etanol uygulanması geçici, nongranülatöz kolit oluşturmakta olup, enemadan sonra verilen TNBS ise inflamasyonu reaktif etme özelliğinde iken etanolle beraber verildiğinde ise mukozal bariyerin etanol tarafından hasarlanması sonucu TNBS emilerek kronik granülatöz hastalığı meydana getirir.¹¹⁷

2.6.6.3. Dekstran Sodyum Sülfat Kolit Modeli

Dekstran sülfat sodyum (DSS) ile indüklenen kolit, insanlarda ülseratif kolite morfolojik ve semptomatik olarak benzeyen tekrarlanabilir bir modeldir. Ayrıca bu kolit modeli, DSS'nin yaygın kullanılabilirliği ve düşük maliyeti nedeniyle kolayca geliştirilebildiği için yaygın olarak kullanılan modellerden bir tanesi haline gelmiştir. Bazı araştırmacılar DSS'nin esas olarak kalın bağırsağın orta ve uzak üçte birlik kısmını etkilediğini öne sürmüşlerdir. Bununla birlikte, bazı çalışmalar DSS'nin ince bağırsağın distalini, ileumu etkilediğini bildirmiştir.^{118,119} DSS, epitel hücreleri üzerine doğrudan toksik etkisi nedeniyle yüzey epitelyumunun tamamen kaybına ve erozyonlara neden olur. Epitelyal bütünlükte deformiteye neden olur, böylece moleküler ağırlığı 50.000 Da'ya kadar olan DSS gibi büyük moleküllerin nüfuz etmesine izin vererek kolon mukozal geçirgenliğini artırır.¹²⁰ Bu nedenle, DSS özellikle semptomları kanlı ishal şeklinde ortaya çıkan, histopatolojik değişikliklerin eşlik ettiği, hiperemi, ülserasyonlar, orta ile şiddetli submukozal ödem ile birlikte morfolojik ve makroskopik olarak karakterize akut kolite neden olur. DSS, hem orta hem de distal kolondaki tüm proinflamatuvar sitokinlerin üretiminde önemli ölçüde artışa neden olur ancak DSS'nin neden olduğu ülseratif kolit, distal kolonda daha şiddetli görünmektedir.

2.6.6.4. Oksazolon Kolit Modeli

Oksazolon (4-etoksilmetilen-2-feniloksazol-5-on), ciltte gecikmiş tip aşırı duyarlı yanıtları incelemek için kullanılan klasik bir haptlenme ajanıdır. Etanol içinde çözülmüş yüksek dozda (6 mg/kg fare) oksazolonun intrarektal olarak uygulanması, uygulamadan 2 gün sonra İBH benzeri inflamasyon gözlenmesine neden olur. Bu kolit modeli, hemorajik inflamasyon ve şiddetli submukozal ödem ile karakterizedir ve bu kolit modelinde IL-4 ve IL-13 üretiminde artış gözlenmiştir.¹²¹

2.6.6.5. Karajenan Kolit Modeli

Karajenan, kırmızı alglerden elde edilen yüksek moleköl ağırlıklı sülfatlı bir polisakkarittir. Sülfatlama ve çözünürlük derecesine dayanarak, üç farklı alt tipe, yani kappa, iota, lambda olarak kategorize edilir. Hafif hidrolizden sonra elde edilen karajenan kaynaklı ürünler, sıçanlar da dâhil olmak üzere çeşitli hayvan türlerinin kolonunda ülserasyonlara neden olur. Özellikle lamda-karajenan kaynaklı İBH sıçan modeli, zamanla bağırsaktaki histopatolojik ve morfolojik değişikliklerin sırayla değerlendirilmesine imkân tanır ve insanda gözlenen ülseratif koliti taklit eder. Kolutin, Sprague-Dawley sıçanlarının içme suyuna 6 hafta boyunca % 2 lambda-karajenan ilave edilerek indüklenbildiği tespit edilmiştir.¹²²

2.6.6.6. İndometasin Kolit Modeli

Yüzde 100 alkol içinde çözündürölmüş ve daha sonra iki gün boyunca 7,5 mg/kg dozunda % 5 w/v sodyum bikarbonat çözeltisi ile seyreltilmiş indometasin uygulamasının sıçanlarda koliti indüklediği gösterilmiştir. Akut kolit ayrıca, 2 hafta boyunca 200 ppm'lik bir dozda seçici olmayan bir nonsteroid antiinflamatuvar ilaç, piroksikam uygulanarak da indüklenabilir.^{123,124}

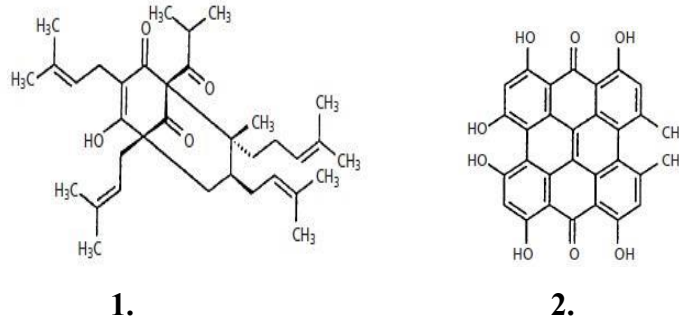
2.6.6.7. Peptidoglikan Polisakkarit Kolit Modeli

Peptidoglikan polisakarit, bakterilerin hücre duvarının bir bileşenidir. Bu bileşikler farelere verildiğinde sahip oldukları immünojenik özellik nedeniyle, T-hücre kaynaklı reaksiyon sonucunda inflamasyona yol açabilirler. Peptidoglikan-polisakkarit modeli, kronik, kendiliğinden nükseden, granümatöz enterokolitin gözlemlendiği, deneysel bir sıçan modelidir. Crohn hastalığını yakından taklit eder. Artmış vasküler geçirgenlik ile birlikte gözlenen akut bağırsak inflamasyonu belirtileri 1-2 gün sonra gelişmektedir. Uygulamanın ardından sonraki 10 gün içinde kademeli olarak azalır. 14. günde aniden yeniden aktifleşir ve Crohn hastalığına benzeyen kronik granümatöz inflamatuvar bir hastalık tablosu haline gelir.^{123,125}

2.6.7. Deneysel Kolit Modeli Üzerinde Tedavi Amacıyla Kullanılan Ajanlar

2.6.7.1. Hypericum Perforatum (Sarı Kantaron Yağı)

Antartika haricinde dünyanın her kıtasında ot, çalı ve ağaç şeklinde doğal olarak 469 tür *Hypericum* L. cinsi (St. John's wort) bulunmaktadır. Yapılan araştırmalar sonucunda bu tür için 36 taksonomik kesim tanımlanmış olup sıcaklığın, kuraklığın ve tuzluluk oranının fazla olmadığı ılıman, tropikal bölgelerin yüksek dağlarında çeşitli yaşam ortamlarında bulunmaktadır. *Hypericum Perforatum* L. en iyi bilinen tür olmakla birlikte diğer *Hypericum* türleri ile beraber ya süs bitkisi olarak ya da geleneksel tıpa dahil edilmişlerdir.¹²⁶ İçerdiği hiperforin ve hiperisin başlıca aktif maddeler olsada tanenler ve flavonoidlerde diğer aktif bileşenleridir.¹²⁷ Işık, oksijen ve sıcaklık gibi çeşitli etkenlere karşı hassas olan hiperforin, tautomer adı verilen birbirileri arasında dönüşüm yapabilen denge halindeki içiçe geçmiş bileşiklerin karışımından oluşmaktadır.¹²⁸



Şekil 9. Hiperforin (1.) ve Hiperisin (2.) kimyasal yapısı¹²⁷

Hypericaceae familyasına ait olan ve sarı kantaron, kılıç otu, mayasıl otu, kan otu, yara otu, binbirdelik otu, yara otu gibi çok farklı adlarla isimlendirilen sarı renkli bir bitkidir.¹¹ Ülkemizde de yara iyileşmesi üzerinde pozitif etkisi ve daha birçok yararlı etkisi olduğu bilenen kantaron bitkisi, eski Yunan medeniyetinde hatta antik çağlarda yara iyileştirici, tedavi edici olarak kullanılmaktaydı.^{11,12} Sarı kantaronun yanık ve yara tedavisinden başka birçok hastalığın oluşmasına engel olduğu ve tedavi edici etkilerinin olduğu literatürde mevcuttur.¹³⁻¹⁵ Araştırmalarda yara ve yanık iyileştirici, antienflamatuvar etkileri olduğu tespit edilmiştir.^{11,12,16-20} Sarı kantaron bitkisinin kullanılan çiçek açan kısımları, çoğunlukla infüzyon veya dekoksikasyon şeklinde

hazırlanarak tonik olarak ciltte, yağ infüzyonu olarak ise yara iyileşmesinde kullanılmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Avrupada da çiçekli kısımlarının hafif-orta şiddetteki depresyonun tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir.¹²⁶

Sarı kantaronun yapısında birçok biyoaktif bileşik bulunmasına rağmen bunlar içerisinde en aktif olanlar bir floroglusinol türevidir olan hiperforin ve naftodiantronlardan hiperisin'dir. H. Perforatum özütlerinde hiperforin % 2-4, hiperisin % 0,1-0,3 oranında bulunur.^{129,130} Bitkinin özellikle taze yapraklarında ve çiçeklerinde % 2-4 oranında bulunan hiperforinin antibakteriyel etkisi dışında antidepresan, antiinflamatuar, antitümoral, antioksidan etkileri de bulunmaktadır.¹³¹ Hiperisin kırmızı renkte olup kantaron yağında aynı rengi veren sarı kantaronun karakteristik bileşiklerindendir.^{14,132} Kantaron bitkisinin kullanılması önerilen kısmı, etken maddelerin ortalama % 90'ını içeren çiçek kısmıdır.¹³³

Tablo 1. Hypericum perforatum bileşenlerinin biyolojik aktiviteleri¹³⁴

Bileşik	Aktivitesi
Amentoflavon	Anti-ülserojenik, anti-inflamatuar
Hiperforin	Yara iyileştirici, Gram (+) bakterilere karşı antibakteriyel etki, antidepresan, nörotransmitter inhibitör, antikarsinojenik, anjiyogenezis inhibisyonu, antimalaryal aktivite
Hiperisin	Antiviral, antidepresan, anti-inflamatuar
3',8"- biagenin	Sedatif
Psödohiperisin	Antiviral
Proantosiyanidin	Antioksidan, antimikrobiyal, antiviral, vazodilatör
Xanthones	Antidepresan, antimikrobiyal, antiviral, diüretik, kardiyotonik, MAO inhibitörü
Quersitrin	<i>In vitro</i> MAO- inhibitör aktivite

Kantaron Yağı

Yanık ve yara tedavisinde kullanılmakta olan kantaron yağı iki farklı şekilde hazırlanabilir. Birinci şekilde 100 gram sarı kantaron çiçeği, içerisinde 250 ml sızma zeytinyağı olan şişeye eklenir ve aralıklarla karıştırılıp 15 gün kadar güneşte bekletildikten sonra süzme işlemi olur. İkinci şekilde 100 gram sarı kantaron çiçeği,

içerisinde 1000 ml sızma zeytinyağı olan şişeye eklenir ve aralıklarla çalkalanarak 2 saat su banyosunda bekletildikten sonra süzme işlemi olur.¹³⁵

Kantaron Çayı

Bağırsak hastalıklarında ve mide ağrısında kullanılmakta olan kantaron çayı, 200 ml kaynamış suya kurutulmuş olan bir tatlı kaşığı sarı kantaron bitkisinin eklenip ortalama 3-4 dakika demlendikten sonra süzme işlemi sonucu elde edilir (136).

Kantaron Dekoksiyonu

Kurutulmuş olan sarı kantaron bitkisinin su ile birlikte 10-15 dakika kadar kaynatılıp süzülmesi sonucu elde edilir.

Kantaron Ekstresi

% 0,3 hiperisin kapsül şeklinde T.C. Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı' nın izniyle ithal edilip satılmaktadır.¹³⁷

2.6.7.1.1. Sarı Kantaron (*Hypericum Perforatum*) Bitkisinin Tıbbi Etkileri

Antidepresan Etki

Sarı kantaron bitkisi için yapılan araştırmalar, diğer etkileri için yapılsada uzun yıllardır antidepresan bitkisel tedavi olarak kullanılmaktadır.¹³⁸ Antidepresan etkiye sahip aktif bileşenlerinin hiperforin, hiperisin ve quersitrin olduğu tahmin edilmektedir.¹³⁹

Antimikrobiyal Etki

Sarı kantaron bitkisinin aktif bileşenlerinden olan hiperforinin yüksek konsantrasyonlarında *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* ve *Corynebakterium diphtheriae* ye karşı antibakteriyel etkisi bildirilmiştir. *E. coli*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas* gibi gram negatif bakterilere ya da *Candida albicans* bir etkinliği gösterilememiştir.¹²⁷

Antiviral Etki

İnfluenza virüsüne flavonoid ve kateşin ile, HSV Tip-1, HSV Tip -2, HIV-1 ve

invitro kapsüllenmiş virüslere hiperisin ve psödohiperisin ile etki ettiği gösterilmiştir. Mürin sitomegalovirüs (MCMV) ve Sindbis virüse de hiperisinin etki ettiği gösterilmiştir. Foto aktifleştirme olayı şeklinde hiperisin antiviral etki gösterir.¹²⁷

Kanser Önleyici Etkileri

Hiperforin ve hiperisin kanser hücresinde apoptozis yaparak malignite gelişimini önlediği gösterilmiştir.^{140,141} Sarı kantaron bitkisi bileşenlerinden hiperisin, hiperforin ve quersitrinin sitotoksik etki ile malign hücreleri ortadan kaldırdığı ve sarı kantaron bitkisinin metanol ekstraktının, serotonin re-uptake inhibitörü etki gösterip malign hücrelerin büyümesini engellediği yapılan bir çalışmada gösterilmiştir.^{142,143}

Yara İyileştirici ve Antiinflamatuvar Etkileri

Sarı kantaron bitkisinin toprak üstü kısımları ve ekstraktlarının bakteriyel enfeksiyonlar yanık ve ülser tedavisinde kullanılabildiği resmi monograflarda da geçmektedir.¹⁴⁴⁻¹⁴⁶ Bu bitkinin sulu özleri Türk tıbbında ülser, idrar yolu enfeksiyonu gibi hastalıkları tedavi etmede kullanılmaktadır.¹⁴⁷ Dünyada ve ülkemizde yara iyileştirici olarak, zeytinyağı üzerine sarı kantaron çiçeği eklenmesiyle yapılan kantaron yağı kullanılmaktadır. Alkolik bitki özünde yara ve ülser iyileştirici etkileri olduğu bilinmektedir. Fibroblast aktivitesindeki artış ve kollajen üretimindeki artış sonucu yara iyileştirici etki gösterdiğini belirten araştırma mevcuttur.^{148,149} Antiinflamatuvar etkisinin alkolik bitki özünde bulunan amentoflavon ve quersitsin ile hiperforin ve hiperisin ile olduğu gösterilmiştir.¹⁵⁰ Antiinflamatuvar ve yara iyileştirici olarak yine yağlı maserat formu da etkili olup yapısında bulunan hiperisin, hiperosid, rutin, izokersitrin ve epikateşin kaynaklı olduğunu belirtilmiştir.¹⁵¹

2.6.8. Serbest Radikaller

Atomlar, protonların ve nötronların oluşturduğu pozitif yüklü çekirdek ve çekirdeğin etrafında bulunan negatif yüklü elektronlardan oluşur. Elektronların çekirdek üzerindeki yerleri tam olarak belli olmayıp ihtimalin en çok olduğu yere orbital denir ve çekirdek etrafında dalga ve parçacık özellikleri sayesinde ışık hızı ile hareket ederler.¹⁵² Zıt yönde hareketli 2 elektron her bir orbitada bulunmakta olup orbitada 1 elektron bulunmasına eşleşmemiş elektron denir. Dış orbitalinde 1 veya daha fazla eşleşmemiş

elektron bulunan yüksek enerjili atom ya da moleküller serbest radikal olarak adlandırılmaktadır. Serbest radikaller üst kısmına yazılı bir nokta ile paylaşılmamış elektron ($\text{OH}^\cdot$) olarak sembolize edilip pozitif, negatif yüklü veya elektriksel olarak yüksüz olabilirler.^{153,154} Nonradikaller, kimyasal tepkimelere girebilen kararlı atom ya da moleküller olup elektronları çiftler şeklinde bulunur.¹⁵³⁻¹⁵⁵

2.6.8.1. Serbest Radikal Kaynakları

Serbest radikaller normal metabolizmada ve çevrede devamlı olarak endojen ve ekzojen kaynaklar tarafından oluşturulabilirler.¹⁵⁶⁻¹⁵⁹

2.6.8.1.1. Endojen Serbest Radikal Kaynakları

a. Mitokondride gerçekleşen oksijenli solunumda yan ürün olarak serbest radikaller oluşabilir.

b. NADPH, ksantin oksidaz gibi enzimlerde ve endoplazmik retikulumdaki sitokrom p450 sisteminde otooksidasyon tepkimeleri sırasında olan elektron transport sistemlerinde serbest radikaller oluşabilir.

c. İskemiden sonra reperfüzyonun dokuda oluşturduğu hasara bağlı serbest radikaller oluşabilir.

d. Mitokondrideki oksijenli solunum dengesini etkileyebilecek travma, intoksikasyon, hemoraji gibi elektron kaçak artışı yapacak durumlarda serbest radikallerin oluşumu artar.

e. İnflamatuvar olaylarda aktive olan hücreler olayın olduğu doku bölgesinde artarak serbest radikalleri salgırlar.

f. Solunumsal patlama olayında serbest radikaller oluşur.

g. Peroksizomlarda bulunan enzimlerde, yorgunluk ya da stres yan ürünü olarakta, kortizol ve katekolamin gibi hormonların oluşturduğu stres reaksiyonları ya da direk kendileride dönüşerek serbest radikalleri oluşturabilir.

2.6.8.1.2. Eksojen Serbest Radikal Kaynakları

a. Ultraviyole, X, gama ve mikrodalga ışınları

b. Nükleer patlamalar, radyoterapi ve radyasyon hasarı

c. Hiperoksi, sigara ve egsoz dumanı, hava kirliliği, anesteziik maddeler, uyusturucu ve alkol gibi bağımlılık yapıcı maddeler

d. Tutkal, tiner, boya, asbest, arsenik, benzen, parfümler, pestisistler, temizlik ürünleri, karbonmonoksit, formaldehid, organik maddelerin pişirilmesi sırasında yakılması

2.6.8.2. Serbest Radikal Çeşitleri

2.6.8.2.1. Süperoksit Radikali (O_2^-)

Direk olarak organizmaya zarar vermeyip hidrojen peroksitin temel kaynağıdır. Oksijenin indirgenmesinde ara basamak olmakla birlikte demir (Fe) ve bakır (Cu) gibi geçiş metalleri iyonlarının indirgeyicisidir.^{160,161}

2.6.8.2.2. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)

Temel üretimi süperoksit dismutasyonu ile olan hidrojen peroksit uzun ömürlü bir oksidandır. Hidrojen peroksit ve moleküler oksijen 2 süperoksit radikalının 2 proton alması sonucu meydana gelir. Serbest bir radikal olmamasına karşın reaktif oksijen türleri içerisinde sayılan hidrojen peroksit, en reaktif ve zarar verici hidroksil radikalini oluşturmak için rahatlıkla yıkıldığından serbest radikal biyokimyasında önemlidir.¹⁶²

2.6.8.2.3. Hidroksil Radikali (OH^-)

En reaktif ve hızlı reaksiyon veren, oldukça zararlı serbest oksijen radikali olup hidrojen peroksitin demir, bakır yada diğer geçiş elementleri olduğunda redoks tepkimelerinde indirgenmesi sonucu oluşur. Oluşan tepkimeye fenton reaksiyonu adı verilir. Fenton reaksiyonu ile ilişkili olarak metal iyonlarının yeniden kullanılıp indirgenmesini süperoksit radikali sağlar. İki tepkime Haber- Weiss reaksiyonu olarak adlandırılır.¹⁶³

2.6.8.2.4. Nitrik Oksit (NO)

Yarılma süresi çok kısa ve eşlenmemiş elektronu olan küçük bir moleküldür. Süperoksit radikali gibi birçok biyomolekülle kolaylıkla reaksiyona giremeyip alkil radikalleri ve peroksil benzeri radikaller ile kolaylıkla reaksiyona girmesi sonucu daha

az reaktif radikal oluşturması gerçekte serbest radikal temizleyicisi olmasını sağlar. Ysek konsantrasyonlarda normal hücrelere toksik etkisi mevcut olup fazla üretilen süperoksit radikali ile tepkimeye girerek sitotoksik olan peroksinitrit oluştururlar.¹⁶⁴ Antienflamatuvar, trombofiliden koruyucu, dolaşım kontrolü ve sinir sisteminde sinyal iletilci görevleri vardır.^{154,165,166}

2.6.8.3. Serbest Radikallerin Etkileri

Serbest radikal oluşumunda endojen ve eksojen nedenler mevcut olup oluşan serbest radikallerin çeşitli etkileri mevcuttur.¹⁶⁷

Membran lipitlerine etkileri (Lipit peroksidasyonu): Lipid peroksidasyonu irreversibl bir olay olup serbest radikallerle hücre membranındaki ansatüre yağ asitlerinin ve kolesterolün reaksiyona girmesi sonucu oluşur. Serbest radikallerden en fazla etkilenen biyomoleküller membran lipitleridir. Artmış vasküler geçirgenlik ve doku hasarından tepkime sonucu oluşan MDA gibi son ürünler sorumludur.^{168,169}

Proteinlere ve nükleik asitlere etkileri: Triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metionin ve sistein aminoasitleri gibi çift bağ ve tiyol içeren moleküllere karşı serbest radikallerin reaktivitesi yüksektir. Yapısında veya katalitik aktivitesinde bu aminoasitleri bulunduran enzimler serbest radikaller ile etkisiz hale gelirler. Sitoplazmik ve membran proteinlerinde oluşan hasar sonucunda çapraz bağlanmalar ve agregasyon oluşumu görülür. Bunun neticesinde hücresel fonksiyonlarda bozukluklar ve enzim aktivitelerinde değişiklikler meydana gelebilir.¹⁷⁰ Serbest radikaller nükleik asit molekülüne çok yakın bir bölgede meydana geliyorsa, okside edici radikaller tarafından nükleik asit molekülü kolaylıkla hasara uğratılabilmektedir.¹⁷¹ DNA'da hem nükleobaz modifikasyonuna hem de DNA'nın çift sarmal yapısının bozulmasına neden olur. Bu da hücrede mutasyona ve lme yol açar.^{172,173}

