

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

DEKSTRAN SÜLFAT SODYUM İLE İNDÜKLENMİŞ
ÜLSERATİF KOLİTLİ SIÇANLARDA KRİLL YAĞININ
APOPTOTİK YOLAKLARA ETKİSİ

Beyza SAĞIR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

2025-ANTALYA

Beyza SAĞIR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

2025-ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

DEKSTRAN SÜLFAT SODYUM İLE İNDÜKLENMİŞ
ÜLSERATİF KOLİTLİ SIÇANLARDA KRİLL YAĞININ
APOPTOTİK YOLAKLARA ETKİSİ

Beyza SAĞIR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Hülya KAMARLI ALTUN

Bu tez Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi
tarafından TYL-2024-6563 proje numarası ile desteklenmiştir.

“Kaynakça gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

2025-ANTALYA

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne;

Bu çalışma jürimiz tarafından Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı Beslenme ve Diyetetik Programında yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir. 04/07/2025

İmza

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Hülya KAMARLI ALTUN

Akdeniz Üniversitesi

Üye : Prof. Dr. Ahmet Yılmaz ÇOBAN

Akdeniz Üniversitesi

Üye : Doç. Dr. Seda ÇİFTÇİ

İzmir Demokrasi Üniversitesi

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../..... tarih ve/..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Enstitü Müdürü

ETİK BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı beyan ederim.

Beyza SAĞIR

İmza

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Hülya KAMARLI ALTUN

İmza

TEŞEKKÜR

Bilgi birikimi, anlayışı ve her zaman yanımda hissettirdiği desteğiyle bana yol gösteren, sadece bir danışman değil aynı zamanda bir rehber olan değerli hocam Doç. Dr. Hülya KAMARLI ALTUN'a,

Deney sürecinde desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen Akdeniz Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi ekibine,

Deney sürecinin pek çok aşamasındaki katkıları ve emekleri için Dr. Öğr. Üyesi Ceren KENCEBAY MANAS'a

Bu sürecin her anında yanımda olan, varlığıyla bana güç veren canım arkadaşım, meslektaşım Dyt. Tuğçe Nursu YILDIRIM'a,

Uzakta ya da yakında, sevgisiyle, maddi manevi desteğiyle beni her zaman ayakta tutan aileme,

Çok teşekkür ederim.

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, deneysel olarak dekstran sülfat sodyum (DSS) ile kolit oluşturulan sıçanlarda krill yağı desteğinin apoptoza olan etkisini değerlendirmektir.

Yöntem: Çalışmada 28 adet Wistar Albino cinsi erkek sıçan her grupta yedi sıçan olacak şekilde kontrol, krill yağı, DSS ve DSS+krill yağı olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. Kolit indüksiyonunu sağlamak için DSS ve DSS+krill yağı grubundaki sıçanlar 14 gün boyunca DSS'e maruz bırakılmıştır ve DSS+krill yağı grubuna krill yağı desteği verilmiştir. Deney boyunca haftada 2 kere vücut ağırlığı değişimleri ile hastalık aktivite indeksi (DAI) takip edilmiştir. Deney sonunda kolonları çıkarılan sıçanların kolon ağırlıkları ile uzunlukları kaydedilmiş, alınan kolon dokusu örneklerinde ELİSA yöntemiyle toplam protein miktarı ile kaspaz-3, -8, -9, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), B hücreli lenfoma-2 (Bcl-2) ve Bcl-2 ilişkili x proteini (Bax) düzeyleri analiz edilmiştir.

Bulgular: Dekstran sülfat sodyum uygulanan grupta vücut ağırlığında azalma, kolon bütünlüğünde bozulma ve DAI skorlarında artış gözlenirken, krill yağı desteği ile bu etkiler iyileşmiştir. Ortalama kolon uzunluğu DSS grubunda $11,6 \pm 0,9$ cm iken, krill yağı desteği alan DSS grubunda bu uzunluk $12,9 \pm 0,5$ cm'ye yükselmiştir. Kolon ağırlığı da DSS grubunda $1,2 \pm 0,1$ g ile anlamlı şekilde düşmüş, krill yağı desteği bu düşüşü kısmen dengelemiştir. Apoptoz ve inflamasyon belirteçleri açısından değerlendirildiğinde, DSS uygulaması kaspaz-3 ($p<0,001$), kaspaz-8 ($p<0,001$), kaspaz-9 ($p<0,001$), TNF- α ($p=0,0021$), Bax ($p<0,001$) düzeylerinde anlamlı artışa, Bcl-2 ($p<0,001$) düzeyinde ise belirgin bir azalmaya neden olmuştur.

Sonuç: Krill yağı, DSS ile indüklenen kolit modelinde apoptotik süreçleri baskılayarak kolon mukozasını iyileştirici etki göstermiştir. Ayrıca kolon uzunluğu ve ağırlığı gibi parametrelerdeki bozulmaları da hafifletmiştir. Bu sonuçlar, krill yağının ülseratif kolit hastalığında destekleyici bir ajan olarak potansiyel taşıdığını göstermekte ve bu alandaki literatüre özgün katkılar sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: ülseratif kolit, dekstran sülfat sodyum, krill yağı, apoptoz

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to evaluate the effect of krill oil supplementation on apoptosis in a rat model of colitis experimentally induced by dextran sulfate sodium (DSS).

Methods: A total of 28 male Wistar Albino rats were divided into four groups (n=7 per group): control, krill oil, DSS, and DSS+krill oil. To induce colitis, rats in the DSS and DSS+krill oil groups were exposed to DSS for 14 days, while the DSS+krill oil group additionally received krill oil supplementation. Throughout the experiment, body weight changes and Disease Activity Index (DAI) were monitored twice a week. At the end of the experiment, colons were excised, and their weights and lengths were recorded. Colonic tissue samples were analyzed using the ELISA method to determine total protein levels as well as the concentrations of caspase-3, -8, -9, TNF- α , Bax, and Bcl-2.

Results: In the DSS-induced group, weight loss, disruption in colonic integrity, and increased DAI scores were observed, whereas krill oil supplementation alleviated these effects. The average colon length was $11,6 \pm 0,9$ cm in the DSS group and increased to $12,9 \pm 0,5$ cm in the DSS+krill oil group. Colon weight was significantly reduced in the DSS group ($1,2 \pm 0,1$ g), and krill oil supplementation partially restored this reduction. Regarding apoptotic and inflammatory markers, DSS administration led to significant increases in caspase-3 ($p<0,001$), caspase-8 ($p<0,001$), caspase-9 ($p<0,001$), TNF- α ($p<0,001$), and Bax ($p<0,001$), while Bcl-2 levels significantly decreased ($p<0,001$).