Karbonhidratlara etkileri: Serbest radikaller ile monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu H₂O₂, okzoaldehitler oluşur. Okzoaldehitler, DNA, RNA ve proteinlere bağlanarak çapraz bağ oluştururlar. Ayrıca bağ dokusunun önemli bir mukopolisakkariti olan hiyalüronik asitin serbest radikallerle etkileşmesi sonucu bağ dokusunun durağanlığının bozulmasına ve sıvının akışkanlığının kaybına neden olur.¹⁶⁵

Antimikrobiyal aktivitede etkileri: Savunma sisteminde etkin hale gelmiş makrofaj, eozinofiller ve nötrofillerde fagositik solunumsal patlama (respiratuar burst)

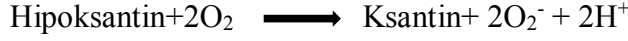
oluşturur. Mitokondri dışında oksijen tüketiminde bir patlama gözlenir. Fagosit edilmiş ajan solunumsal patlama ürünleri ROS'un etkisiyle yok edilir. Ancak canlı dokuda antioksidan ve oksidan oranı oksidanların gereğinden fazla arttığı durumlarda normal hücrelere toksik etkileri gözlemlenir ve bazı hastalıkların oluşumunda önemli bir faktör olarak rol oynarlar.¹⁷⁴ Ayrıca fagositlerin uyarılması sonucu gelişen solunumsal patlamada hekzoz monofosfat ya da fosfo glukonat şantı yoluyla glikozun oksidasyonunda artar. Solunumsal patlama reaksiyonunda elektron vericisi olarak NADPH kullanılır. Bunun sonucu olarak da moleküler oksijen (O₂) ve süperoksit radikale indirgenmesi sonucu NADP⁺ üretimi de artar buna bağlı olarak da hekzoz monofosfat yolu etkinleşmiş olur.¹⁷⁵ Nötrofil ve monositler lizozomlarında bir hem enzimi olan MPO içerirler. İnflamasyon durumunda nötrofil birikiminin bir göstergesi olan MPO aktivitesinin ölçümü duyarlı bir testtir. Çünkü nötrofiller; kompleman fragmanları, ROS ve sitokinler tarafından etkinleştirilir. Dokuya gelen etkin lökositler MPO, elastaz, proteaz, kollejanaz, laktoferrin ve katyonik proteinler gibi enzimleri açığa çıkarırlar. Bu enzimler dokudaki hasarı artırdığı gibi hem de gereğinden fazla radikal oluşmasına neden olur.¹⁷⁶

MPO aracılı antimikrobiale sistem, çeşitli bakteri mantar virüs gibi birçok patojen türe karşı etkilidir. MPO, hidrojen peroksit ile birleşerek enzim substrat bütünlüğü sağlayarak Cl⁻, I⁻, Br⁻ gibi iyonların oksidasyonunda yer alır. Bu reaksiyonlar sonucunda hipoklorik asit (HOCl) gibi toksik düzeyi yüksek metabolitler meydana gelir. Bu reaksiyonun toksisitesi savunma sisteminde bakterilerin öldürülmesine katkıda bulunur. Buna karşılık oluşan hipoklorik asit aynı zamanda α 1- antiproteinaz'ı inaktive etmekte ve sağlıklı insan dokusunu zarara uğratarak iltihaplanmalara neden olmaktadır.¹⁷⁷⁻¹⁷⁹

İBH Patogenezinde Serbest Radikallerin Rolü

Strese bağlı olarak sempatik sinir sisteminin aktivitesinin artması sonucu organlara gönderilen kan akımının miktarında azalma gözlemlenebilir. Ülseratif kolit patogenezinde de bağırsak dokularında meydana gelen kan akımının azalmasına bağlı doku sirkülasyonunun azalması hastalığın gelişmesinde önemli bir faktör olduğu gözlenmiştir. Kolondaki kan akımının azalması, ksantin oksidaz enzimini etkinleşmesini sağlar.⁷⁴ Normalde ksantin oksidaz (NAD) bağımlı dehidrogenaz olarak etki eder ve herhangi bir serbest radikal üretimine neden olmaz; fakat in vivo olarak oluşan düşük

doku sirkülasyonu, enzimin dehidrogenaz formundan oksidaz formuna dönüşmesine ve süperoksit radikalının üretimine sebep olur. Ksantin oksidaz enzimi oksijen varlığında hipoksantini ksantine veya ksantini ürat'a oksitler. Bu reaksiyonda elektron alıcısı oksijendir.



Ksantin oksidaz enziminin barsak, akciğer, karaciğer ve böbrek gibi dokularda hasara yol açtığı gözlenmiştir. Hipoksantin ve ksantin arasındaki bu tepkimede meydana gelen süperoksitin yarattığı en büyük hasar vasküler sistemdedir.¹⁸⁰⁻¹⁸² Süperoksit radikali (O_2^-), hipoklorik asit (HOCl), hidroksil radikali ($\text{OH}^\cdot$), ve hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi reaktif oksijen ürünleri mikrovasküler ve mukozal permeabiliteyi artırır. Ayrıca kolon epitelinin uç kısmında bulunan münin tabakasını bozarak mukozal bariyeri ortadan kaldırmaktadır. Bu birbirine bağlı reaksiyonların sonucunda fagositik lökositlerin daha derin bağırsak tabakalarına geçişleri kolaylaşmaktadır.⁸⁴

İBH'de inflammatuar reaksiyona özgü olarak polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu gözlemlenir. Birçok deneysel kolit modelinde aktive olmuş nötrofil, monosit ve makrofajların aracılığıyla gerçekleştirilen ve artmış reaktif oksijen ve nitrojen türleri ile karakterize anormal immün ve inflammatuar cevap meydana gelir.¹⁸³⁻¹⁸⁶ Ayrıca bir başka deneysel kolit modeli çalışmasında spesifik olarak nötrofillerin bol miktarda ROS ürettiği bulgu olarak elde edilmiştir.¹⁸⁷ Bu bulgu farklı deneysel kolit çalışmalarında da anti-ROS ajanlarının miktarına bağlı olarak hasar oranını azaltmakla birlikte, ROS artışı ile inflamasyonun derecesi arasında pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır. Ülseratif kolit hastalarından alınan biyopsi örneklerinde ROS kaynağının nötrofiller olduğu kemilüminesans yöntemi ile tespit edilmiştir.¹⁸⁸

2.6.9. Vücudun Antioksidan Mekanizması

Organizmayı meydana getiren hücreler, serbest radikallerin oluşturdukları zararları önlemek ya da en aza indirmek için hem hücre zarında hem de hücre içerisinde gerçekleştirilen birçok mekanizma geliştirmişlerdir. Bu işleyen mekanizmalar gerek radikal üretimini engellemek gerekse oluşan radikallerin zararlı etkilerini ortadan

kaldırmak için tasarlanmıştır. Bu işlemleri yerine getiren maddelerin hepsine antioksidanlar denir.^{173,189,190}

Antioksidanlar dört ayrı şekilde etki ederler:^{191,192}

1. Toplayıcı etki: Serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma veya reaktif olmayan yeni bir moleküle çevirme işlemine toplayıcı etki denir. Bu etkiyi daha çok antioksidan savunma enzimlerince yapabilir.

2. Bastırıcı etki: Serbest radikalleri ile etkileşip onlara bir hidrojen vererek aktivitelerini azaltan veya inaktif şekle dönüştüren etkiye bastırıcı etki denir. Örneğin; Peroksitleri radikal olmayan ürünlere çevirerek.

3. Hasar onarıcı etki: Genellikle DNA'daki hasarların tamir edilmesinde bu etki için geçerlidir. Okside olmuş yağ asitlerini zar lipidlerinden uzaklaştıracak mekanizmalardır. Proteinlerdeki okside olmuş aminoasitler, protein yapım ve yıkımı ile sürekli onarılır.

4. Zincir kırıcı etki: Zincir reaksiyonlarına neden olan bütün radikallerle reaksiyona girip fonksiyonlarını engelleyici etkiye denir. Bu etkiyi lokal oksijen konsantrasyonunu azaltarak ve geçiş metal iyonlarını kendilerine bağlayıp etkinliğini yok ederek yaparlar.^{189,193}

Antioksidan kaynakları üç ana sınıfa ayrılır:^{173,189,194}

Antioksidan Kaynakları:

- Endojen ve ekzojen kaynaklı antioksidanlar
- Serbest radikal oluşumunu engelleyen ve mevcut radikalleri etkisiz hale getiren
- Enzim kökenli ve enzim kökenli olmayan antioksidanlar

Doğal (Endojen) Antioksidanlar:

a. Primer Antioksidanlar (Enzimler)

Süperoksit Dismutaz (SOD)

Süperoksit dismutaz enzimi ilk olarak 1969'da Mc Cord ve Fridovich tarafından tanımlanmıştır.¹⁷⁰ SOD süperoksit radikalini hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizleyen bir metalloenzim grubudur. Bu reaksiyon dismutasyon olarak adlandırılır. Genellikle antioksidan savunmanın ilk basamağı olarak nitelendirilir.^{174,195}



SOD, bu reaksiyonda hem yükseltgeyici hem de indirgeyici olarak işlev görür. Oksijen radikalleriyle gelişebilecek hasara karşı SOD, CAT ve glutatyon enzim sistemiyle beraber çalışan bir antioksidan savunma mekanizmasının önemli bir parçasıdır. Bu nedenle oluşan hidrojen peroksit, katalaz veya glutatyon peroksidaz enzimleri tarafından su ve oksijene indirgenir.¹⁷⁴

SOD'un fizyolojik fonksiyonu lipid peroksidasyonuna engel olarak aerobik solunum yaparak enerji elde eden hücreleri süperoksit radikalının olumsuz etkilerinden korumaktır.^{170,196}

Katalaz (CAT)

Katalaz enzimi tüm canlı hücre tiplerinde değişik miktarlarda bulunan, dört tane hem grubu içeren bir hemoproteindir. Hücrede yer aldığı organeller peroksizomlar, lizozomlar ve mitokondrilerde bulunur.¹⁹⁶ Kan, kemik iliği, karaciğer, böbrek ve müköz membranlarda en yüksek oranda, destek dokularda ise minimum seviyede bulunur. Ek olarak endoplazmik retikulum ve sitoplazmada da aktivite göstermektedir.¹⁹⁷

Katalaz enzimi hidrojen peroksiti moleküler oksijen ve suya parçalar. Katalaz enziminin aktivitesi, ortamdaki hidrojen peroksit miktarının artması ile birlikte artış göstermektedir. Oksijen radikalleriyle gelişebilecek hasara karşı SOD, CAT ve glutatyon enzim sistemiyle beraber çalışan katalaz enzimi antioksidan savunma mekanizmasının önemli bir elemanıdır.^{168,198} Katalaz en önemli görevi H₂O₂'i moleküler oksijen ve suya katalizlemektir.^{199,200}

Katalaz enziminin aktivitesi, ortamdaki hidrojen peroksit miktarının artması ile birlikte doğru orantılı olarak artmaktadır. Ortamda hidrojen peroksitin miktarı düşük olduğu durumlarda ise hidrojen peroksiti substrat olarak kullanan glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimler devreye girerek hidrojen peroksiti ortamdan uzaklaştırırlar.¹⁹⁸ Her antioksidan enzimin vücutta etkin olduğu yer farklı olduğu gibi katalaz enzimi peroksizomlarda daha etkin iken, glutatyon peroksidaz enzimi başlıca sitozol ve mitokondride daha etkindir.^{174,201}

Glutasyon Peroksidaz (Gpx)

Bu enzimin varlığı ilk kez memeli eritrositlerinde tespit edilmiştir.²⁰² Glutasyon peroksidaz enzimi yapısında selenyum içeren ve peroksitleri inaktive ederek etkisini gösteren metalloenzim ailesine ait bir enzimdir. Selenyum eksikliğinde aktivitesinde azalma gözlemlendiğinden peroksidatif hasar meydana gelmesinde artma gözlenmiştir. Hücre içinde sitozol ve mitokondride yer almakta olup peroksizomlar dışında meydana gelen hidrojen peroksitin giderilmesinde temel enzim olarak kullanılır.^{192,196} Eritrositlerde ve diğer dokularda Gpx, hidrojen peroksit ve lipit hidroperoksitlerin etkisizleştirilmesinde, redükte glutasyonun yükseltgenmesini sağlayarak membran lipidlerini ve hemoglobini, peroksitlerin oksidatif hasarına karşı koruma sağlar. Bu sırada okside olarak yükseltgenmiş olan glutasyon, glutasyon redüktaz aracılığıyla indirgenerek NADPH'den elektron aktarımı ile glutasyon tekrar indirgenmiş (redükte) olur. Glutasyon (GSH)'un antioksidan mekanizmadaki en önemli görevi, peroksit ve serbest radikallerle tepkimeye girerek toksik özelliklerini inhibe eder. Glutasyon peroksidaz enzimiyle hidrojen peroksiti ortamdan uzaklaştırır. Glutasyon peroksidaz tarafından kullanılarak hidrojen peroksit suya dönüştürülerek inaktif hale getirilir.²⁰³



Glutasyon Redüktaz (GR)

Glutasyon redüktaz'ın görevi yükseltgenmiş glutasyonu (GSSG) indirgenmiş glutatyon (GSH) dönüşümünü sağlar. Glutasyon redüktaz, bir flavin enzimidir ve koenzimi NADPH ve prostetik grubu FAD'dır. Stoplazma ve mitokondride saptanmıştır. Elektron kaynağı olarak NADPH'ı kullanan glutasyon redüktazın katalizlediği bir reaksiyon ile indirgenmiş glutasyon tekrar oluşur.²⁰⁴

Glutasyon- S- transferaz (GST)

Selenyuma bağlı olmayan glutasyon peroksidaz olarak adlandırılır. GST ler, sisteinin sülfür atomu üzerinden çeşitli elektrofil (elektronca fakir) bileşiklerin glutasyon (GSH) ile etkileşimlerini sağlarlar. Hücredeki büyük moleküllerin oksidasyon

ürünleriyle veya toksik maddelerle birleşmesini engel olarak, bu maddelerin hücre komponentlerine zarar vermeden atılmasına yardımcı olurlar. E. coli'den insana kadar çok çeşitli türlerden GST saflaştırılabilirken ilk kez sıçan karaciğerinden Boyland ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır.^{205,206}

Glutasyon-S- transferazlar'ın indirgeme özelliği membranı meydana getiren lipid bileşenini peroksidasyondan korur. GST'ler pestisit, herbisid, anti kanser ilaçları, kimyasal kanserojenler ve çevresel kirlilikler gibi elektrofilik ksenobiyotiklerin detoksifikasyonunda da görev yapmaktadır.²⁰⁷

Mitokondrial Sitokrom Oksidaz

Mitokondrial elektron taşıma sistemlerinde (ETS) üretilen süperoksit radikalının suya dönüştürmek amacıyla mitokondrial ETS'de bir O₂ molekülüne 4 elektron aktararak 2 molekül su oluşturulur. Sitokrom oksidazın fonksiyonu elektronlanmış oksijen moleküllerini kendi merkezinde tutarak bu elektronların ortama sızmasını sağlar. Mevcut sistemde elektronların ortama sızmasını engelleyerek diğer moleküllerin oksidasyona uğramalarına önlediği için antioksidan etkisi olduğu gözlenmiştir.¹⁷⁴



b) Sekonder antioksidanlar (Enzimatik olmayan antioksidanlar)

Glutasyon (GSH): Glutasyon, birçok hücrede yer alan metabolizmada önemli görevleri bulunan bir tripeptittir. Glutasyon, genetik bir bilgiye gerek olmadan karaciğerde sistein, glisin ve glutamattan meydana gelebilir. Glutamat gama karboksil vasıtasıyla sisteine bağlanabilir.¹⁷⁴

Glutasyonun antioksidan savunma mekanizmasındaki görevleri

- a) Protein sentezi, hücre membranından aminoasitlerin transportu
- b) Koenzim olarak enzim yapısına girererek enzimin aktivasyonunu sağlar.
- c) Glutasyonun önemli görevlerinden biri peroksit ve serbest radikallerle (süperoksit radikali vb.) tepkimeye girerek toksik özelliklerini inhibe eder.
- d) Proteinlerde bulunan sülfidril gruplarını da (-SH) indirgenmiş halde bulunmasını sağlayarak okside olmasını engel olurlar
- e) Organizmayı ksenobiyotiklerin zararlı etkilerinden korurlar.

Sekonder antioksidanlar arasında yer alan vitaminlerin vücuttaki aktiviteleri oldukça fazladır. Bunlardan bir kısmı alınan besinlerin enerjiye dönüştürülmesi ile ilgili biyokimyasal olayların düzenlenmesine yardımcı olurken bir kısmı da A, E ve C vitaminleri gibi vücut hücrelerinin hasarını önleyerek zararlı maddelerin etkilerinin azaltılmasında yardımcı olarak bir takım gibi çalışırlar.^{208,209}

2.6.10. Apoptozis Yolak Belirteçleri

2.6.10.1. Kaspaz-3

Kaspaz'lar sistein proteazlarıdır. Aspartik asitten sonraki peptid bağıını kırarlar. Hücrede inaktiftirler. Ancak proteolitik olarak birbirlerini aktifleştirirler. Apoptoza neden olma mekanizması, 100 farklı hedef proteini kesmesiyle gerçekleşir. Kaspazlar üç tiptirler; başlatıcı, efektör ve inflamatuvar. Kaspaz-3 efektör kaspazlar grubuna aittir. Kaspaz'ların aktivasyonu aynı zamanda hücrel hasarın bir göstergesidir.²¹⁰ Kaspaz'a bağımlı apoptoz; mitokondriyal yolağı, ölüm reseptörü yolağını ve endoplazmik retikulum (ER) yolağını içerir.²¹¹

2.6.10.2. Bcl-2

Bcl-2, B-cell lymphoma gene-2 olarak bilinen protein ailesi üyeleri hücre ölümünün önemli regülatörleridir. Bu ailede hem apoptotik hem antiapoptotik üyeler bulunmaktadır. Bcl-2 proteini antiapoptotik proteinlerdendir ve mitokondrinin dış membranı, nükleus membranı ve ER membranında lokalizedir. Bcl-2 geni ilk kez B hücreli foliküler lenfomada klonlanmış bir onkogendir. Aşırı sentezi apoptozisi engelleyerek lenfomaya neden olmaktadır.²¹²⁻²¹⁵ Kanser hücrelerindeki yüksek bcl-2 seviyeleri, hücredeki doğal hücre-hücre varyasyonlarını daha da artırır ve fraksiyonel hücre öldürme olasılığını artırır. Apoptoz, dışsal veya içsel yoldan aracılık eder.²¹⁶⁻²¹⁸

2.6.10.3. Bax

Bax, bcl-2 associated x protein anlamında kullanılmaktadır. Proapoptotik bir proteindir. Bax'ın % 43 yapısı bcl-2 ile aynı olup bcl-2 ile homodimerler ve heterodimerler oluşturabilir. Bax predominant olduğunda apoptozis artmaktadır. Hücre ölüm sinyali geldiği durumlarda bax sentezi artar ve bcl-2'nin etkisini nötralize ederek

apoptozisi arttırır. Normalde sitozolde lokalizedir; apoptozis sırasında mitokondri membranına yerleşir. İyon kanallarını açarak sitokrom-c salınımına neden olur ve apoptozisi sağlar.²¹⁹⁻²²¹

3. MATERİYAL ve METOT

Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (SABİDAM)'den etik kurul izni alınarak yapılmıştır. TTU-2020-13042 protokol numaralı projemiz Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 24 Ağustos 2020 tarihli 20197 numaralı kararı ile onaylandı.

Deneylerde Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (SABİDAM)'den sağlanan, ortalama ağırlıkları 160-220 gr olan 24 adet Wister albino türü rat kullanıldı. Deney süresince ışık düzeni 12 saat gündüz, 12 saat gece olacak şekilde ayarlandı, ratlar tek tek kafeslere yerleştirildiler ve yaklaşık 21°C oda sıcaklığında barındırıldılar. Araştırma süresince dinlendirilmiş musluk suyu ve standart pelet yem ile beslendiler.

Kolit Oluşturulması: Deneysel kolit oluşturmak için 1 cc % 4 asetik asit kullanıldı. Bu yöntemle göre, 6 french poliüretan kanül rektal yoldan 6-8 cm içeri itildi. Bu kanülden 1cc % 4 asetik asit yavaşça verilerek kolit oluşturuldu. Kanülden kalan asetik asit, 1 cc hava ile rektuma verildi. Daha sonra ratlar, verilen maddenin geri çıkışını engellemek için 30 saniye süre ile kuyruktan kaldırılarak baş aşağı tutuldu. Sonrasında numaralandırılmış kafeslerine konuldular.

3.1. Gruplar

Ratlar 4 deney grubuna ayrıldı (Tablo 1).

- **GRUP 1 (Kontrol Grubu) (n=6):** İntrarektal (IR) 1 cc % 0,9 NaCl, supine pozisyonda 6 french poliüretan kanül ile anal kanaldan 6-8 cm kadar proksimale verildi. Kanül içerisinde kalan % 0,9 NaCl 1 cc hava ile rektuma verildi.
- **GRUP 2 (Kolit Grubu) (n=6):** IR 1 cc % 4 asetik asit, supine pozisyonda 6 french poliüretan kanül ile anal kanaldan 6-8 cm kadar proksimale verildi. Kanül içerisinde kalan asetik asit de 1 cc hava ile rektuma verildi.
- **GRUP 3 (Kantaron Yağı Grubu) (n=6):** IR 1 cc % 4 asetik asit, supine pozisyonda 6 french poliüretan kanül ile anal kanaldan 6-8 cm kadar proksimale verildi. Üçüncü gün, 1 cc % 20 kantaron yağı (sızma zeytinyağı içerisinde) supine pozisyonda 6 french poliüretan kanül ile anal kanaldan 6-8 cm kadar proksimale verildi. Kanül içerisinde kalan kantaron yağı da 1 cc

hava ile rektuma verildi.

- **GRUP 4 (Zeytin Yağı Grubu) (n=6):** IR 1 cc % 4 asetik asit, supine pozisyonda 6 french poliüretan kanül ile anal kanaldan 6-8 cm kadar proksimale verildi. Üçüncü gün, 1 cc sızma zeytinyağı supine pozisyonda 6 french poliüretan kanül ile anal kanaldan 6-8 cm kadar proksimale verildi. Kanül içerisinde kalan zeytinyağı da 1 cc hava ile rektuma verildi.

Tablo 2. Gruplar

	% 0,9 NaCl	% 4 Asetik Asit	Kantaron Yağı	Zeytinyağı	Hava
Grup 1(n=6)	+	-	-	-	+
Grup 2(n=6)	-	+	-	-	+
Grup 3(n=6)	-	+	+	-	+
Grup 4(n=6)	-	+	-	+	+

Deneye başlamadan önce tüm gruplarda ratlar tartıldı, ağırlıkları kaydedildi.

Kontrol grubuna 0.gün 1 cc % 0,9 NaCl (SF), supine pozisyonunda 6 french poliüretan kanül yardımı ile anal kanaldan 6-8 cm proksimale verildi. Kanül içerisinde kalan SF de 1 cc hava ile rektuma verildi. Yaklaşık 30 saniye trendelenburg pozisyonunda bekletildikten sonra ratlar numaralandırılmış kafeslerine konuldular. Beşinci gün sonunda ratlar tekrar tartılarak ağırlıkları kaydedildi. Ratlarda anestezi, intramusküler Ketamine hidroklorid (Ketalar, Parke Davis ve Eczacıbaşı, İstanbul) 50 mg/kg dozunda + Xylazine hidroklorid (Rompun, Bayer HealthCare) 5 mg/kg enjekte edilerek sağlandı. Daha sonra ratlardan 1-2 cc kan intrakardiyak olarak alındı. Kan EDTA'lı tüplere koyuldu. Sonra servikal dislokasyon yolu ile sakrifiye edildiler. Median laparotomi ile sol kolon ve rektum çıkarıldı. Çıkarılan rektum ve sol kolon materyalinin içerisinden alınan gaita örneğinin kıvamına bakıldı ve steril idrar kabına konuldu. Alınan gaitada gizli kan (GGK) çalışıldı. Çıkarılan rektumun ve sol kolonun yarısı steril idrar kabına formaldehit solüsyon içerisinde tespit edildi. Rektumun ve sol kolonun diğer yarısı, eppendorf tüp içerisine konulup sıvı azot solüsyonu içeren su banyolarının içerisinde taşındı. Eppendorf tüp içerisindeki materyal -20 santigrat derece dondurucuya konuldu.

Kolit grubuna 0. gün 1 cc % 4 asetik asit, supine pozisyonda 6 french poliüretan kanül yardımı ile anal kanaldan 6-8 cm proksimale verildi. Kanül içerisinde kalan asetik asit de 1 cc hava ile rektuma verildi. Yaklaşık 30 sn trendelenburg pozisyonunda

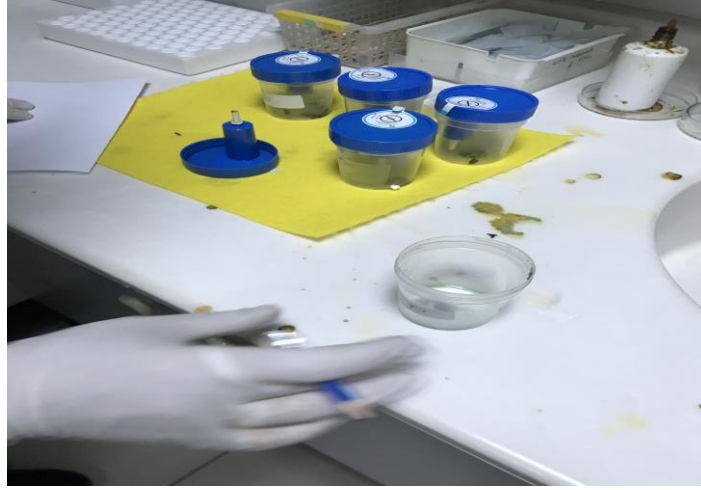
bekletildikten sonra ratlar numaralandırılmış kafeslerine konuldular. Beşinci gün sonunda ratlar tekrar tartılarak ağırlıkları kaydedildi. Ratlarda anestezi, intramusküler Ketamine hidroklorid (Ketalar, Parke Davis ve Eczacıbaşı, İstanbul) 50 mg/kg dozunda + Xylazine hidroklorid (Rompun, Bayer HealthCare) 5 mg/kg enjekte edilerek sağlandı. Daha sonra ratlardan 1-2 cc kan intrakardiyak olarak alındı. Kan EDTA'lı tüplere koyuldu. Sonra servikal dislokasyon yolu ile sakrifiye edildiler. Median laparotomi ile sol kolon ve rektum çıkarıldı. Çıkarılan rektum ve sol kolon materyalinin içerisinden alınan gaita örneğinin kıvamına bakıldı ve steril idrar kabına konuldu. Alınan gaitada gizli kan (GGK) çalışıldı. Çıkarılan rektumun ve sol kolonun yarısı steril idrar kabına formaldehit solüsyon içerisinde tespit edildi. Rektumun ve sol kolonun diğer yarısı, eppendorf tüp içerisine konulup sıvı azot solüsyonu içeren su termostatlarının içerisinde taşındı. Eppendorf tüp içerisindeki materyal -20 santigrat derece dondurucuya konuldu.

Kantaron Grubuna 0. gün 1 cc % 4 asetik asit, supine pozisyonda 6 french poliüretan kanül yardımı ile anal kanaldan 6-8 cm proksimale verildi. Kanül içerisinde kalan asetik asit de 1 cc hava ile rektuma verildi. Yaklaşık 30 sn trendelenburg pozisyonunda bekletildikten sonra ratlar numaralandırılmış kafeslerine konuldular. Üçüncü gün 1 cc kantaron yağı (sızma zeytinyağı içinde), supine pozisyonda 6 french poliüretan kanül yardımı ile anal kanaldan 6-8 cm proksimale verildi. Kanül içerisinde kalan kantaron yağı da 1 cc hava ile rektuma verildi. Yaklaşık 30 sn trendelenburg pozisyonunda bekletildikten sonra ratlar numaralandırılmış kafeslerine konuldular. Beşinci gün sonunda ratlar tekrar tartılarak ağırlıkları kaydedildi. Ratlarda anestezi, intramusküler Ketamine hidroklorid (Ketalar, Parke Davis ve Eczacıbaşı, İstanbul) 50 mg/kg dozunda + Xylazine hidroklorid (Rompun, Bayer HealthCare) 5 mg/kg enjekte edilerek sağlandı. Daha sonra ratlardan 1-2 cc kan intrakardiyak olarak alındı. Kan EDTA'lı tüplere koyuldu. Sonra servikal dislokasyon yolu ile sakrifiye edildiler. Median laparotomi ile sol kolon ve rektum çıkarıldı. Çıkarılan rektum ve sol kolon materyalinin içerisinden alınan gaita örneğinin kıvamına bakıldı ve steril idrar kabına konuldu. Alınan gaitada gizli kan (GGK) çalışıldı. Çıkarılan rektumun ve sol kolonun yarısı steril idrar kaplarına formaldehit solüsyon içerisinde tespit edildi. Rektumun ve sol kolonun diğer yarısı, eppendorf tüp içerisine konulup sıvı azot solüsyonu içeren su termostatlarının içerisinde taşındı. Eppendorf tüp içerisindeki materyal -20 santigrat derece dondurucuya konuldu.

Zeytinyağı Grubuna 0. gün 1 cc % 4 asetik asit, supine pozisyonda 6 french poliüretan kanül yardımı ile anal kanaldan 6-8 cm proksimale verildi. Kanül içerisinde kalan asetik asit de 1 cc hava ile rektuma verildi. Yaklaşık 30 sn trendelenburg pozisyonunda bekletildikten sonra ratlar numaralandırılmış kafeslerine konuldular. Üçüncü gün 1 cc sızma zeytinyağı, supine pozisyonda 6 french poliüretan kanül yardımı ile anal kanaldan 6-8 cm proksimale verildi. Kanül içerisinde kalan sızma zeytinyağı da 1 cc hava ile rektuma verildi. Yaklaşık 30 sn trendelenburg pozisyonunda bekletildikten sonra ratlar numaralandırılmış kafeslerine konuldular. Beşinci gün sonunda ratlar tekrar tartılarak ağırlıkları kaydedildi. Ratlarda anestezi, intramusküler Ketamine hidroklorid (Ketalar, Parke Davis ve Eczacıbaşı, İstanbul) 50 mg/kg dozunda + Xylazine hidroklorid (Rompun, Bayer HealthCare) 5 mg/kg enjekte edilerek sağlandı. Daha sonra ratlardan 1-2 cc kan intrakardiyak olarak alındı. Kan EDTA'lı tüplere koyuldu. Sonra servikal dislokasyon yolu ile sakrifiye edildiler. Median laparotomi ile sol kolon ve rektum çıkarıldı. Çıkarılan rektum ve sol kolon materyalinin içerisinden alınan gaita örneğinin kıvamına bakıldı ve steril idrar kabına konuldu. Alınan gaitada gizli kan (GGK) çalışıldı. Çıkarılan rektumun ve sol kolonun yarısı steril idrar kaplarına formaldehit solüsyon içerisinde tespit edildi. Rektumun ve sol kolonun diğer yarısı, eppendorf tüp içerisine konulup sıvı azot solüsyonu içeren su termostatlarının içerisinde taşındı. Eppendorf tüp içerisindeki materyal -20 santigrat derece dondurucuya konuldu.



Resim 1. İntrarektal kantaron yağı verilmesi



Resim 2. Gaita örneklerinden gizli kan bakılması



Resim 3. İnrakardiak kan alınması



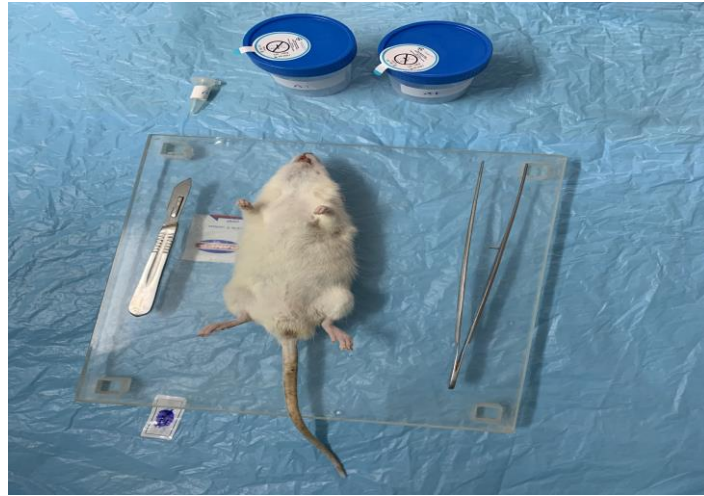
Resim 4. Kanın EDTAlı tüpe alınması



Resim 5. Santrifüj işlemi sonunda serumun eppendorf tüpe alınması



Resim 6. Santrifüj işlemi sonrası alınan serum



Resim 7. Laparotomi doku ve gaitanın alınacağı steril idrar kapları, eppendorf tüp



Resim 8. Median laparotomi ile batına girilmesi

3.2. Makroskopik ve Histolojik Değerlendirme

Makroskopik ve Histopatolojik inceleme Çukurova Üniversitesi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı'nda yapıldı. % 10 formaldehid solusyonunda fiks edilen kolona ait doku örnekleri ilk olarak makroskopik olarak değerlendirildi. Makroskopik değerlendirmeden sonra kolon 0,5 cm'lik parçalara bölünerek histolojik inceleme için standart laboratuvar takiplerinden sonra parafine gömülerek 5 mikron kalınlığında kesitler hazırlandı ve hemotoksilen-eozin ile boyandı. Olympus CX41 ışık mikroskobu ile değerlendirildi. Dokuların makroskopik ve histolojik incelemesi, örneklerin hangi gruba ait olduğunu bilmeyen uzman patolog tarafından yapıldı.

3.2.1. Makroskopik Değerlendirme

Makroskopik skora, Tablo 3'deki kriterlere göre yapıldı.

Tablo 3. Kolon mukozasının makroskopik skora ölçütleri¹⁰⁹

Kolit Skoru	Gözle Görülen Morfoloji
0	Makroskopik değişiklik yok
1	Sadece mukozal eritem mevcut
2	Hafif mukozal ödem, yüzeysel kanama ya da küçük erozyon
3	Orta derece ödem, kanayan ülserler ya da erozyonlar
4	Ciddi ülserasyon, erozyonlar, ödem

3.2.2. Histolojik Değerlendirme

Kolon dokuları rutin teknikle hazırlandıktan sonra histolojik olarak

değerlendirildi. Kesitler çok sayıda alınarak kolit varlığı ve kolit aktivitesinin değerlendirilmesi sağlandı.

Tablo 4. Histolojik hasar skorlaması¹⁰⁹

SKOR/KRİTER	0	1	2
Akut İnflamatuvar Hücrelerin İnfiltrasyonu	Yok	Hafif	Ciddi
Kronik İnflamatuvar Hücrelerin İnfiltrasyonu	Yok	Hafif	Ciddi
Fibrin Depozisyonu	Negatif	Pozitif	
Submukozal Ödem	Yok	Fokal	Diffüz
Epitel Nekrozu	Yok	Fokal	Diffüz
Mukozal Ülser	Negatif	Pozitif	

3.3. Kronik Aktivite Skoru

Rat ağırlık kayıp yüzdesi, gaitada gizli kan ve gaita kıvamlarına göre hesaplandı.

3.3.1. Gaitada Gizli Kan (GGK) Bakılması

Gaitada gizli kan Çukurova Üniversitesi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı'nda örneklerin hangi gruba ait olduğunu bilmeyen uzman biyokimyacı tarafından yapıldı. O-toluidin ve % 20 hidrojen peroksit kullanılarak yapıldı. Yeşil-mavi renk derecesine göre gaitada gizli kan Tablo 5'te gösterildiği gibi skorlandı.

Tablo 5. Gaitada gizli kan skorlaması

Skor	
0	Normal
1	+
2	++
3	+++
4	++++

3.3.2. Ağırlık Kayıplarına Bakılması

Ratların 0. günde ve 5. gün sonunda ağırlıkları hassas terazi ile tartıldı ve ağırlık kayıpları Tablo 6'daki gibi skorlandı.

Tablo 6. Ağırlık kaybı yüzde skorlaması

Skor	
0	Ağırlık Kaybı % 0
1	Ağırlık Kaybı % 1-5 arası
2	Ağırlık Kaybı % 5-10 arası
3	Ağırlık Kaybı % 10-20 arası
4	Ağırlık Kaybı > % 20

3.3.3. Gaita Kıvamı

Ratlar sakrifiye edildikten sonra kolon ve rektum içerisindeki gaitanın kıvamı Tablo 7'e göre skorlandı.

Tablo 7. Gaita kıvamı skorlaması

Skor	Gaita Kıvamı
0	Normal
1-2	Yumuşak Kıvam
3-4	İshal

3.4. Biyokimyasal ve Doku İncelemesi

İnceleme için ratlardan sakrifikasyondan hemen önce intrakardiyak ponksiyonla alınan kan örnekleri numaralandırılmış EDTA'lı tüplere alınarak Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı'na götürüldü. 5 dakika 5000 devirde santrifüj edildikten sonra üstte kalan serum kısmı alınarak numaralandırılmış eppendorf tüplerin içine alındı ve -20 santigrat derecede saklanmak üzere dondurucuya konuldu.

Ratlardan alınan kolon ve rektum örnekleri ise numaralandırılmış eppendorf tüplerin içine konulduktan sonra sıvı azot içeren su termostatları ile Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı'na götürüldü ve -20 santigrat derecede saklanmak üzere dondurucuya konuldu.

Bu örneklerden MPO, MDA, SOD, katalaz, Gpx, kaspaz-3, IL-6, TNF- α , bcl-2 ve bax çalışıldı. Enflamasyonu belirlemek için TNF- α ve IL-6, oksidatif hasarı belirlemek için MPO, SOD, katalaz, MDA, Gpx, apoptozis oranını belirlemek için kaspaz-3, bax, bcl 2 düzeyleri incelendi.

3.4.1. Elisa Deneyleri

ELISA testleri Rayto firmasından temin edilen ELISA mikropate okuyucu ve yıkayıcı ile yapılmıştır.

3.4.1.1. Homojenizasyon

Eppendorf içinde -20 derecede dondurulmuş dokuların üzerine gram başına 3ml RIPA (Radio-Immunoprecipitation Assay) buffer, 30 μ l PMSF (fenylmetanesulfonil fluoride), 30 μ l sodyum vanadat, 30 μ l proteaz inhibitörü eklendi ve ultrasonic

parçalama cihazıyla buz üzerinde dokular parçalanarak homojenatlar elde edildi. Homojenatlar 10.000 RPM’de 10 dakika santrifüj edildi. Altta kalan çökeltiler (pelletler) atıldı. Üstte ayrılan kısımlar (süpernatantlar) ELISA testlerinde kullanılmak üzere alındı.

3.4.1.2. Protein Miktar Tayini

Homojenizasyon yoluyla elde edilen homojenatların total protein miktarının tayini için Bradford yöntemi kullanıldı.

Sığır serum albumini (1µg/ml) kullanılarak 1, 2, 3, 5, 7, 8, 10 (µg/ml) konsantrasyonlarda standart hazırlandı. Her bir örnekten 10 µl alınarak distile su ile 100 µl’ye tamamlandı. Standart ve örneklerin üzerine 1ml bradford solüsyonu eklendi ve vorteksle karıştırıldıktan sonra spektrofotometrede 595 nanometre dalga boyunda absorbans miktarları manuel olarak ölçüldü. Prism programında çizilen standart eğriye göre homojenatların protein miktar tayini µg/µl cinsinden yapıldı.

3.4.2. Katalaz (CAT) Aktivitesi Ölçümü

Katalaz aktivitesi BioVision’dan satın alınan bir CAT aktivite test kiti (Kat. No. K773-100) kullanılarak analiz edilmiştir. Test kiti protokolü takip edilmiştir. CAT etkinliği şu şekilde temsil edildi. Test kiti protokolü (bir birim CAT, 25°C’de pH 4,5’te 1,0 uM H₂O₂’i parçalayan CAT miktarı) takip edilerek, CAT etkinliği gerekli inkübasyon süresinin sonunda, absorbans değerleri 570 nm’ye ayarlanarak bir mikropate okuyucu kullanılmak sureti ile belirlendi. Gerekli hesaplamaların ardından, sonuçlar mU/ml olarak ifade edilerek, istatistiksel olarak değerlendirildi, tablo ve grafik halinde sunuldu.

3.4.3. Miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesi ölçümü

MPO ölçümünde kullanılan kit Myeloperoxidase Activity Colorimetric Assay Kit, Bio Vision, K744-100.

Myeloperoksidaz nötrofillerin azurofilik granüllerinde depo edilen lizozomal bir enzim olup nötrofiller tarafından eksprese edilen peroksidazdır. H₂O₂ ve klordan HClO oluşmasını sağlar. MPO aynı zamanda oksitleyici ajan olarak H₂O₂’yi kullanarak

tirozini tirozil radikaline dönüştürür. MPO deney kitinde H_2O_2 ve Cl^- den üretilen $HClO$ taurin ile reaksiyona girmesi sonucu taurin kloramin oluşturur, taurin kloraminde TNB probe ile rengi elimine etmek için reaksiyona girer. ($\lambda = 412nm$)

Saptama Limiti: 0.05 nmol/ well

Deneyin Yapılışı: 1-50 ml doku süpernatı 96 kuyucuğa, 5-10 ml pozitif kontrol da pozitif kontrol kuyucuklarına aktarılır ve volüm 50 μ l olacak şekilde MPO tampon ile tamamlanır. 50 μ l reaksiyon mix'i her kuyucuğa konur ve karıştırılır. 25°C'de 30-120 dk. İnkübe edilip tüm kuyucuklara 2 μ l stop mix eklenir. Tekrar inkübe edilerek (10 dk) 50 μ l TNB ilave edilir. Okunması 412nm'de yapılır. Sonuçlar U/g protein olarak ifade edildi.

3.4.4. Malondialdehid (MDA) Ölçümü

MDA ile tiobarbütirik asitin (TBA) reaksiyonunu temel alan spektrofotometrik yöntemle analiz edildi. 0.2 ml serum, 0.8 ml fosfat salin tamponu ve 25 μ l bütilat hidroksitoluen ile karıştırıldı (ph 7.4) Oluşturulan solüsyona 0.5ml % 30'luk trikloroasetik asit eklendikten sonar 2 saat buz içerisinde bekletildi. Daha sonra 25°C'de 2000 gr 15 dakika santrifüj edildi. Santrifüj işlemi sonrasında her 1 ml içerisine 0.1 mol/l den hazırlanan etilen diaminden tetra asetik asitten (EDTA) 0.075 ml ve % 1'lik tiobarbütik asitten 0.25 ml eklendi. Süpernatant 15 dakika kaynamış suda bekletildikten sonra oda ısısında soğumaya bırakıldı. En son olarak hazırlanan süpernatant'dan spektrofotometrik olarak 532 nm dalga boyunda ölçüm yapıldı. Sonuçlar mol/ml olarak kaydedildi.

3.4.5. Süperoksit Dismutaz (SOD) Aktivitesi Ölçümü

SOD Kiti (Superoxide Dismutase Activity Assay Kit, BioVision, K335-100) kullanılarak yapıldı. Deney gününe kadar kit +4 °C'de saklandı. SOD en önemli antioksidan enzimlerden biridir. Süperoksit anyonunu H_2O_2 ve O_2 ne dönüştürür. Bu deneyde, süperoksit anyonu kullanılan reaktifle farmazan boyası oluşturur. Süperoksit anyonundaki azalma hızı ksantin oksidaz aktivitesi ile doğru orantılıdır, SOD tarafından inhibe edilir. SOD inhibisyonu kolorimetrik olarak 540 nm de mikropalak okuyucuda belirlendi.

Deneyin yapılışı: 20 uL doku homojenatı tüm kuyucuklara transfer edildi. 20 uL

dilüsyon buffer ve enzim çalışma solüsyonu eklendi. 37 C de 20 dakika inkübe edildi. Absorbans mikropalak okuyucuda 450 nm de okundu. Sonuçlar inhibisyon hızı olarak ifade edildi. Sonuçlar U/mg protein olarak ifade edildi.