Conclusion: Krill oil demonstrated a protective effect on colonic mucosa in the DSS-induced colitis model by suppressing apoptotic processes. It also mitigated impairments in parameters such as colon length and weight. These findings suggest that krill oil has potential as a supportive agent in the management of ulcerative colitis and provide novel contributions to the literature in this field.

Keywords: ulcerative colitis, dextran sulfate sodium, krill oil, apoptosis

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	viii

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ülseratif Kolit	3
2.1.1. Ülseratif Kolutin Tanımı, Epidemiyolojisi ve Etiyopatogenezi	3
2.1.2. Ülseratif Kolutin Klinik Tanısı	4
2.1.3. Ülseratif Kolut Gelişiminde Rol Oynayan Risk Faktörleri	5
2.1.4. Ülseratif Kolutin Komplikasyonları	6
2.1.5. Ülseratif Kolutin Tedavi Yöntemleri	6
2.1.6. Ülseratif Kolutte Tıbbi Beslenme Tedavisi ve Besin Takviyeleri	8
2.2. Krill Yağı	10
2.2.1. Krill Yağının Etki Mekanizması	12
2.2.2. Krill Yağı ve İnflamasyon	13
2.2.3. Krill Yağının Önerilen Alım Dozu ve Toksisitesi	14
2.3. Ülseratif Kolutte Krill Yağının Terapötik ve Protektif Etkileri	15
2.4. İndüklenebilir Kolut Modelleri	17
2.5. Apoptoz	17
2.5.1. Apoptozun Morfolojisi	18
2.5.2. Apoptoz ve Nekroz Farkı	20
2.5.3. Apoptoz Yolağı	22
2.5.4. İntrensek (Mitokondriyal) Yolak	23
2.5.5. Ekstrensek (Ölüm Reseptör Aracılı) Yolak	23
2.5.6. İnflaz Yolağı	24
2.5.7. Apoptozda Görev Alan Aracılar	25

2.6. Apoptoz ve Ülseratif Kolit	29
3. GEREÇ ve YÖNTEM	31
3.1. Deney Hayvanları	31
3.2. Deney Grupları	31
3.3. Kolit İndüksiyonu	31
3.4. Krill Yağı Uygulaması	32
3.5. Hastalık Aktivite İndeksi ve Vücut Ağırlığı Takibi	32
3.6. Örneklerin Toplanması	33
3.7. Biyokimyasal Yöntemler	33
3.7.1. Kaspaz-3, Kaspaz-8, Kaspaz-9, TNF- α , Bax ve Bcl-2 Düzeylerinin Tayini	34
3.7.2. Protein Tayini	39
3.8. İstatistiksel Analizler	39
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	53
KAYNAKLAR	56
EKLER	75
Ek 1. Etik kurul onayı	
Ek 2. Vücut ağırlığı takip çizelgesi	
Ek 3. DAI Skorlaması Formu	
ÖZGEÇMİŞ	78

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1.	Apoptoz ve nekroz arasındaki temel farklılıkların karşılaştırılması	21
Tablo 4.1.	Deney gruplarının başlangıç, bitiş vücut ağırlıkları ve vücut ağırlığı değişimi	41
Tablo 4.2.	Deney gruplarının kolon uzunluğu ve kolon ağırlığı	42
Tablo 4.3.	Deney gruplarının 5 farklı güne ait DAI skorları	44
Tablo 4.4	Deney gruplarının kolon dokusundaki kaspaz-3,-8,-9, TNF- α , Bax ve Bcl-2 konsantrasyonları	45

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Hücrel morfolojik değışimler	20
Şekil 2.2.	Apoptozun intrensek ve ekstresek yolakları	22
Şekil 3.1.	Deney hayvanına gastrik gavaj yoluyla krill yağı uygulaması	32
Şekil 3.2.	Anestezi altındaki sıçanın cerrahi işlem öncesi hazırlanması	33
Şekil 3.3.	Çıkarılan kolon dokusunun tartılması	33
Şekil 3.4.	Süpernatantların mikropalakaya yüklenmesi	35
Şekil 3.5.	Standart çalışma solüsyonunun hazırlanması	36
Şekil 3.6.	Kaspaz-3 standart eğrisi	37
Şekil 3.7.	Kaspaz-8 standart eğrisi	37

Şekil 3.8.	Kaspaz-9 standart eğrisi	37
Şekil 3.9.	TNF- α standart eğrisi	38
Şekil 3.10.	Bax standart eğrisi	38
Şekil 3.11.	Bcl-2 standart eğrisi	38
Şekil 4.1.	Her bir deney grubuna ait sıçanların kolon uzunlukları	42
Şekil 4.2.	Deney gruplarının 5 farklı gündeki DAI skorlarındaki değişimi	43
Şekil 4.3	Kolon dokusundaki kaspaz-3,-8,-9, TNF- α , Bax ve Bcl-2 konsantrasyonları	46

SİMGELER ve KISALTMALAR

ABS	: Absorbans
AIF	: Apoptozu indükleyen faktör
APAF-1	: Apoptoz proteazlarını aktive eden faktör-1
APO-2L	: Apoptozu indükleyen ligand-2
APO-3L	: Apoptozu indükleyen ligand-3
ASK1	: Apoptoz sinyal düzenleyici kinaz-1
Bax	: Bcl-2 ilişkili x proteini
Bak	: Bcl-2 antagonisti
Bcl-2	: B hücreli lenfoma 2
Bcl-xl	: B hücreli lenfoma xl
BH3	: Bcl-2 Homoloji 3 bölgesi
Bid	: BH3 etkileşimli ölüm uyarıcı protein
Bim	: Hücre ölümünün Bcl-2 ile etkileşen aracısı
CAD	: Endonükleaz kaspazla aktifleşen DNAaz
CHOP	: ER stresine yanıt veren transkripsiyon faktörü
CoQ10	: Koenzim Q10
CPPA	: Coomassie Plus Protein Assay Reagent
CRP	: C-reaktif protein
DAI	: Hastalık Aktivite İndeksi

DHA	: Dokosahekzaenoik asit
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DR	: Ölüm reseptörü
DSS	: Dekstran sülfat sodyum
EFSA	: Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi
EPA	: Eikosapentaenoik asit
FADD	: Aktifleşen Fas reseptörü
Fas	: Hücre yüzeyindeki ölüm reseptörü
FasL	: Fas ligandı
FasR	: Fas reseptörü
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FLIP	: FLICE benzeri inhibitör protein
g	: Gram
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
HMGB1	: Yüksek Hareket Kabiliyetli Kutu 1 Proteini
HOCl	: Hipokloröz asit
HRP	: Yaban Turpu Peroksidaz
IAPs	: Apoptoz inhibitör proteinleri
ICE	: İnterlökin-1 β dönüştürücü enzim
IKBα	: NF- κ B alfa inhibitörü

IL	: İnterlökin
JNK	: Jun N-terminal kinazlar
kb	: Kilobaz
kDa	: Kilodalton
kg	: Kilogram
kcal	: Kilokalori
LDL	: Düşük yoğunluklu protein
LTB₄	: Lökotrien B ₄
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
mM	: Milimolar
MOMP	: Mitokondri dış zar geçirgenliği
mRna	: Haberci ribonükleik asit
n-3	: Omega-3
n-6	: Omega-6
NF-κB	: Nükleer faktör-kappa B
ng	: Nanogram
NIK	: NF-κB'yi indükleyen kinaz
OD	: Optik yoğunluk
ONS	: Oral beslenme destek ürünleri

ORAC	: Oksijen radikali emilim kapasitesi
p53	: Tümör protein 53
PBS	: Phosphate-buffered saline
PEM	: Protein-enerji malnütriyonu
pg	: Pikogram
PGE₂	: Prostaglandin E ₂
RIP	: Reseptörle etkileşen protein
ROS	: Reaktif oksijen türleri
Sit-c	: Sitokrom-c
SOD	: Süperoksit dismutaz
tBid	: Kesilmiş Bid proteini
TNF-α	: Tümör nekroz faktörü- α
TNFR-1	: Tümör nekroz faktörü reseptörü-1
TRADD	: TNFR1 ile ilişkili ölüm alanı proteini
TRAF-2	: TNF reseptörüne bağlı faktör-2
UZ-ÇDYA	: Uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri
UZYA	: Uzun zincirli yağ asitleri
ÜK	: Ülseratif kolit
α-PFP	: α -gözenek oluşturan proteinler
μl	: Mikrolitre

1. GİRİŞ

Ülseratif kolit (ÜK), oluşum mekanizmaları henüz tam olarak aydınlatılamamış, aktivasyon ve remisyon dönemleriyle seyreden kolon ve rektum mukozasında sürekli yayılım gösteren lezyonların görüldüğü kronik bir inflamatuvar bağırsak hastalığıdır (Khor vd., 2011). Ülseratif kolitte karın ağrısı, diyare ve devam eden vücut ağırlığı kaybı gibi semptomlar sıklıkla görülürken, bu semptomlar hastaların yaşam kalitesinin olumsuz yönde etkilenmesine yol açmaktadır (Kutlutürk vd., 2010). Genetik, çevresel faktörler, yaşam tarzı, bağışıklık sistemi ve bağırsak mikrobiyotası gibi birçok faktörün hastalığın seyrinde etkili olduğu düşünülmektedir (Taymez, 2015). Beslenme ise hastalığın seyrini etkileyen önemli bir çevresel faktördür. Diyet yağları gibi bazı besin ögeleri, bozulmuş intestinal bariyerden geçerek bağışıklık sistemi tarafından antijen olarak tanınmakta ve bu durumda inflamatuvar süreci tetikleyerek hastalığın alevlenmesine neden olmaktadır. Buna bağlı olarak da sindirim sistemindeki kalıcı mikrofloranın bileşimi ve çeşitliliği olumsuz etkilenmektedir (Köseler, 2016).

Ülseratif kolit cinsiyet fark etmeksizin genellikle 30-40 yaşlar arasında görülen ve prevalansı %0,1 olan bir inflamatuvar bağırsak hastalığıdır (Köseler, 2016; Ungaro vd., 2017). Ülseratif kolitin her geçen gün prevalansındaki ve insidansındaki artış, hastalığın semptomatik tedavisinde besin desteklerine yönelik yeni yaklaşımlarına neden olmaktadır (Jairath & Feagan, 2020). Bu doğrultuda, ÜK’de inflamasyonu azaltmaya yönelik olarak probiyotik, prebiyotik, simbiyotik ve balık yağı gibi besin desteklerinin kullanımı ile ilgili çalışmalar yürütülmektedir (Furrie vd., 2005; Casellas vd., 2007; Sood vd., 2009; Cabré vd., 2012). Son yıllarda ise, güçlü bir omega-3 (n-3) kaynağı olması ve anti-inflamatuvar etkileri nedeniyle krill yağı da bu alanda dikkat çeken bileşenlerden biri haline gelmiştir.

Krill yağı *Euphausia Superba* (Antarktika krilli) adı verilen karides benzeri bir zooplanktondan elde edilen bir yağdır (Zhou vd., 2021). Bu yağ özellikle eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosahekzaenoik asit (DHA) olmak üzere n-3 yağ asitlerinden zengin bir kaynaktır. Bileşiminde, yağ asitleriyle birlikte, güçlü bir antioksidan olan astaksantin, A ve E vitaminleri, fosfolipitlerle birlikte çok çeşitli yağ

asitleri barındırmaktadır. Krill yağı, bileşiminde bulunan n-3 yağ asitlerinin fosfolipitlerle birleşik yapıda bulunmasından dolayı, balık ve diğer deniz ürünlerinden elde edilen n-3 yağ asitlerinden farklılık göstermektedir (Ananthakrishnan vd., 2014).

Omega-3 uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinin (UZ-ÇDYA), vücutta sağlık üzerine önemli etkileri bulunmaktadır. Özellikle EPA ve DHA'nın; antitrombotik etkiler gösterdiği, trigliserit düzeylerini ve kan basıncını düşürdüğü, romatoid artritte eklem ağrılarını hafiflettiği ve inflamatuvar hastalıklarda olumlu etkiler sağladığı bildirilmektedir (Mori vd., 2000; Balk vd., 2006; Grimstad, 2012).

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında gastrointestinal doku hasarının artışında inflamatuvar süreçler etkili olup; bu durum, sitokinler, akut faz reaktanları, proteazlar, serbest radikaller ve lökotrienlerdeki artışla ilişkilendirilmektedir. İnflamasyon sürecinde mukozal geçirgenliğin artması ve mikrobiyota dengesinin bozulması, patojenlerin istilasını kolaylaştırmakta ve epitel hücre bağlantılarını zayıflatarak bakterilerin mukozal bariyeri aşmasına neden olmaktadır (Köseler, 2016). İnflamatuvar süreçlerin bağırsak mukozasında yol açtığı yapısal ve işlevsel bozulmalar, hücrelerde stres oluşturarak apoptoz sürecini başlatabilmektedir. Apoptoz, hücrenin kendi kendini kontrollü ve programlı bir şekilde yok ettiği fizyolojik bir hücre ölümüdür. Bu süreç; homeostazın sürdürülmesi, embriyonik gelişim ve hücre yenilenmesi gibi işlevlerde rol oynarken, çevredeki hücrelere zarar vermeden, enerji harcanarak gerçekleştirilmektedir (Kencebay, 2010; Xu vd., 2019). Apoptoz sürecinde intrinsek ve ekstrinsek olmak üzere iki temel yolak etkili olmakta ve bu yollar kaspazlar aracılığıyla ortak bir yıkım mekanizmasında birleşmektedir. Özellikle kaspaz-3, apoptotik morfolojinin oluşmasında kilit rol oynamaktadır. Sürecin sonunda, apoptotik cisimcikler fagositik hücreler tarafından temizlenerek inflamasyon oluşmadan hücre ortamdan uzaklaştırılmaktadır (Ketelut-Carneiro & Fitzgerald, 2022)