3.4.6. Glutatyon Peroksidaz (Gpx) Aktivitesi Ölçümü

Gpx Kiti (Glutathione Peroxidase Activity Colorimetric Assay Kit, BioVision, K762-100) kullanılarak yapıldı. Deney gününe kadar kit -20 santigrat derecede saklandı.

Okside glutatyonun NADPH kullanan GR enzimi tarafından tekrar indirgenmiş glutatyon şekline dönüştürmesi sırasında harcanan NADPH miktarı GSH-PX ile doğru orantılıdır. NADPH daki azalma 340 nm de okunur.

Saptama limiti: 0,5 mU/ml

NADPH standardı: 40 mM NADPH solüsyonu için 0,5 ml dH₂O liyofilize NADPH ile karıştırılır.

Deneyin yapılışı: 50 uL doku süpernatantı tüm kuyucuklara transfer edildi (kör ve standart kuyucukları hariç) sonra 40 uL reaksiyon karışımı (33 uL assay buffer, 3 uL 40 mM NADPH solüsyonu, 2 uL GR, 2 uL GSH solüsyonu) eklendi. 15 dk inkübe edildi (süpernatanttaki mevcut okside glutatyonu yok etmek için). Sonra 10 uL H₂O₂ eklendi ve absorbanslar mikropalak okuyucuda belirlendi. Sonuçlar U/mg protein olarak ifade edildi.

3.4.7. Kaspaz-3 Aktivitesi Ölçümü

Homojenatlardan 100'er µl eliza kuyucuklarına eklendi. Kuyucukların üstü aliminyum folyo ile kapatılıp 2 saat 37°C'de inkübe edildikten sonra kuyucuklardaki sıvı boşaltılıp üzerine 100 µl reaktif A solüsyonu eklenip 1 saat 37°C'de inkübe edildi. İnkübasyonun sonunda kuyucuklar 3 kez yıkama tamponuyla yıkanıp yıkama sonunda kuyucuklara 100 µl reaktif B solüsyonu eklenip 1 saat 37°C'de inkübe edildikten sonra 5 kez yıkama tamponuyla yıkanarak içerisine 90 µl substrat solüsyonu eklenip üstü kapatılarak 30 dakika inkübe edildi. Sonra 50 µl stop solüsyonu eklenip 450 nm'de mikropale okuyucuda kuyucukların optik dansiteleri belirlenerek kaspaz-3 miktarları tayin edildi. Doku düzeyleri ng/ml olarak ifade edildi.

3.4.8. TNF- α ve IL-6 Aktivitesi Ölçümü

TNF- α ve IL-6 serum düzeyleri immün enzimatik ELİSA yöntemi (Quantikine High Sensitivity Human by R&D Systems, Minneapolis, USA) ile ölçüldü. IL-6 ve TNF- α değeri pg/ml olarak ifade edildi.

3.4.9. Bax Miktar Tayini

Homojenatlardan 100'er μ l eliza kuyucuklarına eklendi. Kuyucukların üstü aliminyum folyo ile kapatılıp 2 saat 37°C'de inkübe edildikten sonra kuyucuklardaki sıvı boşaltılıp üzerine 100 μ l reaktif A solüsyonu eklenip 1 saat 37°C'de inkübe edildi. İnkübasyonun sonunda kuyucuklar 3 kez yıkama tamponuyla yıkanıp yıkama sonunda kuyucuklara 100 μ l reaktif B solüsyonu eklenip 1 saat 37°C'de inkübe edildikten sonra 5 kez yıkama tamponuyla yıkanarak içerisine 90 μ l substrat solüsyonu eklenip üstü kapatılarak 30 dakika inkübe edildi. Sonra 50 μ l stop solüsyonu eklenip 450 nm'de mikropate okuyucuda kuyucukların optik dansiteleri belirlenerek bax miktarları tayin edildi. Sonuçlar ng/ml olarak ifade edildi.

3.4.10. Bcl-2 Miktar Tayini

Homojenatlardan 100'er μ l eliza kuyucuklarına eklendi. Kuyucukların üstü aliminyum folyo ile kapatılıp 2 saat 37°C'de inkübe edildikten sonra kuyucuklardaki sıvı boşaltılıp üzerine 100 μ l reaktif A solüsyonu eklenip 1 saat 37°C'de inkübe edildi. İnkübasyonun sonunda kuyucuklar 3 kez yıkama tamponuyla yıkanıp yıkama sonunda kuyucuklara 100 μ l reaktif B solüsyonu eklenip 1 saat 37°C'de inkübe edildikten sonra 5 kez yıkama tamponuyla yıkanarak içerisine 90 μ l substrat solüsyonu eklenip üstü kapatılarak 30 dakika inkübe edildi. Sonra 50 μ l stop solüsyonu eklenip 450 nm'de mikropate okuyucuda kuyucukların optik dansiteleri belirlenerek bcl-2 miktarları tayin edildi. Sonuçlar pg/ml olarak ifade edildi.

İstatiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak

özetlendi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. İkiiden fazla grubun sayısal ölçümlerinin genel karşılaştırılmasında Tek Yönlü Varyans Analizi kullanıldı. İkili karşılaştırmalar varyansların homojen olduğu durumda Bonferroni testi ile homojen olmadığı durumda ise Games-Howell testi ile yapıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.²²²

4. BULGULAR

Gruplara göre ratların biyokimyasal özelliklerine ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 8’de yer almaktadır.

Tablo 8. Deneyisel kolit gruplarının biyokimyasal özellikleri açısından karşılaştırılması

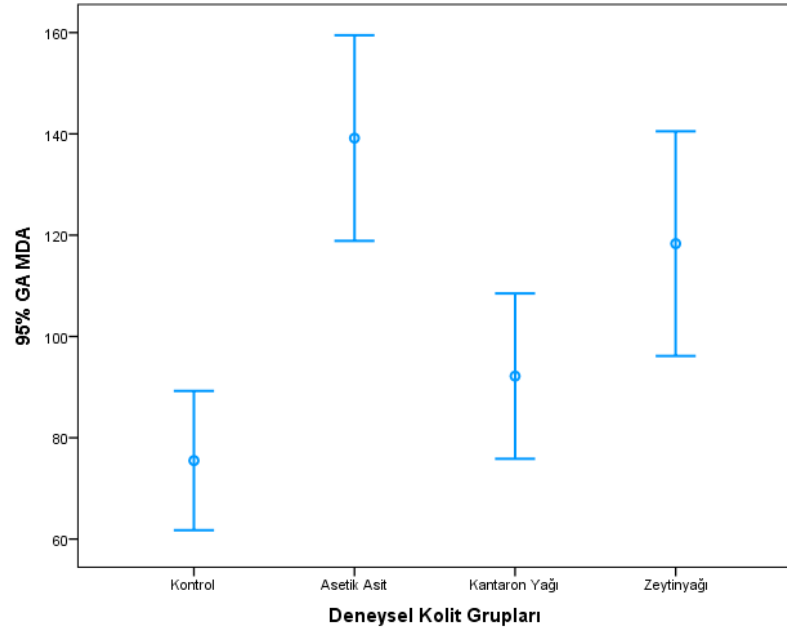
	Deneyisel Kolit Grupları				p değeri
	Kontrol (n=6)	Asetik Asit (n=6)	Kantaron (n=6)	Zeytinyağı (n=6)	
MDA (mol/ml) ^{a,b,c}	75.5±13.1 76.5 (55.0-95.0)	139.2±19.3 137.5 (110.0-165.0)	92.2±15.6 96.5 (65.0-110.0)	118.3±21.1 115.0 (95.0-150.0)	<0.001*
MPO (U/g protein) ^{a,b,d}	20±6.7 18.5 (15.0-33.0)	50±9.3 48.5(38.0-65.0)	36.5±5.1 38.0 (28.0-42.0)	47.8±8.3 47.5 (35.0-60.0)	<0.001*
SOD (U/mg protein) ^{a,b,c,d}	32.5±2.9 33.5 (28.0-35.0)	10.5±3.4 11.0 (5.0-15.0)	22±3 22.0 (17.0-25.0)	15±4.3 13.5 (11.0-22.0)	<0.001*
Katalaz (mU/ml) ^{a,b,c,d,e}	1408.2±115.6 1388.0 (1245.0-1562.0)	698.3±101.2 726.5 (558.0-799.0)	1114.8±108.3 1113.0 (988.0-1250.0)	838.3±116.4 842.5 (655.0-1002.0)	<0.001*
Gpx (U/mg protein) ^{b,c}	8.9±1.5 9.0 (6.9-11.0)	3.6±1 3.4 (2.5-5.3)	7.3±1.2 7.6 (5.5-9.0)	5.9±1.9 5.2 (3.8-8.9)	<0.001*
TNF-α (pg/ml) ^{a,b,c,d,e}	29.7±2.9 30.0 (25.0-33.0)	71.5±6.3 70.0 (65.0-80.0)	53.3±6.3 54.0 (42.0-60.0)	65.2±5.8 64.0 (58.0-75.0)	<0.001*
IL-6 (pg/ml) ^{a,b,c}	97.5±4.6 97.5 (91.0-105.0)	155.7±14.5 155.5 (136.0-175.0)	118.7±9.4 119.0 (109.0-135.0)	136.3±15.2 141.5 (112.0-153.0)	<0.001*
Bax (ng/ml) ^{a,b,c,e}	3.6±0.8 3.9 (2.4-4.5)	10.2±1.6 9.9 (8.6-13.1)	5.9±0.9 5.8 (4.8-7.2)	9.2±1.3 8.9 (7.9-11.2)	<0.001*
Bcl-2 (pg/ml) ^{a,b,c,d}	6.9±1 7.1 (5.2-8.2)	1.1±0.9 1.3 (0.1-2.0)	4.3±0.7 4.6 (3.2-5.0)	2.6±1.0 3.0 (1.2-3.5)	<0.001*
Kaspaz-3 (ng/ml) ^{a,b,c,d}	3.5±1.1 3.3 (2.1-5.1)	11.2±1.4 11.3 (9.6-13.5)	7.1±1 7.2 (5.9-8.5)	9.4±0.9 9.9 (8.1-10.2)	<0.001*

Not: Veriler ortalama ±standart sapma, medyan (min-max) olarak özetlenmiştir, * p<0.05

^a p<0.05 Kontrol ile zeytinyağı, ^b p<0.05 Kontrol ile Asetik Asit, ^c p<0.05 Asetik Asit ile Kantaron, ^d p<0.05 Kontrol ile Kantaron,

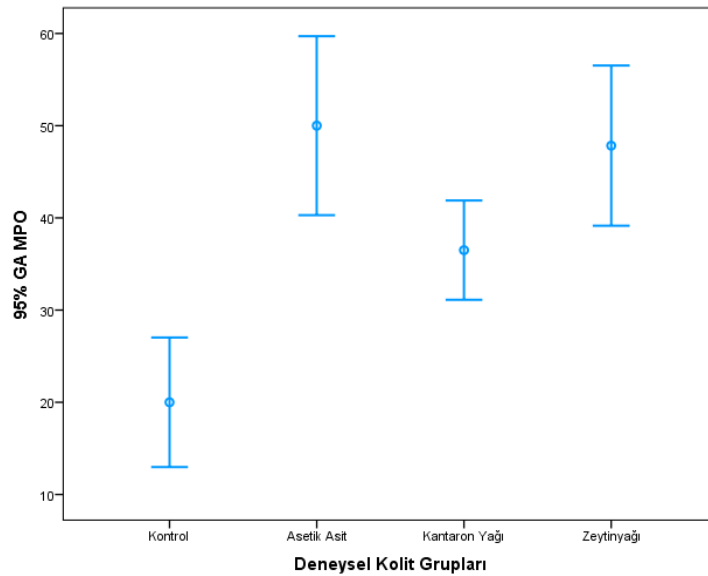
^e p<0.05 Kantaron ile zeytinyağı

MDA düzeyleri kontrol grubunda ortalama 75.5±13.1 mol/ml, asetik asit grubunda 139.2±19.3 mol/ml, kantaron grubunda 92.2±15.6 mol/ml, zeytinyağı grubunda ise 118.3±21.1mol/ml olarak bulundu ve grupların MDA düzeylerinin istatistiksel olarak birbirinden farklı olduğu saptandı (p<0.001). Farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını belirlemek için yapılan ikili karşılaştırmalarda kontrol-zeytinyağı, kontrol-asetik asit, asetik asit-kantaron gruplarında MDA düzeyi ortalamasının istatistiksel olarak birbirinden farklı olduğu tespit edildi (p<0.05) (Tablo 8, Şekil 10).



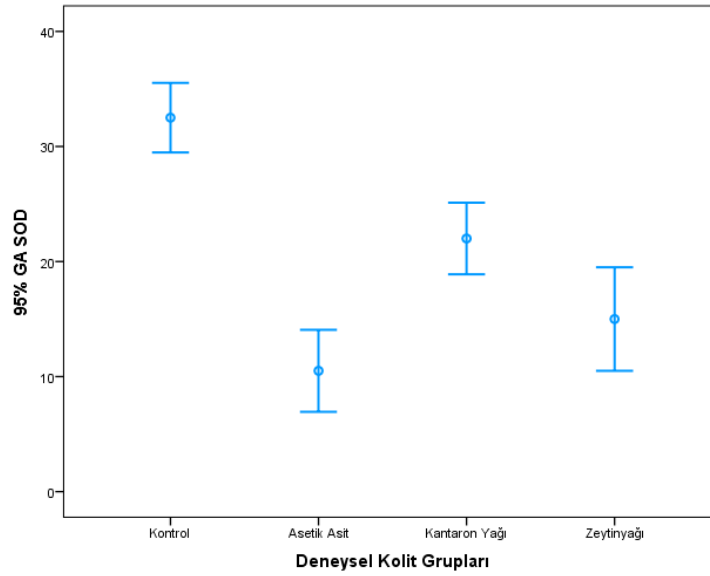
Şekil 10. Deneysel kolit gruplarına göre MDA düzeyi dağılımları

MPO düzeyleri kontrol grubunda ortalama 20 ± 6.7 U/g protein, asetik asit grubunda 50 ± 9.3 U/g protein, kantaron grubunda 36.5 ± 5.1 U/g protein, zeytinyağı grubunda 47.8 ± 8.3 U/g protein olarak bulundu. Gruplara göre MPO düzeyi ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu belirlendi ($p < 0.001$). Yapılan ikili karşılaştırmalarda kontrol-zeytinyağı, kontrol-asetik-asit, kontrol-kantaron gruplarında MPO düzeyi ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p < 0.05$) (Tablo 8, Şekil 11).



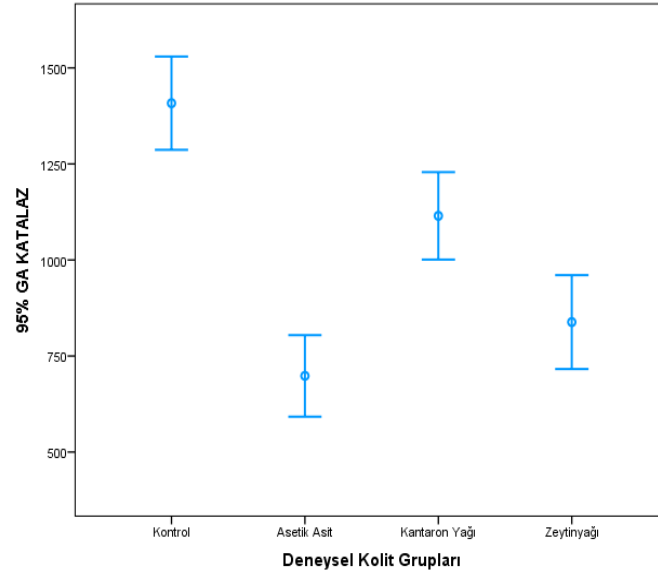
Şekil 11. Deneysel kolit gruplarına göre MPO düzeyi dağılımları

SOD düzeyleri kontrol grubunda ortalama 32.5 ± 2.9 U/mg protein, asetik asit grubunda 10.5 ± 3.4 U/mg protein, kantaron grubunda 22 ± 3 U/mg protein, zeytinyağı grubunda 15 ± 4.3 U/mg protein olarak bulundu. Gruplar arasında SOD düzeyi ortalamasının istatistiksel olarak birbirinden farklı olduğu saptandı ($p < 0.001$). Yapılan ikili karşılaştırmalarda kontrol-zeytinyağı, kontrol-asetik asit, asetik asit-kantaron, kontrol-kantaron gruplarında SOD düzeyi ortalamasının istatistiksel olarak farklı olduğu tespit edildi ($p < 0.05$) (Tablo 8, Şekil 12).



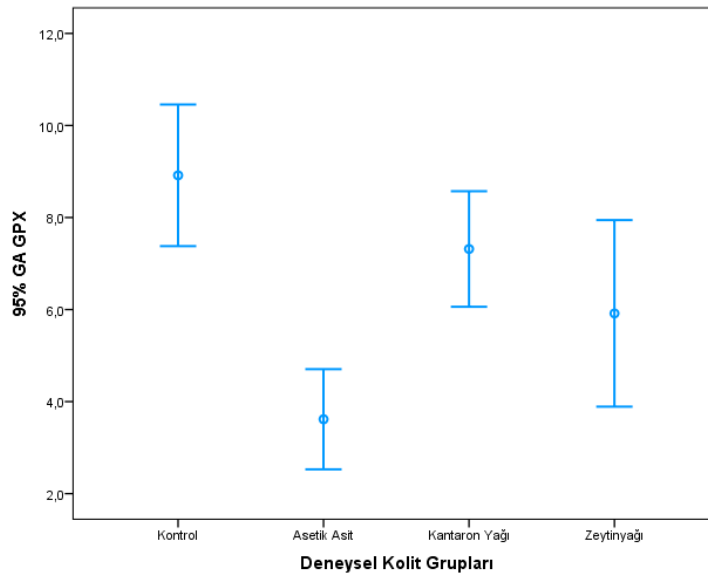
Şekil 12. Deneyisel kolit gruplarına göre SOD düzeyi dağılımları

Katalaz düzeyleri kontrol grubunda ortalama 1408.2 ± 115.6 mU/ml, asetik asit grubunda 698.3 ± 101.2 mU/ml, kantaron grubunda 1114.8 ± 108.3 mU/ml, zeytinyağı grubunda 838.3 ± 116.4 mU/ml olarak bulundu. Katalaz düzeyi ortalamasının gruplar arasında istatistiksel olarak birbirinden farklı olduğu belirlendi ($p < 0.001$). Yapılan ikili karşılaştırmalarda kontrol-zeytinyağı, kontrol-asetik asit, asetik asit-kantaron, kontrol-kantaron, kantaron-zeytinyağı gruplarında katalaz düzeyi ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p < 0.05$) (Tablo 8, Şekil 13).



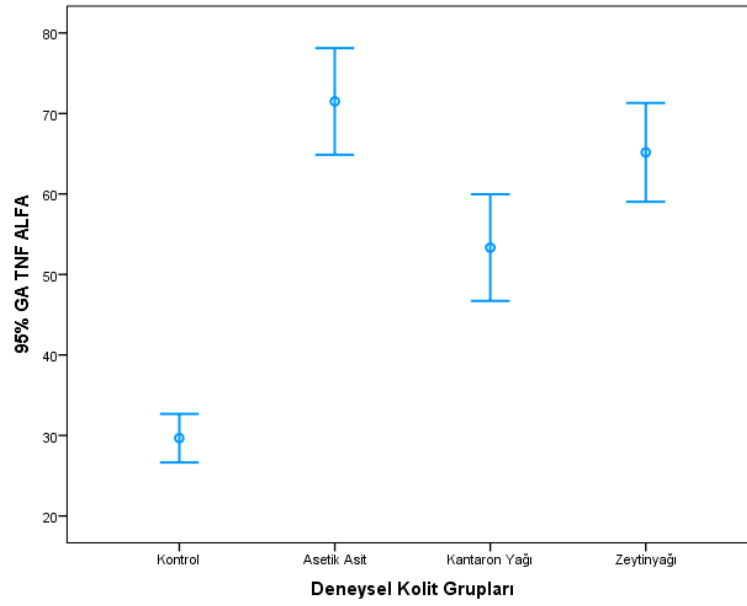
Şekil 13. Deneyisel kolit gruplarına göre katalaz düzeyi dağılımları

Gpx düzeyleri kontrol grubunda ortalama 8.9 ± 1.5 U/mg protein, asetik asit grubunda 3.6 ± 1 U/mg protein, kantaron grubunda 7.3 ± 1.2 U/mg protein, zeytin yağı grubunda 5.9 ± 1.9 U/mg protein olarak bulundu. Gruplar arasında Gpx düzeyi ortalamasının istatistiksel olarak birbirinden farklı olduğu belirlendi ($p < 0.001$). Yapılan ikili karşılaştırmalarda kontrol-asetik asit, asetik asit-kantaron gruplarında Gpx düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p < 0.05$) (Tablo 8, Şekil 14).



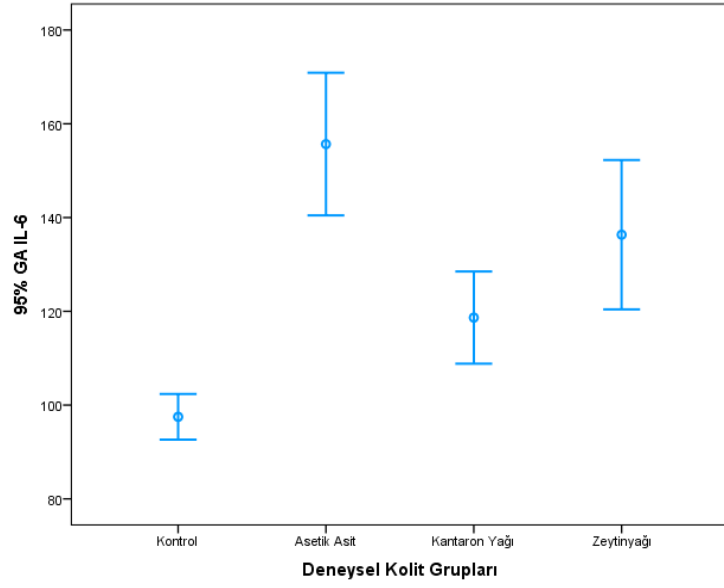
Şekil 14. Deneyisel kolit gruplarına göre Gpx düzeyi dağılımları

TNF- α düzeyleri kontrol grubunda ortalama 29.7 ± 2.9 pg/ml, asetik asit grubunda 71.5 ± 6.3 pg/ml, kantaron grubunda 53.3 ± 6.3 pg/ml, zeytinyağı grubunda 65.2 ± 5.8 pg/ml olarak bulundu. Gruplar arasında TNF- α düzeyi ortalamasının istatistiksel olarak birbirinden farklı olduğu saptandı ($p < 0.001$). Yapılan ikili karşılaştırmalarda kontrol-zeytinyağı, kontrol-asetik asit, asetik asit-kantaron, kontrol-kantaron, kantaron-zeytinyağı gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (Tablo 8, Şekil 15).