Ülseratif kolit hastalığında krill yağının hastalık aktivitesi, bağırsak mikrobiyotası ve inflamasyon üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çalışma sayısı sınırlı olmasına rağmen literatürde bildiğimiz kadarıyla krill yağının apoptotik yollara etkisinin araştırıldığı bir çalışma ise bulunmamaktadır. Bu çalışma deneysel ülseratif kolit modelinde krill yağının apoptotik yollara olan etkisini araştırmak amacıyla planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÜLSERATİF KOLİT

2.1.1. Ülseratif Kolitin Tanımı, Epidemiyolojisi ve Etiyopatogenezi

Ülseratif kolit, kolonda ortaya çıkan genellikle 30-40 yaş aralığını etkileyen ve etiyolojisi henüz net olarak bilinmeyen inflamatuvar bir bağırsak hastalığıdır. (Ungaro vd., 2017). Hastalık rektumdan başlayıp kolonun proksimal bölgesine kadar yayılabilirken, tekrar edebilen bu durum sonrasında kendini mukozal inflamasyonla göstermektedir (Nuij vd., 2015). Ülseratif kolitin insidans ve prevalansı gün geçtikçe artmaktadır. Güncel verilere göre, genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak hastalığın insidansı dünya genelinde oldukça değişkenlik göstermektedir. Özellikle Batı ülkelerinde insidans 1,2 ile 20,3 vaka arasında değişmektedir (100.000 kişi/yıl). Bununla birlikte, dünya genelinde hastalığın görülme sıklığı artış eğiliminde olup, özellikle sanayileşmekte olan ülkelerdeki insidans oranlarında gözlemlenen belirgin artış hastalığın küresel ölçekte önemli bir halk sağlığı sorunu olarak büyümeye devam ettiğini göstermektedir. Hastalığın en yüksek insidansa sahip olduğu ülkeler yılda yaklaşık 20,3 vaka/100.000 kişi ile Kanada, yaklaşık 19,5 vaka/100.000 kişi ile Yeni Zelanda ve yaklaşık 19,2 vaka/100.000 kişi ile İzlanda'dır (Adams vd., 2022). Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise, ÜK görülme sıklığının 100.000 kişide 2,6 olduğu bildirilmiştir (Buran T., 2017).

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının etiyolojisi hala tam olarak açıklanamamaktadır. Ancak, hastalığın gelişiminde araşidonik asit metabolitleri, sitokinler ve bozulmuş hücre aracılı bağışıklık yanıtı gibi lokal mediatörlerin rol alabileceği düşünülmektedir (Farrukh & Mayberry, 2014). İnflamasyon, bağışıklık sisteminin dokuya zarar veren uyaranlara karşı verdiği doğal bir yanıttır. Ancak ÜK'de bu yanıt kronikleşmekte ve bağırsak mukozasında kalıcı doku hasarına yol açmaktadır. Mukozal bariyerin bütünlüğü bozulduğunda, bağırsak florasında bulunan antijenler bağışıklık sistemi tarafından tehdit olarak algılanmakta ve bu da sürekli bir inflamatuvar döngüyü tetiklemektedir. Pro-inflamatuvar sitokinlerin (özellikle TNF- α), interlökin-1 β (IL-1 β), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8)) ve eikosanoidlerin (örneğin prostaglandin E2 (PGE₂) ve lökotrien B4 (LTB₄)) aşırı üretimi, inflamatuvar süreci destekleyerek ödem, hücre infiltrasyonu, damar

geçirgenliğinde artış ve mukozal ülserasyon gibi patolojik bulgulara neden olmaktadır (Grimstad, 2012; Marton vd., 2019).

Ayrıca nükleer faktör-Kappa B (NF-κB) gibi sinyal yollarının aktifleşmesiyle epitel hücrelerinde apoptoz ve rejenerasyon dengesi bozulmakta, bu da inflamasyonun devamlılığını sağlanmasına katkıda bulunmaktadır. Hücre aracılı bağışıklığın bozulması, özellikle T lenfositlerin (Th1, Th17) aşırı aktivasyonu ve regülatör T hücrelerinin yetersizliği, immün yanıtın kontrolsüz hale gelmesine katkıda bulunmaktadır. Sonuç olarak ÜK'de inflamasyon, hem semptomların ortaya çıkmasından hem de hastalığın ilerlemesinden sorumlu temel mekanizmalardan biri olarak görülmektedir (Abraham & Medzhitov, 2011; Wiese vd., 2016)

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarından biri olan ÜK'in ortaya çıkmasındaki nedenlerden birisinin de prooksidan ve antioksidan mekanizmalar arasındaki homeostazın bozulması olduğu düşünülmektedir. Ülseratif kolitin meydana gelmesiyle birlikte fagositik hücrelerin anormal bir şekilde aktive olup reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretilmesinden kaynaklı oksidatif stres oluşmaktadır. İnflamasyonla birlikte ROS düzeyleri artarken, ÜK meydana gelen mukozada ise antioksidan savunmanın kısmen tükendiği gözlenmektedir. Bunun sonucunda mukoza oksidan hasarına karşı daha duyarlı hale gelirken, ROS kolitli dokulardaki epitel hücrelerine direkt olarak hasar vermektedir. Birçok deneysel ÜK çalışmasında serbest radikallerin potansiyel zararlarının hastalıkta önemli bir rolü olabileceği gösterilmiştir (Halliwell, 1994; Cuzzocrea vd., 2001; Oldenburg vd., 2001). Örneğin, araşidonik asit metabolitlerinden biri olan LTB₄'ün inhibisyonunun n-3 yağ asitlerinin etkinliğinde kritik bir mekanizma olduğu düşünülmektedir (Aruoma vd., 1987; Barbosa vd., 2003).

2.1.2. Ülseratif Kolitin Klinik Tanısı

Ülseratif kolitin birincil tanısında öncelikle hastalık şüphesi olan bireyin ayrıntılı anamnezi alınarak, yapılan fiziki muayene değerlendirilmektedir. Biyokimyasal bulgular, radyolojik ve kolonoskopi görüntülemelerin sonuçları ise tanıda oldukça önemlidir. Elde edilen histolojik veriler ve biyopsi taramalarının sonucunda intestinal tutulum görülen yer ile hastalığın yayılımı tespit edilmektedir. Son olarak ekstraintestinal etkilenmenin ne

zaman olduğunun da takibi yapılarak, hastalığın teşhisi için gerekli olan bu tüm basamakların kapsamlı bir şekilde değerlendirmesi tamamlanmaktadır (Vermeire vd., 2004).

Ülseratif kolit tanısında serolojik testlerin tam anlamıyla yeterli olmaması nedeniyle, kolonoskopik inceleme ve biyopsi hastalığın şiddeti ve yaygınlığının belirlenmesinde uygulanması gereken standart tanı yöntemi olarak kabul görmektedir (Vermeire vd., 2000; Tibble & Bjarnason, 2001; Zavos vd., 2007).

2.1.3. Ülseratif Kolit Gelişiminde Rol Oynayan Risk Faktörleri

Genetik faktörler ÜK gelişiminde risk faktörlerinin başında gelmektedir. Ülseratif kolit hastalığına sahip bireylerin aile öyküsüne bakıldığında diğer bireylere kıyasla %8-14'lük bir oranla daha fazla inflamatuvar bağırsak hastalığına sahip olduğu görülmektedir. Hastalığa yakalanma riskinin de birinci derece akrabalarda dört kat daha fazla olduğu belirtilmektedir (Halme vd., 2006; Kavak, 2024). Yapılan bir çalışmada bazı etnik kökenlerde (örneğin Yahudi nüfusunda), hastalığa yakalanma riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (Bernstein vd., 2006). Daha önce genom çapı ile ilgili yapılan ilişkilendirme çalışmaları inflamatuvar bağırsak hastalığı ile ilişkili 200 risk lokusu olduğunu bulmuştur. Bulunan genlerin büyük kısmının ÜK hastalığının fenotipine katkısı olduğu belirtilmektedir (Jostins vd., 2012). Ülseratif kolit hastalığına sahip bireylerin sayısındaki artış hastalık gelişiminde çevresel faktörlerin de etkisi olduğunu göstermektedir. En büyük çevresel risk faktörlerinden biri sigara olarak görülse de sigarayı bırakmanın hastalık varlığında hastalığın alevlenmesine neden olabileceği ifade edilmektedir (Kavak, 2024). Ayrıca, yapılan çalışmalar, sigara içen ÜK'li bireylerin daha hafif bir hastalık seyri izlediğini, daha az bağışıklık baskılayıcı tedaviye ihtiyaç duyduğunu ve cerrahi müdahale gereksiniminin azaldığını göstermiştir (Boyko vd., 1987; Mokbel vd., 1998; Lakatos vd., 2007). Emzirmenin hastalık riskini azalttığı görülmekle birlikte apendektomi olan kişilerin de hastalığa karşı daha dirençli olduğu düşünülmektedir. Hormon tedavisi almak, non-steroid anti-inflamatuvar ilaç kullanmak ve kentsel yaşam hastalığa maruz kalma riskini arttırmaktadır (Birrenbach & Böcker, 2004; Klement vd., 2004; Ananthakrishnan vd., 2012; Soon vd., 2012; Ko vd., 2015).

2.1.4. Ülseratif Kolitin Komplikasyonları

Ülseratif kolitte kolonda lokal ve bağırsak harici bölgelerde sistemik komplikasyonlarla karşılaşmaktadır. İntestinal komplikasyonlar arasında masif kanama, perforasyon, toksik megakolon, karsinom, anal fistül ve fissür, perianal apse yer alırken, yağlı karaciğer hastalığı, böbrek hastalığı, osteoporoz, anemi, vücut ağırlığı kaybı, ateş gibi komplikasyonlar da ekstraintestinal komplikasyonlara dahil edilmektedir (Hendrickson vd., 2002).

Anemi, artrit, osteoporoz, deri lezyonları, göz iltihapları ve karaciğer hastalıkları ülseratif kolitte sıklıkla gözlenen komplikasyonlar arasında yer almaktadır. Avrupa’da yapılan bir meta-analize göre, anemi ÜK hastalarının yaklaşık %21’inde görülmekte olup, bu durumun genellikle bağırsaklardaki kronik kan kaybı ve demir emilim bozukluklarından kaynaklandığı belirtilmektedir (Filmann vd., 2014). Güncel verilere göre artrit, hastalığın alevlenme dönemleri ile ilişkili olarak, ÜK’li hastalarının yaklaşık %18,4’de görülebilmektedir (Momayez Sanat vd., 2024). Osteoporoz ise özellikle uzun süreli kortikosteroid kullanımı ve besin emilim bozuklukları nedeniyle gelişirken, ÜK’de deri ve göz komplikasyonları da sıkça rapor edilmektedir (Ali vd., 2009; Vavricka vd., 2015). Deri lezyonları arasında eritema nodozum ve pioderma gangrenozum bulunurken, göz enfeksiyonları arasında üveit ve episklerit öne çıkmaktadır (Vavricka vd., 2015). Karaciğer hastalıkları arasında ise en dikkat çeken, ÜK hastalarının yaklaşık %5’inde görülen primer sklerozan kolanjittir (Moncrief vd., 2010). Bu komplikasyonlar, hastalığın seyrini olumsuz etkileyebilmekte ve hastaların yaşam kalitesinin bozulmasına neden olmaktadır.

2.1.5. Ülseratif Kolitin Tedavi Yöntemleri

Ülseratif kolit tedavisinde, hastalığın şiddetine ve yayılımına göre basamaklı bir tedavi yaklaşımı benimsenmektedir. Her hastada klinik tablo farklılık gösterebildiğinden, tedavi planı kişiye özel olarak belirlenmelidir. Tanı sonrası, endoskopik değerlendirme ile hastalığın yerleşim yeri ve aktivite düzeyi belirlenmekte ve buna uygun medikal tedavi seçilmektedir. Tedavi kararında hastanın yaşı, eşlik eden hastalıkları, ilaçlara karşı toleransı, geçmiş tedavi öyküsü ve bireysel tercihleri de dikkate alınmaktadır. Genellikle medikal tedavide ilk tercih aminosalisilatlar olup, bu ilaçlara yanıt alınamayan hastalarda

kortikosteroidler, imm nmod lat rler, biyolojik ajanlar (infiximab) ve kalsin rin inhibitörleri (siklosporin A, takrolimus) tedaviye eklenmektedir (Kamarlı Altun, 2017).