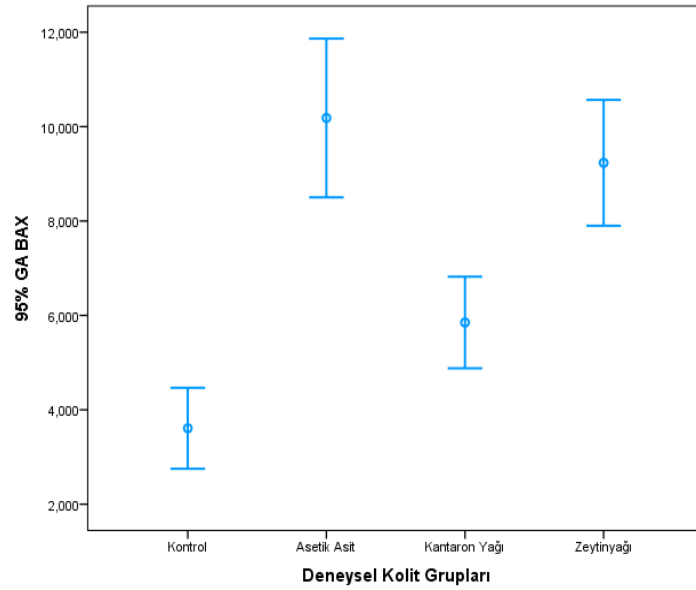
Şekil 15. Deneyel kolit gruplarına göre TNF- α düzeyi dağılımları

IL-6 düzeyleri kontrol grubunda ortalama 97.5 ± 4.6 pg/ml, asetik asit grubunda 155.7 ± 14.5 pg/ml, kantaron grubunda 118.7 ± 9.4 pg/ml, zeytin yağı grubunda 136.3 ± 15.2 pg/ml olarak bulundu. Gruplar arasında IL-6 düzeyi ortalamasının istatistiksel olarak farklı olduğu belirlendi ($p < 0.001$). Yapılan ikili karşılaştırmalarda kontrol-zeytinyağı, kontrol-asetik asit, asetik asit-kantaron gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p < 0.05$) (Tablo 8, Şekil 16).



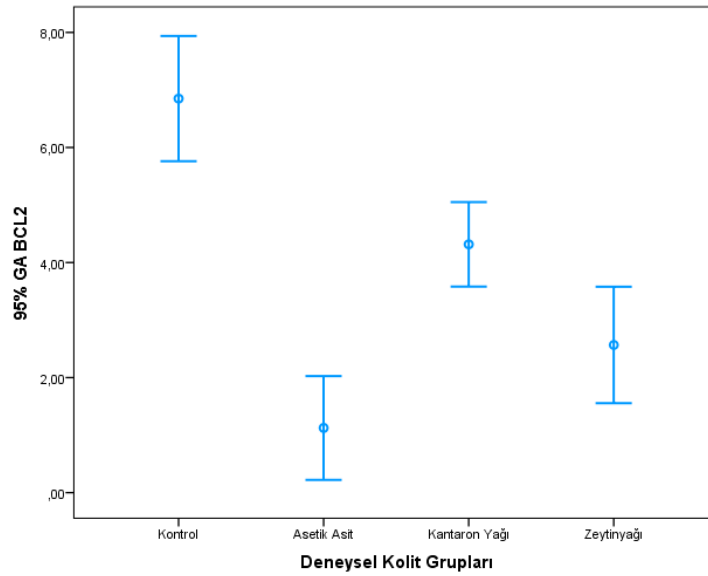
Şekil 16. Deneyisel kolit gruplarına göre IL-6 düzeyi dağılımları

Bax düzeyleri kontrol grubunda ortalama 3.6 ± 0.8 ng/ml, asetik asit grubunda 10.2 ± 1.6 ng/ml, kantaron grubunda 5.9 ± 0.9 ng/ml, zeytinyağı grubunda 9.2 ± 1.3 ng/ml olarak bulundu. Gruplar arasında bax düzeyi ortalamasının istatistiksel olarak birbirinden farklı olduğu saptandı ($p < 0.001$). Yapılan ikili karşılaştırmalarda kontrol-zeytinyağı, kontrol-asetik asit, asetik asit-kantaron, kantaron-zeytinyağı gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (Tablo 8, Şekil 17).



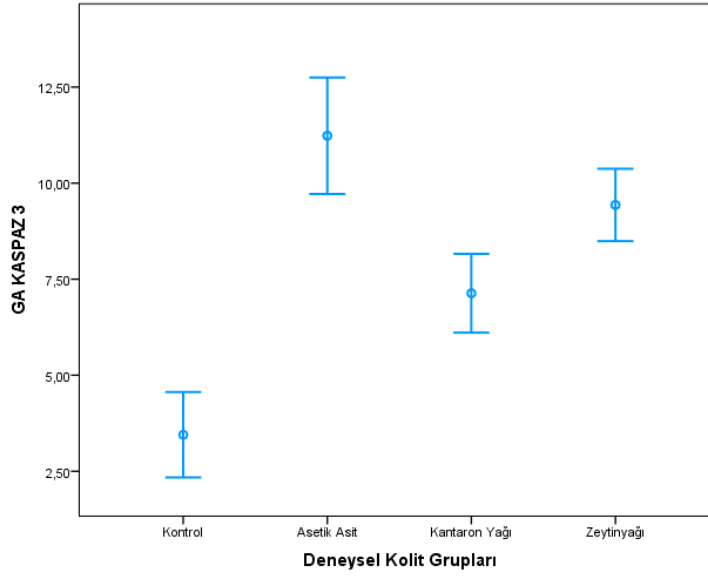
Şekil 17. Deneyisel kolit gruplarına göre Bax düzeyi dağılımları

Bcl-2 düzeyleri kontrol grubunda ortalama 6.9 ± 1 pg/ml, asetik asit grubunda 1.1 ± 0.9 pg/ml, kantaron grubunda 4.3 ± 0.7 pg/ml, zeytinyağı grubunda 2.6 ± 1.0 pg/ml olarak bulundu. Gruplar arasında Bcl-2 düzeyi ortalamasının istatistiksel olarak birbirinden farklı olduğu saptandı ($p < 0.001$). Yapılan ikili karşılaştırmalarda kontrol-zeytinyağı, kontrol-asetik asit, asetik asit-kantaron, kontrol-kantaron gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p < 0.05$) (Tablo 8, Şekil 18).



Şekil 18. Deneysel kolit gruplarına göre Bcl-2 düzeyi dağılımları

Kaspaz-3 düzeyleri kontrol grubunda ortalama 3.5 ± 1.1 ng/ml, asetik asit grubunda 11.2 ± 1.4 ng/ml, kantaron grubunda 7.1 ± 1 ng/ml, zeytinyağı grubunda 9.4 ± 0.9 ng/ml olarak bulundu. Gruplar arasında Kaspaz-3 düzeyi ortalamasının istatistiksel olarak birbirinden farklı olduğu saptandı ($p < 0.001$). Yapılan ikili karşılaştırmalarda kontrol-zeytinyağı, kontrol-asetik asit, asetik asit-kantaron, kontrol-kantaron gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p < 0.05$) (Tablo 8, Şekil 19).



Şekil 19. Deneyisel kolit gruplarına göre Kaspaz-3 düzeyi dağılımları

Gruplara göre ratların ağırlık değerleri (0. ve 5.gün), ağırlık kaybı yüzdeleri ve histolojik değerlerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler Tablo 9’da yer almaktadır.

Tablo 9. Deneyisel kolit gruplarının ağırlık ve histolojik değerlendirmesi

	Deneyisel Kolit Grupları				p değeri
	Kontrol (n=6)	Asetik Asit (n=6)	Kantaron (n=6)	Zeytinyağı (n=6)	
0.Gün ağırlık (gr)	188.7±20.7 184.5 (169-226)	200.5±14.9 204 (180-220)	194.5±15.5 194 (174-222)	210.8±15.3 209 (188-230)	0.161
5.Gün ağırlık (gr)	194.2±17.1 192 (179-226)	185±39 179.5 (144-242)	182±14.7 181 (163-207)	175.5±11.9 177.5 (155-186)	0.583
Ağırlık kaybı yüzdesi (%)^{a,b,c}	3.2±4.3 1.9 (-1-10.3)	-7.8±17.8 -11.8(-28.7-16.1)	-6.4±2.6 -6.5 (-10.3--3.2)	-16.7±3.1 -17.4 (-19.7--11.2)	0.014*
Histolojik değerlendirme^{a,b,c,d}	0.8±1.7 0.5 (0.0-3.0)	8.0±1.1 8.0 (6.0-9.0)	6.2±1.9 6.0 (3.0-9.0)	9.3±0.5 9.0 (9.0-10.0)	<0.001*

Not: Veriler ortalama ±standart sapma, medyan (min-max) olarak özetlenmiştir,*p<0.05

^a p<0.05 Kontrol ile zeytinyağı, ^b p<0.05 Kontrol ile Kantaron, ^c p<0.05 kantaron ile zeytinyağı, ^d p<0.05 Kontrol ile Asetik asit

0. gün ratların kontrol grubunda ortalama ağırlık değerleri 188.7±20.7 gr, asetik asit grubunda 200.5±14.9 gr, kantaron grubunda 194.5±15.5 gr, zeytinyağı grubunda 210.8±15.3 gr olarak bulundu ve grupların ağırlık ortalamasının istatistiksel olarak birbirine benzer olduğu saptandı (p=0.161). 5. gün kontrol grubunda ortalama ağırlık değerleri 194.2±17.1 gr, asetik asit grubunda 179.5 (144-242) gr, kantaron grubunda

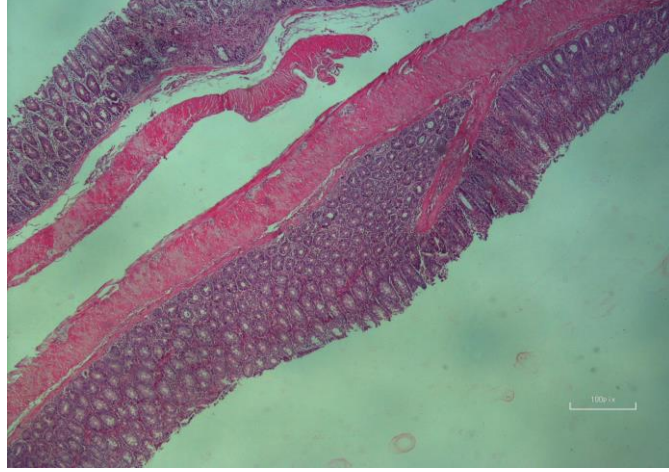
181 (163-207) gr, zeytinyağı grubunda 177.5 (155-186) gr olarak bulundu ve grupların 5. gün ağırlık ortalamasının istatistiksel olarak birbirine benzer olduğu belirlendi ($p=0.583$) (Tablo 9).

Ratlarda ağırlık kaybı yüzdesi kontrol grubunda ortalama $\% 3.2 \pm 4.3$, asetik asit grubunda $\% -7.8 \pm 17.8$, kantaron grubunda $\% -6.4 \pm 2.6$, zeytinyağı grubunda $\% -16.7 \pm 3.1$ olarak bulundu ve grupların ağırlık kaybı yüzdesinin istatistiksel olarak birbirinden farklı olduğu belirlendi ($p=0.014$). Farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalarda kontrol-zeytinyağı, kontrol-kantaron, kantaron-zeytinyağı gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo 9).

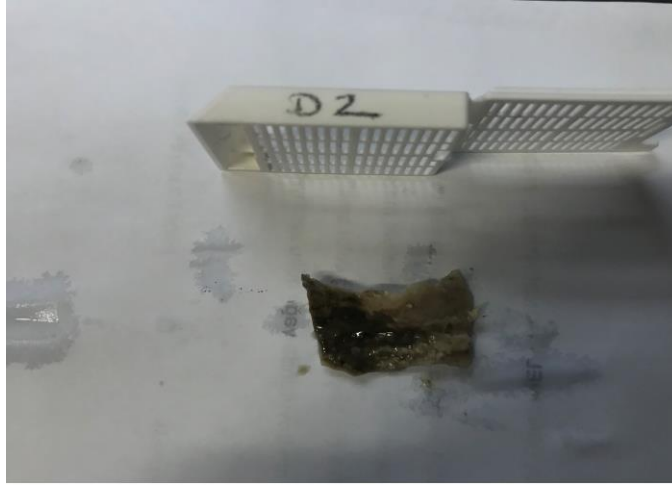
Ratlarda histolojik değerlendirme skoru kontrol grubunda ortalama 0.8 ± 1.7 , asetik asit grubunda 8.0 ± 1.1 , kantaron grubunda 6.2 ± 1.9 , zeytinyağı grubunda 9.3 ± 0.5 olarak bulundu ve grupların histolojik değerlendirme skoru ortalamasının istatistiksel olarak birbirinden farklı olduğu belirlendi ($p<0.001$). Yapılan ikili karşılaştırmalarda kontrol-zeytinyağı, kontrol-kantaron, kantaron-zeytinyağı, kontrol-asetik asit gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo 9).



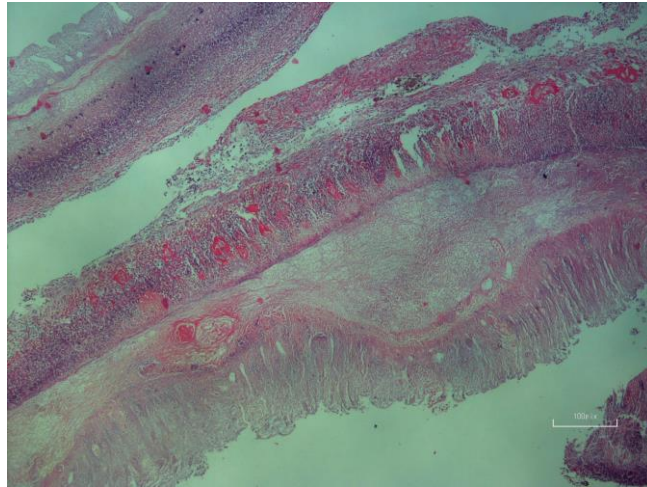
Resim 9. Kontrol grubu rat kolon makroskopik görüntüsü. Normal kolon dokusu.



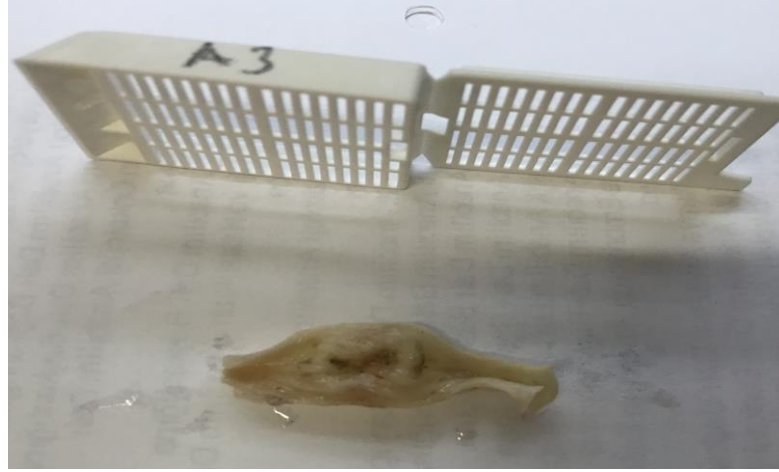
Resim 10. Kontrol grubu rat kolon histolojik görüntüsü. Kolon mukozasında normal görünüm izlenmektedir (X40 büyütme, H&E boyama).



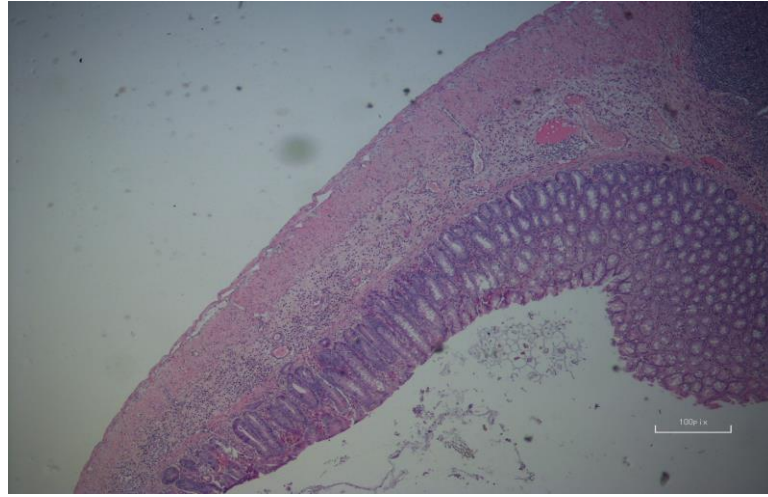
Resim 11. Kolit grubu rat kolon makroskopik görüntüsü. Kolon mukozasında ciddi ülser, ödem, erozyon ve doku nekrozu.



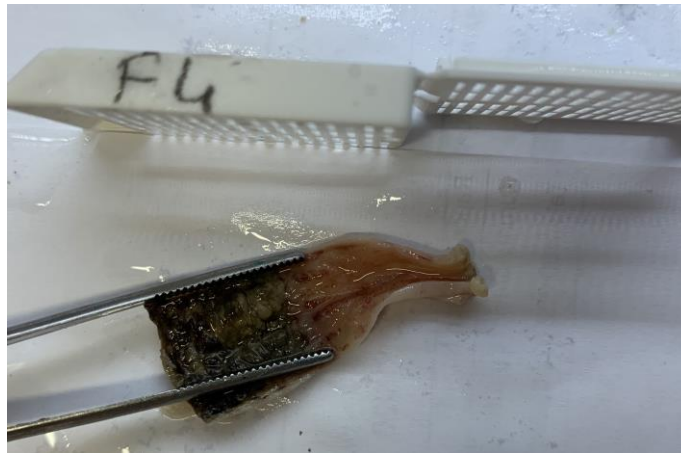
Resim 12. Kolit grubu rat kolon histolojik görüntüsü. Bağırsak dokusunda ülserasyon, epitelde nekroz, akut ve kronik inflamatuvar hücreler, submukozal ödem, damar duvarlarında fibrin depozisyonu izlenmektedir (X40 büyütme, H&E boyama).



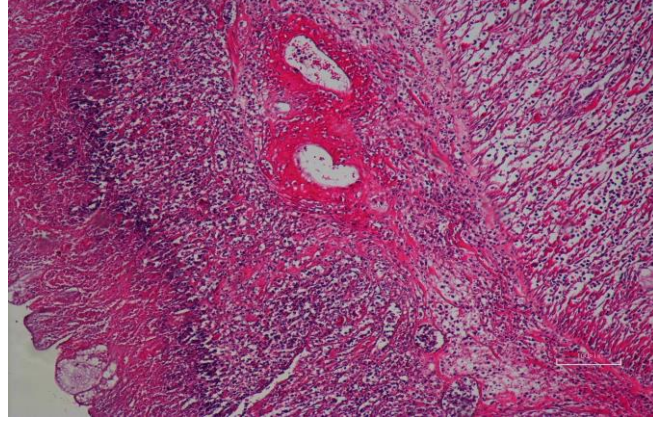
Resim 13. Kantaron grubu rat kolon makroskopik görüntüsü. Kolon mukozasında eritem.



Resim 14. Kantaron grubu rat kolon histolojik görüntüsü. Mukoza düzgün görünümde, submukozada ödem ve inflamatuvar hücreler izlenmektedir (X40 büyütme, H&E boyama).



Resim 15. Zeytinyağı grubu rat kolon makroskopik görüntüsü. Kolon mukozasında ciddi ülser, erozyon ve nekroz.



Resim 16. Zeytinyağı grubu rat kolon histolojik görüntüsü. Yüzey ülseri olup tümüyle epitel nekroza gitmiştir. Yaygın iltihap hücreleri, damar çevresinde fibrin ve submukozada ödem izlenmektedir (X100 büyütme, H&E boyama).

Gruplara göre makroskopik skor, ağırlık kaybı skoru, gaitada gizli kan ve gaita kıvamı skoruna ait veriler Tablo 10’da yer almaktadır.

Tablo 10. Gruplara göre makroskopik skor, ağırlık kaybı skoru, gaitada gizli kan ve gaita kıvamı skoruna ait verilerin incelenmesi

No	Grup	Makroskopik skor	Ağırlık kaybı skoru	Gaitada gizli kan skoru	Gaita Kıvamı skoru
1	Kontrol	0	1	0	0
2	Kontrol	0	0	1	0
3	Kontrol	2	0	0	1-2
4	Kontrol	0	0	0	0
5	Kontrol	0	0	3	0
6	Kontrol	0	0	2	0
7	Asetik asit	4	0	3	1-2
8	Asetik asit	4	4	4	3-4
9	Asetik asit	3	4	4	3-4
10	Asetik asit	4	3	4	3-4
11	Asetik asit	2	0	0	0
12	Asetik asit	1	2	3	0
13	Kantaron	1	2	1	1-2
14	Kantaron	3	2	3	0
15	Kantaron	1	2	4	1-2
16	Kantaron	1	1	2	0
17	Kantaron	2	1	4	1-2
18	Kantaron	3	3	3	1-2
19	Zeytinyağı	3	3	4	0
20	Zeytinyağı	4	3	4	1-2
21	Zeytinyağı	4	3	4	1-2
22	Zeytinyağı	4	3	4	3-4
23	Zeytinyağı	4	3	4	3-4
24	Zeytinyağı	4	3	2	1-2

5. TARTIŞMA

İnflamatuvar bağırsak hastalığı kronik inflamasyonla karakterize bir grup hastalığı ifade etmektedir. Çevresel faktörler, enfeksiyöz hastalıklar, genetik yatkınlık olmak üzere farklı etiyolojik faktörler hastalığın başlangıcına ve ilerlemesine yola açabilir.²²³ Dünyanın farklı yerlerinde İBH insidansı ve prevalansı artmaktadır.³ İBH, ülseratif kolit ve Crohn hastalığı olmak üzere iki ana kategoriye ayrılır.