Ülseratif kolitte bir diğ r tedavi yöntemi ise cerrahi girişimlidir. Bazı durumlarda hastalarda hastalığın şiddetine göre acil ya da elektif cerrahi yöntemlerinin kullanılması gerekli olabilmektedir. Toksik veya fulminan kolit, toksik megakolon, masif gastrointestinal kanama ve perforasyon gibi hayatı tehdit eden durumlarda acil cerrahi müdahalelerde bulunulmaktadır. Tıbbi tedaviye yanıt alınamayan, sık alevlenme yaşayan, ilaçlara bağlı ciddi yan etkiler gelişen, steroid bağımlılığı oluşan veya kanser riski taşıyan hastalarda ise elektif cerrahi tedavisi zorunlu hale gelmektedir. Ayrıca  ocuk hastalarda büyüme geriliği, kolon tıkanıklığı, displazi saptanması ve barsak dışı belirtilerin varlığı da planlı cerrahi gerektirebilmektedir (Kamarlı Altun, 2017).

Cerrahi tedaviye karar verildiğinde uygulanan başlıca yöntemler arasında total proktokolektomi ve kalıcı ileostomi, ileal poş-anal anastomoz, ileostomi ile birlikte kolektomi gibi yöntemler yer almaktadır (Kamarlı Altun, 2017).

Sindirim sistemi ile ilişkili olan ve hastaların yaşam kalitesinin olumsuz etkilenmesine neden olan bu hastalığın tedavisinde hastaların tedaviye uyumu ve devamlılığının sağlanması oldukça önemlidir. Tedavide hedeflenen aktif dönemin remisyona dönüşmesini sağlamak ve remisyon dönemini mümkün olduğunca korumaktır. Uygulanacak olan tedavinin yöntemi ve sıklığı ise hastalığın yerleşim bölgesi, relaps sıklığı, şiddeti ve komplikasyon durumlarına göre belirlenmektedir (Lee, 2012).

Günümüzde, inflamatuvar bağırsak hastalıklarının yönetiminde sadece medikal ve cerrahi tedaviler değil, beslenme temelli müdahaleler de önemli bir yer tutmaktadır. Özellikle  K gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda, bağışıklık yanıtını modüle edebilen ve bağırsak mikrobiyotasını destekleyen bazı diyet modelleri, hastalığın seyrini olumlu yönde etkileyebilmektedir. Akdeniz diyeti, anti-inflamatuvar diyet ve eliminasyon temelli beslenme yaklaşımları, son yıllarda yapılan çalışmalarda hastalığın alevlenme sıklığını azaltma, semptom kontrolünü iyileştirme ve inflamasyon düzeylerini düşürme açısından umut verici sonuçlar ortaya koymaktadır (Chicco vd., 2021; Erol Doğan vd., 2024). Bu yaklaşımlar, medikal ve cerrahi tedaviye destek olarak hem remisyon süresini uzatmakta

hem de hastaların yaşam kalitesini artırmaktadır. Anti-inflamatuar diyetin bileşenlerini, vücutta kronik inflamasyonu baskılayan veya düzenleyen besin öğeleri ve besinler oluşturmaktadır. Ülseratif kolitte bu bileşenler bağırsak mukozasındaki inflamasyonu azaltmaya, semptomları hafifletmeye ve remisyon süresini uzatmaya yardımcı olmaktadır. Tedavide asıl amaçlardan biri inflamasyonu önlemek olduğundan hastaların beslenme durumunun iyi olması oldukça önemlidir. Ülseratif kolitte probiyotik/prebiyotik takviyesi, alınan posa miktarı ve n-3 yağ asitleri gibi sağlıklı yağların tıbbi beslenme tedavisine eklenmesinin hastalığın komplikasyonlarının azalmasına ve iyileşmeye katkı sağladığı vurgulanmaktadır (Köseler, 2016; Radziszewska vd., 2022).

2.1.6. Ülseratif Kolitte Tıbbi Beslenme Tedavisi ve Besin Takviyeleri

Ülseratif kolitin tıbbi beslenme tedavisindeki amaç, öncelikli olarak hastanın beslenme durumunu düzeltmek, devamlılığını sağlamak ve remisyon süresini mümkün olduğunca uzatmaktır (Köseler, 2016).

Protein-enerji malnütrisiyonu (PEM), vücudun protein ve enerji ihtiyacının yetersiz karşılanması sonucu gelişen beslenme bozukluğu olmakla birlikte ÜK hastalarında artan metabolik ihtiyaçlar ve yetersiz besin alımı nedeniyle sıkça görülebilmektedir. Hastada PEM varsa ve hipermetabolizma meydana geldiyse medikal tedaviyle birlikte nutrisyonel destek tedavisi uygulanması gerekmektedir. Nutrisyonel sağlığın korunmasında uygun beslenme desteği büyük önem taşımaktadır. Çünkü yetersiz beslenme, sindirim ve emilim süreçlerini olumsuz etkileyerek gastrointestinal sistemin inflamatuvar uyarılara karşı geçirgenliğini artırabilmektedir (Köseler, 2016).

Ülseratif kolit hastalığında alevlenme döneminde beslenme durumu, hastanın semptomlarına ve besin alım durumuna göre farklılık göstermektedir. Şiddetli akut ataklarla birlikte malnütrisiyonun eşlik ettiği olgularda, öncelikle hastanın mevcut diyetine, oral beslenme destek ürünlerinin (ONS) eklenmesi önerilmekte ve günlük yaklaşık 600 kkal ek enerji sağlanmaktadır. Ancak, ONS kullanımının yetersiz kaldığı veya mümkün olmadığı durumlarda, hastaya 6 ila 8 hafta süreyle enteral beslenme uygulanması gerekmektedir. Hastanın klinik durumu düzeldikçe de oral beslenmeye geçiş yapılır. Enteral beslenmeye karşı intolerans, bağırsak tıkanıklığı veya kısa bağırsak

sendromu gibi durumlarda ise yalnızca paranteral beslenme tercih edilmektedir. Klinik iyileşmeyle birlikte tekrar enteral beslenme veya oral beslenme tedaviye dahil edilmektedir (Radziszewska vd., 2022).

Hastalığın remisyon döneminde, semptomların azaltılması ve alevlenmelerin önlenmesi açısından düzenli ve dengeli bir beslenme planı önem taşımaktadır. Bu dönemde hastaların günlük olarak yeterli sıvı (1.5–2 litre/gün) alımının teşvik edilmesi gerekmektedir. Taze sebze ve meyvelerin pişirilerek, ezilerek ya da suyu sıkılarak günde beş porsiyon tüketilmesi önerilmektedir. Ayrıca günde üç porsiyon tahıl ürünü, 20–40 gram zeytinyağı (hazır yemeklere eklenerek), doğal yoğurt gibi fermente süt ürünleri tüketimi günlük beslenme planında yer almaktadır. Kekik, zerdeçal, tarçın, maydanoz, zencefil gibi hafif baharatlar ve otlar da beslenmeye dahil edilebilmektedir. Bunun yanında, haftada birkaç kez tüketilmesi gereken besinler arasında; balık (haftada 4 porsiyon, bir porsiyon 150 gram), yumurta (haftada 4–6 adet), yağsız et (haftada 3 porsiyon), tolere edilebilirse ezilmiş kurubaklagiller (haftada 2–3 kez) ve olgun peynirler (haftada 2 kez) bulunmaktadır (Radziszewska vd., 2022).

Remisyon döneminde bazı besinlerin tüketimi sınırlandırılmalı veya tamamen diyetten çıkarılmalıdır. Özellikle, kırmızı et tüketiminin haftada bir porsiyondan fazla olmaması önerilmektedir. Alkol, şeker, tatlandırıcılar ve kızartılmış besinlerden ise uzak durulması gerekmektedir (Radziszewska vd., 2022).

Oral beslenmenin sürdürülebildiği ancak alevlenmenin mevcut olduğu olgularda ise başlangıçta sıvı diyet önerilmektedir. Eğer 2–3 gün içerisinde klinik bir iyileşme gözlenmezse enteral veya paranteral beslenmeye geçiş yapılmalıdır. Semptomların hafiflemesiyle birlikte yağ oranı düşük, diyet lifi içeriği sınırlı ve kolay sindirilebilir besinlerden oluşan bir diyet planlanır. Ayrıca bu dönemde artan protein ve enerji ihtiyacına yanıt vermek üzere yetişkinler için günlük protein alımının 1,2–1,5 g/kg, enerji alımının ise 25–35 kkal/kg'a yükseltilmesi gerekmektedir (Radziszewska vd., 2022).

Beslenmenin ÜK üzerindeki etkisi bilinmekle birlikte, özellikle n-3 yağ asitleri gibi anti-inflamatuar besin bileşenlerinin tedaviye destek olarak kullanımı son yıllarda daha fazla dikkat çekmeye başlamıştır (Erol Doğan vd., 2024). Besin destekleri arasında özellikle

balık yağı, içerdığı yüksek düzeyde EPA ve DHA sayesinde pro-inflamatuar eikosanoidlerin üretimini azaltıcı etkisiyle bilinmektedir. Balık yağı ile yapılan çalışmalar, balık yağı takviyesinin ÜK'li hastalarda inflamasyonun azalmasına, klinik semptomların hafiflemesine ve bazı vakalarda nökslerin gecikmesine katkı sağladığını göstermektedir (Biglari Abhari vd., 2019; Poggioli vd., 2023). Ancak bu etkilerin tutarlılık göstermemesi ve vücutta biyoyararlanımının sınırlı kalabilmesi gibi nedenlerle alternatif besin kaynaklarında araştırılmaya devam etmektedir. Bu bağlamda son yıllarda öne çıkan alternatiflerden biri olan krill yağı, n-3 yağ asitlerini fosfolipit formunda içermesi nedeniyle balık yağına kıyasla daha yüksek biyoyararlanım, hücre zarına daha iyi entegrasyon ve daha güçlü anti-inflamatuar etki potansiyeline sahip bir besin desteğidir (Tou vd., 2008). Ayrıca krill yağı doğal olarak astaksantin gibi güçlü antioksidanlar da içerdüğinden, oksidatif stresi azaltıcı etkisi de dikkat çekmektedir (Zhou vd., 2021). Bu nedenle krill yağı, klasik balık yağına alternatif olarak ÜK gibi inflamatuvar bağırsak hastalıklarında araştırılmaya değer bir besin desteği olarak son yıllarda öne çıkmıştır.

2.2. Krill Yağı

Krill, latince adı “Euphausia Superba” olan Antartika Okyanusu’nda yaşayan karides benzeri bir zooplankton kabuklusu olup, yaklaşık 379 milyon ton biyokütleyle sahip ve krill yağının elde edildiği önemli bir deniz canlısıdır. Krill yağı Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından “güvenli” olarak kabul edilirken, Avrupa Birliği tarafından da “Yeni Besin” olarak tanımlamıştır. Bileşiminde bulunan EPA ve DHA n-3 yağ asitlerinin oldukça iyi bir kaynağıdır ve yapısında yer alan n-3 yağ asitleri, fosfolipitlerle bağlı olduğundan diğer deniz kaynaklı trigliseritler ile karşılaştırıldığında kolondan çok daha kolay emilebilmektedir. Omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerinden farklı olarak, astaksantin, A ve E vitamini ve fosfolipitler dahil olmak üzere birçok besin ögesi yönünden zengindir (Zhou vd., 2021).

Astaksantin yağda çözünabilen bir karotenoid türevidir ve yüksek antioksidan kapasitesi sayesinde uzun zincirli yağ asitlerinin (UZYA) oksidasyonunu önlemektedir. (“Krill Oil. Monograph.”, 2010; Tou vd., 2008). Astaksantin, yetiştirilen somon balıklarına pembe rengini kazandırmak amacıyla balık yemlerine de eklenen bir bileşendir. Ancak son yıllarda, güçlü antioksidan özellikleri nedeniyle sağlık alanında da dikkat çekmeye

başlamıştır. Yapılan araştırmalar, astaksantin kardiyovasküler hastalıklar, osteoartrit ve nörolojik hastalıklar gibi çeşitli hastalıklara karşı koruyucu etkiler gösterebileceğini öne sürmektedir (Du vd., 2024; Laslett vd., 2024; Tou vd., 2008).

Yayımlanan bir derleme çalışması, astaksantin katarakt, diyabet, kalp hastalıkları, sinir hücrelerindeki dejenerasyon ve bazı kanser türlerine karşı potansiyel koruyucu etkileri olabileceğini ortaya koymuştur. Ancak, bu bulguların büyük çoğunluğu in vitro veya in vivo hayvan çalışmalarından elde edilmiştir (Hussein vd., 2006).

İnsanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, genç yetişkin erkeklere 14 gün boyunca herhangi bir diyet değişikliği yapılmadan bir içeceklerle birlikte günlük olarak astaksantin takviyesi verildiğinde düşük yoğunluklu protein (LDL) oksidasyonuna karşı koruma sağladığı gözlenmiştir ve astaksantin umut verici faydalarına rağmen, özellikle krill yağı kaynaklı astaksantin sağlık üzerindeki etkilerini değerlendirebilmek için daha kapsamlı klinik çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtmiştir (Miki vd., 1998).