İnflamasyon ve oksidatif stresin İBH patofizyolojisi sürecinde anahtar roller oynadığı düşünülmektedir. Dışarıdan veya içeriden uyarılma, inflamasyonun aktivasyonunu indükleyerek oksidatif strese ve inflamatuvar hücrelerin şiddetlenmesine yol açmaktadır.²²⁴ Proinflamatuvar özelliğiyle oksidatif stres ürünleri, hücre yapısını lipid peroksidasyonu ile yok etmeye katkıda bulunur ve sonunda hücre apoptozuna ve nekroza neden olur.²²⁵ Glukokortikoid ve aminosalisilat gibi mevcut tedavilerin kısa ve uzun dönemde etkinlikleri eksik olup yan etkileri mevcuttur.²²⁶ Öte yandan, geleneksel, tamamlayıcı ve alternatif ilaçların kullanımı, kimyasal ilaçlara göre daha az yan etkiye sahip olması nedeniyle toplumlar arasında özel ilgi çekmiştir. Geleneksel tıp literatürüne göre bitkiler, antienflamatuvar maddeler içeren tıbbi ve etnobotanik bileşiklerin ana kaynağıdır.²²⁷ Bizde bu çalışmamızda İBH tedavisinde halen mevcut yöntemlerle tam olarak tedavinin sağlanamaması nedeniyle yapmayı amaçladık. Çalışmamızda kullandığımız Hypericum Perforatum'un (St. John's wort-Sarı kantaron) içerdiği hiperforin ve hiperisin başlıca aktif maddeleridir ve ayrıca tanenler ve flavonoidlerde diğer aktif bileşenleridir.¹¹⁷ Sarı kantaronun yanık ve yara tedavisinin yanı sıra antidepresan, antienflamatuvar, antioksidan, antibakteriyel, antiviral, antitümöral etkilerinin olduğu literatürde mevcuttur.¹¹⁻²⁰

Literatür incelendiğinde deney hayvanlarında kolit oluşturmak için farklı ajanlar kullanılmış, akut ve kronik inflamasyon modelleri geliştirilmiştir. En sık kullanılanlar asetik asit, formalin, indometazin, trinitrobenzen sülfonik asit (TNBS), dekstran sülfat sodyum (DSS) gibi polisakkaritlerin veya immünkomplekslerin intrarektal uygulanması yolu ile oluşturulan inflamasyon modelleridir.¹⁰⁸⁻¹¹⁰ Biz çalışmamızda asetik asit ile koliti indükledik. Yapılan çalışmalarda asetik asitin % 4-10 intrarektal uygulanması fare, tavşan ve ratlarda akut koliti uyatabilmektedir. Oluşturulan kolitteki histopatolojik değişiklikler, insanlarda görülen kolitle çok benzerdir. Bu madde ile uyarılan kolit asetik

asetik uygulamasından 4 saat sonra oluşmaya başlamakta olup devamında asetik asit uygulamasından sonraki yedi gün içinde hızlı bir iyileşme olduğu gösterilmiştir.¹⁰ Osafa N ve arkadaşlarının yaptığı ksilopik asitin sıçanlarda asetik asit kaynaklı ülseratif kolit üzerindeki potansiyel etkileri isimli çalışmalarında kontrol grubu dışındaki gruplarına 1 cc % 4 asetik asit intrarektal olarak 6 french pediatrik kateterle ve kontrol grubuna % 0,9 saline 2 mg/kg oral verilmiş.²²⁸ Biz çalışmamızda kontrol grubu dışındaki diğer 3 gruba 0. günde intrarektal olarak 6 french pediatrik kateterle 1 cc % 4 asetik asit ve 1 ml hava, kontrol grubuna 0.günde intrarektal olarak 6 french pediatrik kateterle 1 ml hava ve 1 ml hava verildi. Osafa N ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada rat vücut ağırlığı, hemogram, mast hücre proliferasyonu, makroskopik hasar, mikroskopik kolon hasarı, biyokimyasal olarak SOD, katalaz, MPO, MDA değerlerine bakılmış.²²⁸ Tanideh N ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise vücut ağırlığı, MDA, MPO, IL-1 Beta değerlerine bakılmıştır.²²⁹ Biz çalışmamızda vücut ağırlığı, vücut ağırlık kaybı yüzdesi, gaita kıvamı, gaitada gizli kan, makroskopik doku hasarı, histopatolojik doku hasarı bakıldı. Biyokimyasal olarak doku hasarı için MDA, MPO, SOD, katalaz, Gpx, apoptozis için kaspaz-3, bcl-2, bax ve inflamasyon göstergesi olarakta TNF- α , IL-6 değerlerine bakıldı.

Deneysel kolit modellerinde hastalık aktivite indeksi ve ağırlık kaybı koliti gösteren parametrelerdendir. Tanideh N ve arkadaşlarının yaptıkları bir deneysel kolit modelinde kontrol grubu dışındaki tüm gruplarda ağırlık kaybı olduğu belirtilmiştir.²²⁹ Bizim çalışmamızda asetik asitle kolit indüklenmiş tüm gruplarda kilo kaybı saptandı. Kantaron grubunda kilo kaybının zeytinyağı grubuna ve kolit grubuna göre daha az olduğu ve bunun istatistiksel olarakta anlamlı olduğu saptandı.

MDA çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonundan elde edilen bir son üründür.²³⁰ MDA gibi ürünler ile vasküler permeabilitede artış ve doku hasarı oluşur.^{168,169} Literatürde Wang G ve arkadaşlarının yaptığı bir deneysel kolit modelinde kontrol grubuna göre kolit grubunda MDA seviyelerinin arttığı belirtilmiştir.²³¹ Çalışmamızda da MDA düzeyleri kantaron yağı verilen grupta kolit grubuna göre daha düşük düzeylerde bulundu. Bu da bize kantaron yağının MDA düzeylerini düşürdüğünü ve doku hasarının oluşmasını engellemek için pozitif etkili olduğunu göstermektedir. Zeytinyağı grubunda ise kolit grubuna göre bu düşüş görülmedi.

Nötrofil ve monositler lizozomlarında bir hem enzimi olan MPO, inflamasyon

durumunda nötrofil birikiminin bir göstergesidir. Kompleman fragmanları, ROS ve sitokinler tarafından aktive edilen lökositler MPO enzimini açığa çıkarırlar. MPO dokudaki hasarı artırdığı gibi hem de gereğinden fazla radikal oluşmasına neden olur.¹⁷⁶ Osafa N ve arkadaşlarının yaptıkları bir deneysel kolit modelinde, kontrol grubuna göre kolit grubunda artmış MPO düzeyleri saptamışlardır.²²⁸ Bizim çalışmamızda da asetik asitle kolit indüklediğimiz tüm gruplarda MPO düzeyi yükseldi. Kantaron grubunda MPO değeri zeytinyağı ve kolit grubuna göre daha düşük saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi.

SOD aerobik solunum ile enerji elden hücreleri, süperoksit radikalının olumsuz etkilerinden lipid peroksidasyonunu engelleyerek sağlar.^{170,196} Wang G ve arkadaşlarının yaptıkları bir deneysel kolit modelinde SOD değeri, kontrol grubuna göre kolit grubunda daha düşük tespit edilmiştir.²³¹ Bizim çalışmamızda da asetik asitle kolit indüklediğimiz tüm gruplarda SOD düzeyi düşük saptandı. Kantaron grubundaki SOD değeri kolit grubuna göre daha yüksek bulundu ve bunun istatistiksel olarak da anlamlı olduğu saptandı. Bu da bize kantaron yağının SOD düzeylerini arttırdığını ve doku hasarının oluşmasını engellemek için pozitif etkili olduğunu göstermektedir. Zeytinyağı grubunda ise kolit grubuna göre bu artış görülmedi.

Katalaz, serbest oksijen radikalleri ile oluşabilecek hasara karşı çalışan antioksidan sistemin önemli bir enzimi olup dokuda artan hidrojen peroksiti hidrojen ve suya parçalar.^{168,198} Osafa N ve arkadaşlarının yaptıkları bir deneysel kolit modelinde katalaz değeri kolit grubunda kontrol grubuna göre daha düşük tespit edilmiştir.²²⁸ Bizim çalışmamızda asetik asitle kolit indüklediğimiz tüm gruplarda katalaz değeri düşük saptandı. Kantaron grubundaki katalaz düzeyi kolit grubuna ve zeytinyağı grubuna göre daha yüksek bulundu ve bunun istatistiksel olarak da anlamlı olduğu saptandı. Bu da bize kantaron yağının katalaz düzeyini arttırdığını ve doku hasarının oluşmasını engellemek için pozitif etkili olduğunu göstermektedir.

Glutasyon peroksidaz sitozol ve mitonkondride bulunan, aktivitesi için selenyuma ihtiyaç duyan, peroksizomlar dışında meydana hidrojen peroksitin giderilmesinde temel enzimdir. Oksidatif hasar sırasında düzeylerinde artma gözlenir.^{192,196} Xing J ve arkadaşlarının yaptıkları bir deneysel kolit modelinde Gpx düzeyleri kolit grubunda kontrol grubuna göre daha düşük tespit edilmiştir.²³² Bizim çalışmamızda asetik asitle kolit indüklediğimiz tüm gruplarda Gpx düzeyi daha düşük saptandı. Kolit grubunda

istatistiksel olarak da anlamlı düşüklük saptandı. Kantaron ve zeytinyağı grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptanmadı. Bu da bize kantaron yağı ve zeytinyağının Gpx düzeyini arttırdığını ve doku hasarı oluşmasını engellemek için pozitif etkili olduğunu göstermektedir.

TNF- α proinflamatuvar etkisi olan, herhangi bir uyararla epitel hücrelerinde makrofajlardan salınarak hücelere sitotoksik etki gösterip proliferasyonlarını uyaran bir sitokindir. T helper ve B hücrelerinin etkileri ile lökositlerinde olaya katılması ile araşidonik asit metabolizmasındaki son ürünler ve serbest oksijen radikalleri ile doku hasarı oluşur.^{82,83} Sehirli A.O ve arkadaşlarının yaptıkları bir deneysel kolit modelinde TNF- α düzeyleri kolit grubunda kontrol grubuna daha yüksek tespit edilmiştir.²³³ Rezayat S.M ve arkadaşlarının yaptıkları bir deneysel kolit modelinde de yine TNF- α düzeyleri kolit grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edilmiştir.²³⁴ Bizim çalışmamızda asetik asitle kolit indüklediğimiz tüm gruplarda TNF- α düzeyi daha yüksek saptandı. Kantaron grubundaki TNF- α düzeyi kolit grubuna ve zeytinyağı grubuna göre daha düşük bulundu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Bu da bize kantaron yağının TNF- α düzeyini azalttığını ve antiinflamatuvar etkisi olduğunu göstermektedir.

IL-6 proinflamatuvar bir sitokin olup, TNF- α regülasyonunda görev alır. IL-6 düzeylerindeki değişikliklerin enterokolit oluşturabileceği deneysel kolit çalışmalarında gösterilmiştir.^{80,81} Wang G ve arkadaşlarının yaptıkları bir deneysel kolit modelinde IL-6 düzeyi kolit grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edilmiştir.²³¹ Yine başka bir deneysel kolit çalışmasında De Paula do Nascimento R ve arkadaşlarının yaptıkları deneysel kolit modelinde de IL-6 düzeyi kolit grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edilmiştir.²³⁵ Bizim çalışmamızda asetik asitle indüklenmiş tüm gruplarda IL-6 düzeyi daha yüksek saptandı. Kantaron grubundaki IL-6 düzeyi yüksekliği kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Kantaron grubundaki IL-6 düzeyini kolit grubuna göre daha düşük bulundu ve bunun istatistiksel olarak da anlamlı olduğu saptandı. Bu da bize kantaron yağının IL-6 düzeyini azalttığını ve antiinflamatuvar etkisi olduğunu göstermektedir.

Bax mitokondrinin üzerinde bulunan, etkilerini kaspaz üzerinden sağlayan proapoptotik bir protein olup bcl-2 ile yapısı % 43 aynıdır. Bax, bcl-2 ile homodimer ve heterodimer oluşturabilir. Hücre ölüm sinyali geldiğinde bax sentezi artar, bcl-2 nin

etkisi nötralize edilerek apoptozis artar.²¹⁹⁻²²¹ Tang X ve arkadaşlarının yaptıkları bir deneysel kolit modelinde bax düzeyi kolit grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edilmiştir.²³⁶ Bizim çalışmamızda asetik asitle indüklenmiş tüm gruplarda bax düzeyi daha yüksek saptandı. Kantaron grubundaki bax yüksekliği kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Kantaron grubundaki bax düzeyini kolit grubu ve zeytinyağı grubuna göre daha düşük bulundu ve bunun istatistiksel olarak da anlamlı olduğu saptandı. Bu da bize kantaron yağının bax düzeyini azalttığı ve antiapoptotik etkisi olduğunu göstermektedir.

Bcl-2 mitokondri dışı membranı, çekirdek membranı ve endoplazmik retikulum membranına yerleşmiş antiapoptotik bir proteindir. Fazla miktarda salgılanması antiapoptotik etki ile lenfomaya sebep olmaktadır.²¹²⁻²¹⁵ Shen J ve arkadaşlarının yaptıkları bir deneysel kolit modelinde kolit grubunda kontrol grubuna göre bcl-2 düzeyi daha düşük tespit edilmiştir.²³⁷ Bizim çalışmamızda asetik asitle kolit indüklenmiş tüm gruplarda bcl-2 düzeyi daha düşük saptandı. Kantaron grubundaki bcl-2 düzeyini kolit grubuna göre daha yüksek bulundu ve bunun istatistiksel olarak da anlamlı olduğu saptandı. Bu da bize kantaron yağının bcl-2 düzeyini arttırdığı ve antiapoptotik etkisi olduğunu göstermektedir.

Kaspazlar hücrede inaktif olan sistein proteazlar olup aspartik asitten sonraki peptik bağı kırarlar. Kaspazlar başlatıcı, efektör ve inflamatuvar olmak üzere 3 tiptedirler. Kaspaz-3 efektör grupta olup kaspazların aktivasyonu aynı zamanda hücre hasarının göstergesidir.²¹⁰ Shen J ve arkadaşlarının yaptıkları bir deneysel kolit modelinde kolit grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek kaspaz-3 düzeyi daha yüksek tespit edilmiştir.²³⁷ Bizim çalışmamızda asetik asitle kolit indüklenmiş tüm gruplarda kaspaz-3 düzeyi daha yüksek saptandı. Kantaron grubundaki kaspaz-3 düzeyinin kolit grubuna göre daha düşük olduğunu bulduk ve bunun istatistiksel olarak da anlamlı olduğunu saptadık. Bu da bize kantaron yağının kaspaz-3 düzeyini azalttığı ve hücre hasarını azaltıcı etkisi olduğunu göstermektedir.

Literatür incelendiğinde asetik asitle oluşturulmuş deneysel kolit modellerinde histolojik olarak akut, kronik hücrelerin infiltrasyonu, submukozal ödem, fibrin depozisyonu, ülser ve nekrozun görülebildiği yapılan çalışmalarla saptanmıştır.^{228,229,231,234,238} Bizim çalışmamızda asetik asitle kolit indüklenen tüm gruplarda histolojik hasar saptandı. Kolit grubuna göre kantaron ve zeytinyağının

histolojik hasar üzerinde istatistiksel olarak anlam ifade etmediği saptandı. Buna karşın kantaron grubundaki histolojik hasar zeytinyağı grubuna göre daha iyiydi ve bunun istatistiksel olarak da anlamlı olduğu saptandı.

Sızma zeytinyağının yüksek oranda içerdiği tekli doymamış yağ asidi (MUFA) ve fenolik bileşikler ile oksidatif stres üzerinde faydalı etkileri olduğu yapılan klinik çalışmalarla gösterilmiştir.^{239,240} Kolit indüklenmiş deney hayvanlarında da sızma zeytinyağının hem lokal hem de sistemik enflamasyonu önemli derecede iyileştirdiği yapılan çalışmalarla saptanmıştır.^{241,242} Ayrıca son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda sızma zeytinyağının içerdiği fenolik bileşikler gibi bileşenlerinin antiaterojenik, antienflamatuvar, antitümör ve immün modüle edici gibi yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir.²⁴³ Sızma zeytinyağı ile zenginleştirilmiş diyetin kolit oluşturulmuş hayvanlarda proinflamatuvar sitokinleri azalttığı ve inflamatuvar yolları modüle ettiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.²⁴² Literatür incelendiğinde deneysel kolit modellerinde sızma zeytinyağının etkinliğini araştıran birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların tamamında sızma zeytinyağı enteral diyete eklenmiştir.^{229,235,244} Buna karşın biz rektal kantaronun etkisi ile karşılaştırmak için sızma zeytinyağını da rektal yolla verdik. Çalışmamızın sonuçlarına göre sızma zeytinyağının kilo kaybı ve histolojik hasar üzerinde kantarona göre herhangi bir üstünlüğü saptanmadı. Çalışmamızda zeytinyağı grubunun hiçbir biyokimyasal ve histopatolojik sonuç üzerinde kolit grubuna göre istatistiksel bir anlamı olmadığı tespit edildi. Literatürdeki zeytinyağının faydalı etkilerinin bizim çalışmamızda saptanmamasının nedeni zeytinyağının rektal yolla verilmesi olduğunu düşünüyoruz. Zeytinyağının kantarona göre etkinliğinin değerlendirilmesi için her ikisinin de enteral verildiği çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmamızın bir kısıtlılıklarından biridir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Literatürde kantaronun etkilerine yönelik yapılan birçok çalışma mevcuttur. Yanık ve yara iyileştirici, antidepresan, antienflamatuvar, antibakteriyel, antiviral, antitümöral etkileri olduğu yapılan çalışmalarla tespit edilmiş olsada hiçbir çalışmada rektal yolla kantaron yağı verilmemiştir. Çalışmamızda asetik asitle indüklediğimiz kolit modelinde rektal verilen kantaron yağının kolit grubuna göre MDA, TNF- α , IL-6, bax, kaspaz-3 düzeylerini düşürdüğü, SOD, katalaz, Gpx, bcl-2 düzeylerini arttırdığını saptandı. Rektal kantaronun deneysel kolit modellerinde tedavi edici etkisi olduğu gösterildi. Rektal kantaronun kolit üzerindeki etkinliği için ileri klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. **Geboes K, Van Eyken P.** Inflammatory bowel disease unclassified and indeterminate colitis: the role of the pathologist. *J Clin Pathol*, **2009**; 62(3):201-5.
2. **Tremaine WJ.** Diagnosis and treatment of indeterminate colitis. *Gastroenterol Hepatol (NY)* **2011**; 7(12):826-8.
3. **Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al.** Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*, **2012**; 142(1):46-54.
4. **Hou JK, El-Serag H, Thirumurthi S.** Distribution and manifestations of inflammatory bowel disease in Asians, Hispanics, and African Americans: a systematic review. *Am J Gastroenterol* **2009**; 104(8):2100-9.
5. **Mekhjian HS, Switz DM, Melnyk CS, et al.** Clinical features and natural history of Crohn's disease. *Gastroenterology*, **1979**; 77:898.
6. **Sawczenk A, Sandhu BK.** Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child*, **2003**; 88:995-1000.
7. **Sairenji T, Collins KL, Evans DV.** An update on inflammatory bowel disease. *Prim Care* **2017**; 14:673-92.
8. **Strober W, Fuss, IJ.** Proinflammatory cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, **2011**; 140(6):1756-1767.
9. **Bryant RV, Brain O, Travis SPL.** Conventional drug therapy for inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*, **2015**; 50:90-112.
10. **Qin HY, Wu JC, Tong XD, et al.** Systematic review of animal models of post-infectious/post-inflammatory irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol*, **2011**; 46(2):164-174.
11. **Ermışler B.** Deneysel akut travmatik timpan membran perforasyonunda dekspanthenol ve *Hypericum perforatum* ekstresinin iyileşme üzerine etkisi (Uzmanlık Tezi). Aydın, Adnan Menderes Üniversitesi, **2016**.

12. **Darcan S.** Streptozotosin ile diyabet yapılmış sıçanların deri yaraları üzerine *Hypericum perforatum* merheminin etkilerinin incelenmesi. Kütahya, Dumlupınar Üniversitesi, **2013**.
13. **Kaçar A, Azkan N.** Sarı kantaronda (*Hypericum Perfaratum* L.) hiperesin ve üst drog herba verimi ile bazı morfolojik ve agronomik özellikler arasındaki ilişkiler. *Uludag. Univ. Zir. Fak. Derg.* **2004**; 18(2): 109-122.
14. **Topal A.** Bazı kantaron bileşiklerinin mide üzerine etkileri (Doktora Tezi). Erzurum, Atatürk Üniversitesi, **2011**.
15. **Kızıl S, İnan M, Kırıcı S.** Determination of the best herbage yield and hypericin content of St. John's wort(*hypericum perfaratum* l.) under semi arid climatic conditions. *Turkish Journal Of Field Crops.* **2013**; 18 (1), 95-100.
16. **Peşin İ.** *Hypericum Perforatum* L. Ve *Hypericum Scabrum* L.bitkilerinin yara iyileştirici ve antienflamatuvar aktiviteleri üzerinde çalışmalar (Uzmanlık Tezi). Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, Gazi Üniversitesi, **2007**.
17. **Medina MA, Martinez - Poveda B, Amoros- Sanchez MI, Quesada AR.** Hyperforin: More than an antidepressant bioactive compound?, *Life Sci.* **2006**; 79:105-111
18. **Cabbaroğlu D.** Deneysel temas tipi yanıklarda acil uygulanan tedavi yöntemlerinin yara iyileşmesi üzerine etkilerinin *hypericum perforatum* (sarı kantaron) tedavisi ile karşılaştırılması (Uzmanlık Tezi). İzmir, Ege Üniversitesi, **2013**.
19. **Kıyan S, Uyanıkgil Y, Altuncı YA, Cavusoglu T,Uyanıkgil EÖ, Karabey F.** Investigation of acute effects of *Hypericum perforatum* (St. John's Wort-Kantaron) treatment in experimental thermal burns and comparison with silver sulfadiazine treatment. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* **2015**; 21(5): 323-336.
20. **Yücel A, Kan Y, Yeşilada E, Akın O.** Effect of St.John's wort (V *Hypericum Perfaratum*) oily extract for hte care and treatment of pressure sores; a case report. *Journal of Ethnopharmacology.* **2017**; 196:236-241.
21. **Dede AM.** Deneysel kolit modelinde Drotrecogin Alfa (Activated Xigris)'nın bakteriyel translokasyonu önlemede etkinliğinin değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Isparta, **2007**.
22. **Ross MH, Pawlina JL.** Histology: A Text and Atlas Çeviren: Baykal B. Histoloji Konu Anlatımı ve Atlas. 6. Basım, Palme Yayıncılık, İstanbul, **2014**:586-600.

23. **Rosai J.** In Ackermans Surgical Pathology. 8. Edition, ed: Rosai J St. Louis. Mosby Newyork, **1996**:729-799.
24. **Romolo JL.** Embryology and anatomy of the colon. *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract*, Philedelphia, **1996**:3-16.
25. **Fry RD, Kodner IJ.** Anorectal disorders. *Ciba Clinical Symposia*, **1985**; 37:6.
26. **Kodner IJ, Fleshman JW, Fry RD.** Anal and rectal cancer: Principles of management. In Schwartz SI, et. Al (eds.): Maingot's Abdominal Operations, 9th Edition. Norwalk, CT: Appleton & Lange Co. **1989**:1107-1117.
27. **Guyton AC, Hall JE.** Textbook of medical physiology. Philadelphia, Pa: *Saunders*, **2006**.
28. **Menteş B, İrkörücü O, Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D.** Kolon Fizyolojisi. Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. İstanbul, **2004**:31-37.
29. **Thomson ABR, Shaffer EA.** First Principles of Gastroenterology: The Basis of Disease and an Approach to Management Third edition. *Can J Gastroenterol Hepatol* **2004**; 440-451.
30. **Williams PL, Warwick R.** Gray's Anatomy (36th ed). Churchill Livingstone, Edinburgh **1980**:874-936.
31. **Kotzel SH, Van der Merwel, O'Riain MJ.** The Topography and Gross Anatomy of the Gastrointestinal Tract of the Cape DuneMole-rat (*Bathyergus suillus*), *Anat. Histol. Embryol.* **2006**; 35:259-264.
32. **Podolsky DK.** İnflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* **2002**; 347(6):417-29.
33. **Feagan B, Rishmond S.** Epidemiology of inflammatory Bowel Disease. In: Clinician's Guide to İnflammatory Bowel Disease. Lichenstein gr. Slack, USA. **2003**:87:209-12.
34. **Baron JH.** İnflammatory Bowel Disease up to 1932. *Mt Sinai J Med*, **2000**; 67:174-89.
35. **Giovanni Battista Morgagni.** http://en.wikipedia.org/wiki/Giovanni_Battista_Morgagni **2014**; 7:533-542.

36. **Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A.** Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. **2011**; 140(6):1785-94.
37. **Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, Caprilli R, et al.** Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. **2005**; 19:5-36.
38. **Stenson WF.** Inflammatory Bowel disease. Cecil Textbook of medicine. Goldman L, Bennet JC. 21th edition, Philadelphia, WB **2000**:1270-1292.
39. **Satsangi J, Grootcholten C, Holt H, Jewell DP.** Clinical patterns of familial inflammatory bowel disease. *Gut*, **1996**; 38:738.
40. **Farmer RG.** Inflammatory bowel disease, clinical features. In: Berk JE, Haubrich WS, Kalser MH, Roth JLA, Schaffner F, eds. Bockus gastroenterology. Vol 2. 5th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott, **1994**:1338-1342.
41. **Both H, Torp-Pedersen K, Kreiner S, et al.** Clinical appearance at diagnosis ulcerative colitis and Chron's disease in regional patient group. *Scand J Gastroenterol*, **1983**; 18:987.
42. **Gary R.** Lichtenstein. Inflammatory Bowel Disease. In: Goldman-Cecil Medicine. Saunders, an imprint of Elsevier Inc.; **2016**:935-43.
43. **Loftus CG, Loftus EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Melton LJ, Sandborn WJ.** Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000. *Inflamm Bowel Dis*. **2007**; 13(3):254-61.
44. **Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, Loftus EV.** Incidence and Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota From 1970 Through 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol*. **2017**; 15(6):857-63.
45. **Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO.** The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden. *Gastroenterology*, **1991**; 100(2):350-8.
46. **Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, Fedorak R, Israel D, Blanchard JF.** The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *Am J Gastroenterol*, **2006**; 101(7):1559-68.

47. Loftus EV, Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gut*. **2000**; 46(3):336-43.
48. Karlinger K, Gyorke T, Mako E, Mester A, Tarjan Z. The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Eur J Radiol*. **2000**; 35(3):154-67.
49. Sonnenberg A, McCarty DJ, Jacobsen SJ. Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States. *Gastroenterology*. **1991**; 100(1):143-9.
50. Khalili H, Huang ES, Ananthakrishnan AN, Higuchi L, Richter JM, Fuchs CS, Chan AT. Geographical variation and incidence of inflammatory bowel disease among US women. *Gut*. **2012**; 61(12):1686-92.
51. Niv Y, Abukasis G. Prevalence of ulcerative colitis in the Israeli kibbutz population. *J Clin Gastroenterol*. **1991**; 13(1):98-101.
52. Tezel A, Dokmeci G, Eskiocak M, Umit H, Soylu AR. Epidemiological features of ulcerative colitis in Trakya, Turkey. *J Int Med Res*. **2003**; 31(2):141-8.
53. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, Hamzaoglu HO, Tiftikci A, Parlak E, et al. Members of the Turkish. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. *J Clin Gastroenterol*. **2009**; 43(1):51-7.
54. Chambers TJ, Morson BC. The granuloma in Crohn's disease. *Gut*. **1979**; 20(4):269-274.
55. Goldman L. Cecil Textbook of Medicine, 22 ed. İstanbul, Güneş Kitabevi, **2006**:861.
56. William F. Stenson Inflammatory Bowel Disease. In: Yamada T, editor. Textbook of Gastroenterology Philadelphia: Williams and Wilkins; **1999**:1699-1759.
57. Geboes K, Hertogh G. Indeterminate colitis. *Inflammatory Bowel Disease*. **2003**; 9(5):324-331.
58. Kaymakoğlu S. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları. Gastroenterohepatoloji, Nobel Tıp Kitabevi; İstanbul, **2001**:189-211.
59. Linchinstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *The American journal of gastroenterology* **2009**; 104:465-483.

60. **Sajadinejad MS, Asgari K, Molavi H, Kalantari M, Adibi P.** Psychological Issues in Inflammatory Bowel Disease: An Overview. *Gastroenterol Res Pract* **2012**; 1-11.
61. **Ordas I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ.** Ulcerative colitis. *Lancet* **2012**; 380:1606-1619.
62. **Konduk B, Hülögü S.** İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Tanı. *Türkiye Klinikleri Akad Gastroenterol* **2005**; 1(34):16-53.
63. **Hildebrand H, Karlberg J, Kristiansson B.** Longitudinal growth in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **1994**; 18(2):165-173.
64. **Nak SG.** Ülseratif kolitin Klinik Özellikleri, Doğal Seyir ve Komplikasyonları. *Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji Özel sayısı* **2009**; 2(1):13-21.
65. **Boztaş G.** İnflamatuvar Barsak Hastalıkları; Klinik, Tanı, Tıbbi ve Cerrahi Tedavi Endikasyonları, İçinde: *Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları*, Eds: Alemderoğlu K, Akçal T, Buğra D, Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği, Tasarım Ofset, İstanbul, **2003**:577-588.
66. **Rutgeerts P.** Medical therapy of inflammatory bowel disease. *Digestion*, **1998**; 59:453-69.
67. **Laharie D, Debeugny S, Peeters M, Van Gossum A, Gower-Rousseau C, Belaiche J, et al.** Inflammatory bowel disease in spouses and their offspring. *Gastroenterology* **2001**; 120:816.
68. **Xavier RJ, Podolsky DK.** Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* **2007**; 448:427-34.
69. **Blumberg RS, Strober W.** Prospects for Research in Inflammatory Bowel Disease. *JAMA* **2001**; 285:643-647.
70. **Martins NB, Peppercorn MA.** Inflammatory bowel disease. *Am J Manag Care*, **2004**; 10:544-52.
71. **Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sørensen TI, Binder V.** Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *The New England Journal of Medicine*. **1991**; 324:84-88.
72. **Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Floderus-Myrhed B.** Ulcerative Colitis and Crohn's Disease in an Unselected Population of Monozygotic and Dizygotic Twins. A Study of Heritability and the Influence of Smoking. *Gut*, **1988**; 29:990-996.

73. **Jewell DP.** Ulcerative Colitis. Feldman M, Fridman LS, Sleisenger MH, Gastrointestinal and Liver disease, 7th ed. Philadelphia, Toronto, Saunders, **2002**:2039-2069.
74. **Abraham C, Cho JH.** Inflammatory bowel disease. *The New England Journal of Medicine*, **2009**; 361:2066-2078.
75. **Hanauer SB, Present DH.** The state of the art in the management of inflammatory bowel disease. *Rev Gastroenterol Disord*, **2003**; 3(2):81-92.
76. **Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S.** Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*, **2006**; 81(11):1462-71.
77. **Sartor RB.** Microbial factors in the pathogenesis of Crohn's disease, ulcerative colitis and experimental intestinal inflammation. In: JB Kirsner (ed), Inflammatory bowel disease. Williams and Wilkins, Baltimore, **1999**:153-78.
78. **Wirtz S, Neurath MF.** Mouse models of inflammatory bowel disease. *Ad Drug Deliv Rev*, **2007**; 59:1073-83.
79. **Elson CO, McCabe RP.** The immunology of inflammatory bowel disease. In Inflammatory Bowel Disease. Williams and Wilkins, Baltimore, **1995**:203-51.
80. **Strober W, Ludviksson BR, Fass IJ.** The pathogenesis of mucosal inflammation in murine models of inflammatory bowel disease and Crohn's disease. *Ann Intern Med*, **1998**; 128:856-58.
81. **Kuhn R, Lohler J, Rennick D, Rajewsky K, Muller W.** Interleukin 10 deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell*, **1993**; 75:263-74.
82. **Dchmann R, Meyer Z, Buschenfelde K.** Tolerance towards resident intestinal flora in mice is abrogated in experimental colitis and restored by treatment with interleukin-10 or antibodies interleukin-12. *Eur J Immunology*, **1996**; 26:934-8.
83. **Aşık MBY.** İnflamatuar Barsak Hastalığında Patogenez ve Tedavide Yenilikler. *Güncel Gastroenteroloji*, **1998**; 2:156-162.
84. **Grisham MB, Granger DN.** Neutrophil-Mediated Mucosal Injury. Role of Reactive Oxygen Metabolites. *Digestive Diseases and Science*, **1988**; 33:6-15.

85. **Girgin F, Karaoglu O, Erkus M.** Effects of trimetazidine on oxidant / antioxidant status in trinitrobenzenesulfonic acid-induced chronic colitis. *J Toxicol Environ Health A*, **2000**; 59:641-52.
86. **Halliwell B.** Tell me about free radicals, doctor: a review. *Journal of the Review Society Medicine*, **1989**; 82:747-752.
87. **Karihtala P, Soini Y.** Reactive oxygen species and antioxidant mechanisms in human tissues and their relation to malignancies. *Acta Pathologica, Microbiologica, et Immunologica Scandinavica*. **2007**; 115: 81-103.
88. **Slater TF.** Free radical mechanisms in tissue injury. *The Biochemical Journal*, **1984**; 222:1-15.
89. **McKenzie SJ, Baker MS, Buffinton GD, Doe WF.** Evidence of Oxidant-Induced Injury to Epithelial Cells During Inflammatory Bowel Disease. *The Journal of Clinic Investigation*, **1996**; 98:136-141.
90. **Matsuda H, Fujiyama Y, Andoh A, Ushijima T, Kajinami T, Bamba T.** Characterization of antibody responses against rectal mucosa-associated bacterial flora in patients with ulcerative colitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. **2000**; 15:61-8.
91. **Hay JW, Hay AR.** Inflammatory bowel disease: costs-of-illness. *Journal of Clinic Gastroenterology*. **1992**; 14:309-317.
92. **Loftus EV.** Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* **2004**; 126(6):1504-17.
93. **Levenstein S, Prantera C, Varvo V, Scribano ML, Andreoli A, Luzzi C, Arca M, Berto E, Milite G, Marcheggiano A.** Stress and Exacerbation in Ulcerative Colitis: a Prospective Study of Patients Enrolled in Remission. *The American Journal of Gastroenterology*, **2000**; 95:1213-1220.
94. **Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ.** Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. 8thEd. Philadelphia: Publisher Saunders an imprint of Elsevier, **2006**.
95. **Lukas M, Bortlik M, Maratka Z.** What is the origin of ulcerative colitis? Still more questions than answers. *Postgraduate Medical Journal*, **2006**; 82(972):620-5.
96. **Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, et al.** Efficacy of biological therapies in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review And Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. **2011**; 106(4):644-59.

97. **Seow CH, Benchimol EL, Griffiths AM.** Budesonide For Induktion of Remission In Crohn's Disease. *Cochrane Database Syst Rev*. **2008**; 12:182-91.
98. **Feagan BG, Macdonald JK.** Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*, **2012**; 10:544.
99. **Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ.** Rectal 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* **2012**; 11:4118.
100. **Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ.** Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*, **2010**; 1:4115.
101. **Chande N, Tsoulis DJ, MacDonald JK.** Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, **2013**; 4:545.
102. **McDonald JWD, Wang Y, Tsoulis DJ, MacDonald JK, Feagan BG.** Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, **2014**; 8:3459.
103. **Khan N, Abbas AM, Lichtenstein GR, Loftus EV, Bazzano LA.** Risk of lymphoma in patients with ulcerative colitis treated with thiopurines: a nationwide retrospective cohort study. *Gastroenterology*, **2013**; 145:1007-15.
104. **Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, Abreu MT, Abadir A, Marshall JK, Talley NJ, Moayyedi P.** Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. **2011**; 106(4):661-73.
105. **Özkan N.** Sıçanlarda Trinitrobenzene Sulfonic Acid (TNBS) ile Uyarılan Kolit Modelinde Kefirin Koruyucu Etkinliğinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi. Süleyman Demirel Üniversitesi. Isparta **2008**:10-11.
106. **Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al.** Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREATTM registry. *Am J Gastroenterol*, **2012**; 107:1409-22.
107. **Corman ML.** Ulcerative Colitis, Crohn's Disease and Indeterminate Colitis. Colon and Rectal Surgery. Be_inci baskı. New York **2005**:1319-1536.

- 108. MacPherson BR, Pfeiffer CJ.** Experimental production of diffuse colitis in rats. *Digestion*, **1978**; 17:135-150.
- 109. Morris GP, Beck PL, Herridge MS, et al.** Hapten-induced model of chronic inflammation and ulceration in the rat colon. *Gastroenterology*, **1989**; 96:795-803.
- 110. Yamada T, Deitch E, Specian RD, et al.** Mechanisms of acute and chronic intestinal inflammation induced by indomethacin. *Inflammation*, **1993**; 17:641-62.
- 111. Al-Rejaie SS, Abuohashish HM, Al-Enazi MM, et al.** Protective effect of naringenin on acetic acid-induced ulcerative colitis in rats. *World J Gastroenterol*, **2013**; 19(34):5633-5644.
- 112. Tahan G, Aytac E, Aytekin H, et al.** Vitamin E has a dual effect of anti-inflammatory and antioxidant activities in acetic acid-induced ulcerative colitis in rats. *Can J Surg*, **2011**; 54(5):333-338.
- 113. Low D, Nguyen DD, Mizoguchi E.** Animal models of ulcerative colitis and their application in drug research. *Drug Des Devel Ther*, **2013**; 7:1341-1357.
- 114. Goyal N, Rana A, Ahlawat A, Bijjem KR, Kumar P.** Animal models of inflammatory bowel disease: a review. *Inflammopharmacology*, **2014**; 22(4):219-233.
- 115. Wirtz S, Neufert C, Weigmann B, Neurath MF.** Chemically induced mouse models of intestinal inflammation. *Nat Protoc*, **2007**; 2:541-46.
- 116. Neurath MF, Fuss I, Kelsall BL, Stuber E, Strober W.** Antibodies to interleukin 12 abrogate established experimental colitis in mice. *J Exp Med*, **1995**; 182:1281-90.
- 117. Souba WW, Wilmore DW.** Surgical models of inflammatory bowel disease: Surgical research. *Academic Press*, **2001**; 1:547-55.
- 118. Geier MS, Smith CL, Butler RN, Howarth GS.** Small intestinal manifestations of dextran sulfate sodium consumption in rats and assessment of the effects of *Lactobacillus fermentum* BR11. *Dig Dis Sci*, **2009**; 54:1222-1228.
- 119. Ohtsuka Y, Sanderson IR.** Dextran sulfate sodium-induced inflammation is enhanced by intestinal epithelial cell chemokine expression in mice. *Pediatr Res*, **2003**; 53:143-147.

120. Dai C, Zheng CQ, Meng FJ, Zhou Z, Sang LX, Jiang M. VSL#3 probiotics exerts the anti-inflammatory activity via PI3k/Akt and NF- κ B pathway in rat model of DSS-induced colitis. *Mol Cell Biochem* **2013**; 374:1-11.
121. Boirivant M, Fuss IJ, Chu A, Strober W. Oxazolone colitis: a murine model of T helper cell type 2 colitis treatable with antibodies to interleukin 4. *J Exp Med* **1998**; 188:1929-39.
122. Pricolo VE, Madhere SM, Finkelstein SD, Reichner JS. Effects of lambda-carrageenan induced experimental enterocolitis on splenocyte function and nitric oxide production. *J Surg Res* **1996**; 6:6-11.
123. Randhawa PK, Singh K, Singh N, Singh Jaggi A. A review on chemical-induced inflammatory bowel disease models in rodents. *Korean J Physiol Pharmacol* **2014**; 18(4):279-288.
124. Narushima S, Spitz DR, Oberley LW, Toyokuni S, Miyata T, Gunnett CA, et al. Evidence for oxidative stress in NSAID-induced colitis in IL10^{-/-} mice. *Free Radic Biol Med* **2003**; 34:1153-1166.
125. Reingold L, Rahal K, Schmiedlin-Ren P, Rittershaus AC, Bender D, Owens SR, et al. Development of a peptidoglycan-polysaccharide murine model of Crohn's disease: effect of genetic background. *Inflamm Bowel Dis* **2013**; 19:1238-1244.
126. Crockett SL, Robson NK. Taxonomy and chemotaxonomy of the Genus *Hypericum*. *Medicinal and Aromatic Plant Science and Biotechnology* **2011**; 5(1):1-13.
127. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. St. John's wort (*Hypericum perforatum* L.): A review of its chemistry, pharmacology and clinical properties. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **2001**; 53(5):583-600.
128. Gaid M, Biedermann E, Füller J, Haas P, Behrends S, Krull R, Scholl S, Wittstock U, Müller-Goymann C, Beerhules L. Biotechnological production of hyperforin for pharmaceutical formulation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2018**; 126:10-26.
129. Aydın A. Ratlarda karaciğerde oluşturulan hepatik iskemi reperfüzyon hasarı üzerine h. perforatum'un etkisi(Uzmanlık Tezi). Ankara, Gazi Üniversitesi, **2009**.
130. Çaycı MK. *Hypericum perforatum* ve *Tarantula cubensis* Özülerinin Sıçanlarda Oluşturulan Deneysel Mide Mukozası Hasarına Etkilerinin Histopatolojik Olarak İncelenmesi(Doktora Tezi). Kütahya, Dumlupınar Üniversitesi, Kütahya, **2006**

131. **Şengüler K.** Ege bölgesi'nin farklı lokasyonlarına ait *hypericum perforatum* l. türünde morfolojik, anatomik çalışmalar (Yüksek Lisans Tezi). İzmir, Ege Üniversitesi, **2009**.
132. **Büyük B.** Sıçan fetüslerinde kantaron (*Hypericum Perforatum* L). karaciğere etkisi(Uzmanlık Tezi). Gaziantep, Gaziantep Üniversitesi, Uzmanlık Tezi, **2009**.
133. **Ceylan A, Bayram E, Arabacı O, Marquard RA, Özay N, Geren H.** Ege bölgesi florası kantaron (*H. perforatum* l) populasyonlarının uygun kemotiplerin belirlenmesi ve ıslahı. *Ege Univ. Ziraat Fak Derg.* **2005**; 42(3):33-44.
134. **Saddiçe Z, Naeen I, Maimoona A.** A review of the antibacterial activity of *Hypericum perforatum* L. *J Ethnopharmacol* **2010**; 131:511-521.
135. **Baytop T.** Türkiye'de Bitkiler İle Tedavi (Geçmişte ve Bugün). *İstanbul Üniversitesi Yayınları* **1999**.
136. **Sezik E, Yeşilada E, Honda G, Takaishi Y, Takeda Y, Tanaka T.** Traditional medicine in Turkey 10: Folk medicine in central Anatolia. *Journal of Ethnopharmacology* **2001**; 75:95-115.
137. **Çırak C, Kurt D.** Önemli tıbbi bitkiler olarak *Hypericum* türleri ve kullanım alanları. *Anadolu J of AARI* , **2014**; 38-52.
138. **Röder C, Schaefer M, Leucht S.** Meta-analysis of effectiveness and tolerability of treatment of mild to moderate depression with St. John's Wort. *Fortschr Neurol Psychiatr* **2004**; 72:330-343.
139. **Westerhoff K, Kaunzinger A, Wurglics M, Dressman J, Schubert-Zsilavec M.** Biorelevant dissolution testing of St. John's Wort products. *Journal of Pharma and Pharmacology* **2002**; 54:1615-1621.
140. **Hostanska K, Reichling J, Bommer S, Weber M, Saller R.** Hyperforin a constituent of St. John's Wort (*Hypericum perforatum* L.) extract induces apoptosis by triggering activation of caspases and with hypericin synergistically exerts cytotoxicity towards human malignant cell lines. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2003**; 56:121-132.
141. **Schempp CM, Kirkin V, Simon-Haarhaus B, Kersten A, Kiss J, Termeer CC, Gilb B, Kaufmann T, Borner C, Sleeman JP, Simon JC.** Inhibition of tumour cell growth by hyperforin, a novel anticancer drug from St. John's Wort that acts by induction of apoptosis. *Oncogene* **2002**; 21:1242-1250.