En önemli antioksidanlardan biri olan E vitamini, hücre zarını lipid peroksidasyonuna karşı korumaktadır. Krill yağı, 100 g tüketimleri göz önünde bulundurulduğunda hem karides hem de balıktan çok daha fazla E vitamini içermekte ve dolayısıyla E vitamini için önerilen günlük alım miktarını da karşılamaktadır (Suzuki ve Shibata, 1990). Bu durum, krill yağının stabilitesinin yüksek olmasının yüksek miktarda E vitamini içermesine bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, krill yağının oksidasyona karşı korunmasında özellikle astaksantin olmak üzere diğer bileşenlerin de önemli rolleri vardır. Venkatraman ve ark., %10 krill yağı içeren diyetle beslenen farelerin, %10 mısır yağı içeren diyetle beslenen farelere kıyasla daha yüksek karaciğer endojen antioksidan enzim (katalaz, glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz) seviyelerine sahip olduğunu ve daha düşük peroksit ile tiobarbitürik asit değerleri gösterdiğini bildirmiştir (Venkatraman vd., 1994). Yüksek E vitamini içeriği ve diğer antioksidan bileşenlerin varlığı, krill yağının oksidatif hasara karşı koruyucu etkiler sunabileceğini göstermektedir.

Krill yağı bileşiminde büyük oranda fosfolipitlerden (yaklaşık %40) fosfatidilkolin ile EPA ve DHA (yaklaşık %30), astaksantin, A vitamini, E vitamini, kolin, gliserofosfat ve

farklı diğerk yağ asitleri ve 6,8-di-C-glukozil luteolin benzeri bir flavonoid türevi bulunmaktadır (“Krill Oil. Monograph.”, 2010).

2.2.1. Krill Yağının Etki Mekanizması

Yapılan hayvan ve insan çalışmaları incelendiğinde, fosfolipitlere bağılı UZ-ÇDYA’nın emiliminin, fosfolipit içermeyen balık yağları ile karşılaştırıldığında daha fazla olduğı belirtilmektedir (Wijendran vd., 2002). Bir primat çalışmasında, beyinde fosfolipitlere bağılı yağ asitlerinin, trigliseritlere bağılı olanlara kıyasla iki kat daha fazla biriktiğı gösterilmiştir. Bir başka hayvan çalışması, fosfolipitlere bağılı UZ-ÇDYA’nın beyin DHA seviyelerini balık yağına kıyasla daha fazla artırdığını saptamıştır (Goustard-Langelier vd., 1999).

Aşırı kilolu ve obez hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, günlük 216 mg EPA ve 90 mg DHA içeren krill yağı takviyesinin, 212 mg EPA ve 178 mg DHA içeren balık yağına kıyasla daha belirgin yağ asidi artışları sağladığı gösterilmiştir. Dört haftalık çalışmanın sonunda, krill yağı grubunda ortalama plazma EPA seviyelerinin 377 µmol/L iken, balık yağı grubunda 293 µmol/L olduğı belirlenmiştir. Krill yağı takviyesindeki DHA miktarı balık yağının içerdığı miktarın yarısı kadar olmasına rağmen, plazma DHA seviyesi her iki grupta da benzer bulunmuştur (krill yağı grubunda 476 µmol/L, balık yağı grubunda ise 478 µmol/L) (Maki vd., 2009).

Krill yağının sağlık yararları, yüksek EPA ve DHA içeriğine bağlanmaktadır. Çeşitli çalışmalar, omega-3 yağ asitleri alımı ile ilişkili olarak antitrombotik, antiaritmik, antiaterosklerotik ve anti-inflamatuvar mekanizmalar tanımlamıştır (Breslow, 2006; Calzolari vd., 2009; J. P.-C. Chang vd., 2009). Aynı zamanda fosfotidilkolinin, homosistein seviyelerini iyileştirme, karaciğer bozuklukları ve solunum problemlerini azaltma konusunda etkili olduğı belirtilmektedir (Kidd, 2002). Astaksantin ise, antioksidan özellikleri nedeniyle diğerk bileşenlerden bağımsız olarak olumlu etkileri olabileceğı bildirilmektedir. Oksijen radikali emilim kapasitesi (ORAC) değerkleri karşılaştırıldığında, astaksantin Koenzim Q10 (CoQ10)'den 34 kat, balık yağından ise 48 kat daha etkili olduğı bulunmuştur (Naguib, 2000). Ancak krill yağının fosfotidilkolin

ve astaksantin bileşiminin ek bir fayda sağlayıp sağlamadığına dair daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğu da belirtilmektedir.

2.2.2. Krill Yağı ve İnflamasyon

İnflamasyon, bağışıklık sisteminin doku hasarı veya patojenlere karşı verdiği doğal bir yanıttır; ancak kronikleştiğinde birçok hastalığın patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır. Son yıllarda, inflamasyonu besin yoluyla düzenleme üzerine yapılan çalışmalar artmış ve özellikle n-3 yağ asitlerinin anti-inflamatuar etkileri dikkat çekmeye başlamıştır. Bu bağlamda, krill yağı içerdiği EPA ve DHA gibi n-3 ÇDYA'nın yanı sıra, doğal antioksidan olan astaksantin sayesinde yüksek anti-inflamatuar potansiyeli ve biyoyararlanım yüksekliği ile öne çıkmaktadır (Massrieh, 2008; Maki vd., 2009).

Omega-3 yağ asitleri, inflammatuar süreçleri çeşitli mekanizmalarla baskılayabilmekte ve hücre zarındaki araşidonik asidin yerine geçerek daha az pro-inflamatuar eikosanoidlerin oluşumuna yol açmaktadır. Yapılan bir araştırmada, krill yağının inflamasyon belirteçlerinden C-reaktif protein (CRP) düzeylerini azaltabildiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, yalnızca CRP değil, aynı zamanda IL-6, TNF- α ve IL-1 β gibi pro-inflamatuar sitokinler ile ilişkili sinyal yollarını da modüle edebileceği bildirilmektedir (Nasir & Rahimi, 2024). Böylelikle IL-6, TNF- α ve IL-1 β üretimini azaltırken, anti-inflamatuar yanıtı destekleyen IL-10 gibi sitokinlerin düzeyini artırabilmektedir. Bu etkiler, büyük ölçüde NF- κ B gibi inflamasyonla ilişkili sinyal yollarının baskılanmasıyla gerçekleşmektedir. Bu çok yönlü biyolojik etkileri sayesinde n-3 yağ asitleri, inflammatuar hastalıkların yönetiminde potansiyel bir destekleyici ajan olarak düşünülmektedir (Göral vd., 2006.; Zhou vd., 2021).

Çift-kör, plasebo kontrollü, rastgele seçilmiş ve prospektif bir çalışma, günlük 300 mg krill yağının CRP seviyeleri ve artrit için fonksiyonel test skorları üzerindeki etkisini incelemiştir. İlk yedi gün sonunda krill yağı desteği verilen deney grubunda CRP seviyeleri %19,3 azalırken, plasebo grubunda %15,7 oranında artış gözlenmiştir. Krill yağı kullanan grupta 14. ve