142. **Martarellia D, Martarellib D, Pediconia D, Nabissic MI, Perfumia M, Pompei P.** *Hypericum perforatum* methanolic extract inhibits growth of human prostatic carcinoma cell line orthotopically implanted in nude mice. *Cancer Letters* **2004**; 210:27-33.
143. **Kintzios SE.** Terrestrial Plant-Derived Anticancer Agents and Plant Species Used in Anticancer Research. *Critical Reviews in Plant Sciences* **2006**; 25:79-113.
144. **Anonymous.** German Commission E Monographs. *American Botanical Council*, Boston MA, **1998**.
145. **Anonymous.** World Health Organization (WHO) Monographs on Selected Medicinal Plants Geneva, **1999**:2.
146. **Anonymous.** ESCOP Monographs. The European Scientific Cooperative on Phytotherapy, 2nd edition. Exeter, United Kingdom, **2003**.
147. **Yeşilada E, Honda G, Sezik E, Tabata M, Fujita T, Tanaka T, Takeda Y, Takaishi Y.** Traditional medicine in Turkey. V. Folk medicine in the inner Taurus Mountains. *Journal of Ethnopharmacology* **1995**; 46:133-152.
148. **Yeşilada E, Gürbüz L.** Evaluation of the anti-ulcerogenic effect of the flowering herbs of *Hypericum perforatum*. *Journal of Faculty of Pharmacy of Gazi University* **1998**; 15:25-31.
149. **Öztürk N, Korkmaz S, Öztürk Y.** Wound-healing activity of St. John's Wort (L.) on chicken embryonic fibroblasts. *Journal of Ethnopharmacology* **2007**; 111:33-39.
150. **Hammer KD, Hillwig ML, Solco AK, Dixon PM, Delate K, Murphy PA, Wurtele ES, Birt DH.** Inhibition of prostoglandin E(2) production by antiinflammatory *Hypericum perforatum* extracts and constituents in RAW264.7 Mouse Macrophage Cells. *J Agric Food Chem* **2007**; 55(18):7323-31.
151. **Süntar IP, Akkol EK, Yilmazer D, Baykal T, Kırmızıbekmez H, Alper M, Yeşilada E.** Investigation on the in vivo wound healing potential of *Hypericum perforatum* L. *Journal of Ethnopharmacology* **2010**; 127:468-477.
152. **Kılınç K, Kılınç A.** Oksijen Toksisitesinin Aracı Molekülleri Olarak Oksijen Radikalleri. *Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* **2002**; 33(2):110-118.
153. **Cotran RS, Kumar V, Robbins SL.** Cellular injury and cellular death. In: Schoen FJ (ed), *Pathologic basis of disease*. 5thEd. London: WB Saunders; **1994**:1-34.

154. Halliwell B. Oxidative stress, nutrition and health. Experimental strategies for optimization of nutritional antioxidants intake in humans. *Free Radical Research* **1996**; 25:57-74.
155. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin M, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* **2007**; 39:44-84.
156. Delibaş N, Özçankaya R. Serbest radikaller. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* **1995**; 2(3):11-17.
157. Yerer M, Aydoğan S. Oksidatif stres ve antioksidanlar. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* **2000**; 9(1):49-53.
158. Mercan U. Toksikolojide serbest radikallerin önemi. *Yüzüncü yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Dergisi* **2004**; 15(1-2):91-96.
159. Canturk NZ, Sayek I. Cerrahi Araştırma Kitabı. Nobel Kitabevi, **2005**.
160. Fang YZ, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants and nutrition. *Nutrition*, **2002**; 872-879.
161. Greenwald RA. Oxygen radicals, inflammation, and arthritis: pathophysiological considerations and implications for treatment. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **1991**; 20(4):219-240.
162. Erden M. Serbest Radikaller. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* **1992**; 12:201-207.
163. Karabulut H, Gülay MŞ. Serbest radikaller. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi* **2016**; 4(1):50-59.
164. Radi R, Peluffo G, Alvarez MN, Naviliat M, Cayota A. Unrevealing peroxynitrite formation in biological systems, *Free Radical Biology and Medicine*, **2001**; 30:463-488.
165. Rahman K. Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. *Clin.Interv.Aging*, **2007**; 2(2)219-236.
166. Predmore BL, Kondo K, Bhushan S, Zlatopolsky MA, King AL, Aragon JP, Grinsfelder DB, Condit ME, Lefer DJ. The polysulfide diallyl trisulfide protects the ischemic myocardium by preservation of endogenous hydrogen sulfide and increasing nitric oxide bioavailability. *Am.J.Physiol Heart Circ.Physiol* **2012**; 302(11):2410-2418.

167. George TJ, Arnaoutakis GJ, Beaty CA, et al. Hydrogen sulfide decreases reactive oxygen in a model of lung transplantation 51. *J.Surg. Res.* **2012**; 178(1)494-501.
168. Ek RO, Serter M, Ergin K, Yildiz Y, Cecen S, Kavak T, Yenisey C. The Effects of Caffeic Acid Phenethyl Ester (CAPE) on TNBS-induced Colitis in Ovariectomized Rats. *Digestive Disease and Sciences*, **2008**; 53:1609-1617.
169. Devasagayam TP, Tilak JC, Boloor KK, Sane KS, Ghaskadbi SS, Lele RD. Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. *J.Assoc. Physicians India* **2004**; 52794-804.
170. Freeman BA, Crapo TD. Biology of disease free radicals and tissue injury. *Laboratory Investigation*, **1982**; 47(5):412-25.
171. Akyol Ö. Beyin tümörlerinde doku superoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz aktiviteleri. Uzmanlık Tezi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye. **1994**.
172. Uysal M. Serbest radikaller, lipid peroksidleri ve organizmada prooksidan antioksidan dengeyi etkileyen koşullar. Ref Type: Report, **1998**.
173. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc. Natl. Acad. Sci.USA* **1993**; 90(17):7915-7922.
174. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Konya: Mimoza Yayınları; **1995**:1-132.
175. Segal AW, Abo A. The biochemical basis of the NADPH oxidase of phagocytes. *Trends Biochem Sci*, **1993**; 18:43.
176. Krawisz JE, Sharon P, Stenson WF. Quantitative assay for acute intestinal inflammation based on myeloperoxidase activity. Assessment of inflammation in rat and hamster models. *Gastroenterology*, **1984**; 87(6):1344-1350.
177. Hampton MB, Kettle AJ, Winterbourn CC. Inside the Neutrophil Phagosome: Oxidants, Myeloperoxidase and Bacterial Killing. *The Journal of The American Society of Hematology* **1998**; 92:3007-3017.
178. Lavelli V, Peri C, Rizzola A. Antioxidant activity of tomato products as studied by model reactions using Xanthine oxidase, Myeloperoxidase, and copper-induced lipid peroxidation. *Journal of Agricultural. Food and Chemistry* **2000**; 48(5):1442-1448.

179. **Shao B, Oda MN, Oram JF, Heinecke JW.** Myeloperoxidase: an oxidative pathway for generating dysfunctional high-density lipoprotein. *Chemical Research in Toxicology*, **2010**; 23(3):447-54
180. **Doctor RB, Mandel LJ.** Minimal role of xanthine oxidase and oxygen free radicals in rat renal tubular reoxygenation injury. *Journal of the American Society of Nephrology*, **1991**; 1:959-969.
181. **Prichard M, Ducharme NG, Wilkins PA, Erb HN, Butt M.** Xanthine Oxidase Formation during Experimental Ischemia of the Equine Small Intestine. *Canadian Journal of Veterinary Research*, **1991**; 55(4):310-314.
182. **Houston M, Estevez A, Chumley P, Aslan M, Marklundi S, Parks DA, Freeman BA.** Binding of xanthine oxidase to vascular endothelium. *Journal of Biological Chemistry*, **1999**; 274:4985-4994.
183. **Higa A, Eto T, Nawa Y.** Evaluation of the role of neutrophils in the pathogenesis of acetic acid-induced colitis in mice. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **1997**; 32:564-568.
184. **Carter L, Wallace JL.** Alterations in rat peripheral blood neutrophils function as a consequence of colitis. *Digestive Diseases and Sciences* **1995**; 40:192-197.
185. **Thompson-Chagoyán OC, Maldonado J, Gil A.** Etiology of inflammatory bowel disease (IBD): role of intestinalmicrobiota and gut-associated lymphoid tissue immune response. *Clinical Nutrition (Edinburg, Scotland)*, **2005**; 24(3):339-352.
186. **Schmidt C, Stallmach A.** Etiology and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Minerva Gastroenterologica e Dietologica* **2005**; 51:127-145.
187. **Wallace JL, McKnight W, Asfaha S, Liu DY.** Reduction of acute and reactivated colitis in rats by an inhibitor of neutrophil activation. *The American Journal Physiology*, **1998**; 274:802-808.
188. **Sedghi S, Fields JZ, Klamut M, et al.** Increased production of luminol enhanced chemiluminescence by the inflamed colonic mucosa in patients with ulcerative colitis. *Gut* **1993**; 34:1191-1197.
189. **Halliwell B, Gutteridge JM.** The antioxidants of human extracellular fluids. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **1990**; 280(1):1-8.
190. **Frei B.** Reactive oxygen species and antioxidant vitamins: mechanisms of action. *The American Journal of Medicine*. **1994**; 97(3):5-28.

- 191. Imhof BA, Dunan D.** Basic mechanism of leukocyte migration. *Hormone and metabolic research*, **1997**; 29(12):614-621.
- 192. Smith C, Marks AD, Lieberman M.** Marks' temel tıbbi biyokimyası, klinik yaklaşım. *İkinci basıktan çeviri. İnal M E, Atik U, Aksoy N, Haşimi A, çeviri editörleri. GüneşTıp Kitabevleri, Ankara, 2007*:473-577.
- 193. Halliwell B, Gutteridge JC.** Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage and antioxidant therapy. *The Lancet*, **1984**; 1:1396-1397.
- 194. Gate L, Paul J, Ba GN, Tew KD, Tapiero H.** Oxidative stress induced in pathologies: the role of antioxidants. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, **1999**; 53:169-180.
- 195. Criolo MR.** Age-Related Changes Cu-ZnSOD. Se-Dependent And-Independent Glutathione Peroxidase And Catalase Activities in Specific Areas of Rat Brain. *Mechanism of Ageing And Development* **1991**; 61:287-297.
- 196. Halliwell B.** Free radicals, antioxidants and human disease: curiosity, cause or consequence. *Lancet*, **1994**; 344:721-724.
- 197. Aebi H.** Catalase in vitro. *Methods in Enzymology*, **1984**; 105:121-126.
- 198. Agar NS, Sadrzadeh SM, Hallaway PE, Eaton JW.** Erythrocyte catalase. A somatic oxidant defense? *The Journal of Clinical Investigation*, **1986**; 77:319-321.
- 199. Kirkman HN, Gaetani GF.** Catalase: a tetrameric enzyme with four tightly bound molecules of NADPH. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **1984**; 81:4343-4347.
- 200. Amorim AM, Gasques MD, Andreus J, Scharf M.** The application of catalase for the elimination of hydrogen peroxide residues after bleaching of cotton fabrics. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, **2002**; 74:433-436.
- 201. Kirkman HN, Rolfo M, Ferraris AM, Gaetani GF.** Mechanisms of protection of catalase by NADPH Kinetics and stoichiometry. *Journal of Biological Chemistry*, **1999**; 274:13908-13914.
- 202. Siddons RC, Mills CF.** Glutathione peroxidase activity and erythrocyte stability in calves differing in selenium and vitamin E status. *The British Journal of Nutrition*, **1981**; 46:345-355.

203. **Özben T.** Free Radicals, Oxidative Stres and Antioxidants, Pathological and Physiological Significance. Nato ASI Series ed: New York Plenum Press, **1998**:31-35.

204. **Montgomery R, Conway TW, Spector AA, Chappell D.** Biochemistry A Case-oriented Approach Sixth edition, Mosby-Year Book, Inc, **1996**.

205. **Pickett CB, Lu AY.** Glutathione S-transferases: gene structure, regulation, and biological function. *Annual Review of Biochemistry*, **1989**; 58:743-764.

206. **Hayes JD, Flanagan JU, Jowsey IR.** Glutathione Transferases. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, **2005**; 45:51-88.

207. **Gyamfi MA, Ohtani II, Shinno E, Aniya Y.** Inhibition of glutathione S transferases by Thonningianin A, isolated from the African medicinal herb, Thonningia sanguinea, in vitro. *Food Chemical Toxicology*, **2004**; 42:1401-1408.

208. **Tariq M.** Gastric anti-ulcer and cytoprotective effect of vitamin E in rats. *Research Communications In Chemical Pathology and Pharmacology*, **1988**; 60:87-96.

209. **Rock CL, Jacob RA, Bowen PE.** Update on the biological characteristics of the antioxidant micronutrients: vitamin C, vitamin E, and the carotenoids. *Journal of the American Dietetic Association*, **1996**; 96:693-702.

210. **Biosciences BJAN.** Caspase-3 activation-an indicator of apoptosis in image-based assays. *Appl Note*, **2012**:1-4.

211. **Mehmet H.** Caspases find a new place to hide. *Nature*, **2000**; 403:29-30.

212. **Tsujimoto Y.** Role of Bcl-2 family proteins in apoptosis: apoptosomes or mitochondria? *Genes Cells*, **1998**; 3(11):697-707.

213. **Taneja N, Tjalkens R, Philbert MA, Rehemtulla A.** Irradiation of mitochondria initiates apoptosis in a cell free system. *Oncogene*, **2001**; 20(2):167-177.

214. **Fisher DE.** Apoptosis in cancer therapy: crossing the threshold. *Cell*, **1994**; 78(4): 539-542.

215. Joza N, Susin SA, Daugas E, Stanford WL, Cho SK, Li CY, Sasaki T, Elia AJ, Cheng HY, Ravagnan L, et al. Essential role of the mitochondrial apoptosis-inducing factor in programmed cell death. *Nature*, **2001**; 410(6828):549-554.

216. Skommer J, Brittain T, Raychaudhuri S. Bcl-2 inhibits apoptosis by increasing the time-to-death and intrinsic cell-to-cell variations in the mitochondrial pathway of cell death. *Apoptosis*, **2010**; 15(10):1223-1233.

217. Gatenby RA, Silva AS, Gillies RJ, Frieden BR. Adaptive therapy. *Cancer Res*, **2009**; 69:4894-4903.

218. Banta KL, Wang X, Das P, Winoto A. B cell lymphoma 2 (Bcl-2) residues essential for Bcl-2's apoptosis-inducing interaction with Nur77/Nor-1 orphan steroid receptors. *Journal of Biological Chemistry*, **2018**; 293(13):4724-4734.

219. Tilli CMLJ, Stavast-Kooy AJW, Ramaekers FCS, Neumann HAM. Bax expression and growth behavior of basal cell carcinomas. *J Cutan Pathol*, **2002**; 29:79-87.

220. Rossen K, Karabulut Thorup A, Hou-Jensen K, Krag Jacobsen G. Bax protein is not expressed by basal cell carcinomas. *Br J Dermatol*, **1998**; 139:472-474.

221. Delehedde M, Cho SH, Sarkiss M, Brisbay S, Davies M, El-Naggar AK, McDonnell TJ. Altered expression of bcl-2 family member proteins in nonmelanoma skin cancer. *Cancer*, **1999**; 85:1514-1522.

222. IBM Corp. Released. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY, **2011**.

223. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol*. **2014**; 20:91-9.

224. Xu BL, Zhang GJ, Ji YB. Active components alignment of Gegenqinlian decoction protects ulcerative colitis by attenuating inflammatory and oxidative stress, *Journal of Ethnopharmacology*, **2015**; 162:253-260.

225. Wang Z, Li S, Cao Y, et al. Oxidative stress and carbonyl lesions in ulcerative colitis and associated colorectal cancer, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2016**; 15.

226. **Rogler G.** Gastrointestinal and liver adverse effects of drugs used for treating IBD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, **2010**; 24:157-165.
227. **Calixto JB, Campos MM, Otuki MF, Santos AR.** Antiinflammatory compounds of plant origin. Part II modulation of pro-inflammatory cytokines, chemokines and adhesion molecules. *Planta Medica* **2004**; 70:93-103.
228. **Osafo N, Obiri DD, Danquah KO, Essel LB, Antwi AO.** Potential effects of xylopic acid on acetic acid-induced ulcerative colitis in rats. *Turk J Gastroenterol*, **2019**; 30(8):732-44.
229. **Tanideh N, Sadeghi F, Amanat S, Firoozi D, Noorafshan A, Iraj A, Koohi-Hosseinabadi O.** Protection by pure and genistein fortified extra virgin olive oil, canola oil, and rice bran oil against acetic acid-induced ulcerative colitis in rats. *Food Funct.* **2020**; 11(1):860-870.
230. **Margaritelis NV, Veskoukis AS, Paschalis V, et al.** Blood reflects tissue oxidative stress: a systematic review, *Biomarkers*, **2015**; 20(2):97-108.
231. **Wang G, Xu B, Shi F, Du M, Li Y, Yu T, Chen L.** Protective Effect of Methane-Rich Saline on Acetic Acid-Induced Ulcerative Colitis via Blocking the TLR4/NF- κ B/MAPK Pathway and Promoting IL-10/JAK1/STAT3-Mediated Anti-inflammatory Response. *Oxid Med Cell Longev.* **2019**; 785-32.
232. **Xing J, You C, Dong K, Sun J, You H, Dong Y, Sun J.** Ameliorative effects of 3,4-oxo-isopropylidene-shikimic acid on experimental colitis and their mechanisms in rats. *Int Immunopharmacol.* **2013**; 15(3):524-31.
233. **Sehirli AO, Cetinel S, Ozkan N, Selman S, Tetik S, Yuksel M, Dulger FG.** St. John's wort may ameliorate 2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid colitis off rats through the induction of pregnane X receptors and/or P-glycoproteins. *J Physiol Pharmacol.* **2015**; 66(2):203-14.
234. **Rezayat SM, Dehpour AR, Motamed SM, Yazdanparast M, Chamanara M, Sahebgharani M, Rashidian A.** Foeniculum vulgare essential oil ameliorates acetic acid-induced colitis in rats through the inhibition of NF- κ B pathway. *Inflammopharmacology.* **2018**; 26(3):851-859.
235. **de Paula do Nascimento R, Lima AV, Oyama LM, Paiotti APR, Cardili L, Martinez CAR, Pereira JA, Silva MF, Garofolo IC, Silveira VLF, Caperuto LC.** Extra virgin olive oil and flaxseed oil have no preventive effects on DSS-induced acute ulcerative colitis. *Nutrition.* **2020**; 74:110-31.
236. **Tang X, Huang G, Zhang T, Li S.** Elucidation of colon-protective efficacy of diosgenin in experimental TNBS-induced colitis: inhibition of NF- κ B/I κ B- α and Bax/Caspase-1 signaling pathways. *Biosci Biotechnol Biochem.* **2020**; 84(9):1903-1912.

237. Shen J, Cheng J, Zhu S, Zhao J, Ye Q, Xu Y, Dong H, Zheng X. Regulating effect of baicalin on IKK/I κ B/NF- κ B signaling pathway and apoptosis-related proteins in rats with ulcerative colitis. *Int Immunopharmacol.* **2019**; 73:193-200.
238. Rashidian A, Keshavarz-Bahaghighat H, Abdollahi A, Chamanara M, Faghir-Ghanesefat H, Hoseini-Ahmadabadi M, Dehpour AR. Agmatine ameliorates acetic acid-induced colitis in rats: involvement of nitrergic system. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* **2019**; 41(2):242-249.
239. Barbaro B, Toietta G, Maggio R, Arciello M, Tarocchi M, Galli A, Balsano C. Effects of the olive-derived polyphenol oleuropein on human health, *Int. J. Mol. Sci.*, **2014**; 15:18508-18524.
240. Katsarou AI, Kaliora AC, Chiou A, Kalogeropoulos N, Papalois A, Agrogiannis G, Andrikopoulos NK. Amelioration of oxidative and inflammatory status in hearts of cholesterol-fed rats supplemented with oils or oilproducts with extra virgin olive oil components, *Eur. J. Nutr.*, **2016**; 55:1283-1296.
241. Voltes A, Bermúdez A, Rodríguez-Gutiérrez G, Reyes M, Olano C, Fernández-Bolaños J, Portilla FDL. AntiInflammatory Local Effect of Hydroxytyrosol Combined with Pectin-Alginate and Olive Oil on Trinitrobenzene Sulfonic Acid-Induced Colitis in Wistar Rats, *J. Invest. Surg.*, **2018**; 1-7.
242. Santangelo C, Vari R, Scazzocchio B, De Sanctis P, Giovannini C, D'Archivio M, Masella R. Anti-inflammatory activity of extra virgin olive oil polyphenols: which role in the prevention and treatment of immune-mediated inflammatory diseases?, *Endocr., Metab. Immune Disord.: Drug Targets*, **2018**; 18:36-50.
243. Aparicio-Soto M, Sanchez-Hidalgo M, Rosillo MA, Castejon ML, Alarcon-de-la-Lastra C. Extra virgin olive oil: a key functional food for prevention of immune-inflammatory diseases. *Food Funct.* **2016**; 7:4492-505.
244. Sánchez-Fidalgo S, Villegas I, Cárdeno A, Talero E, Sánchez-Hidalgo M, Motilva V, Alarcón de la Lastra C. Extra-virgin olive oil-enriched diet modulates DSS-colitis-associated colon carcinogenesis in mice. *Clin Nutr.* **2010**; 29(5):663-73.

8. EKLER

8.1. Veri Toplama Formu

VERİ TOPLAMA FORMU

Biyokimyasal

Parametre	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4
A	A1	A2	A3	A4
B	B1	B2	B3	B4
C	C1	C2	C3	C4
D	D1	D2	D3	D4
E	E1	E2	E3	E4
F	F1	F2	F3	F4

Parametre: MDA, MPO, katalaz, SOD, TNF- α , IL-6, Gpx, kaspaz-3, bax, bcl-2

Kronik aktivite skoru

0.gün ağırlık:

5.gün ağırlık:

Ağırlık kayıp yüzdesi:

Ağırlık kaybı skor:

Gaitada gizli kan:

Gaita kıvamı:

Histopatolojik

Makroskopik skor:

Histolojik skor: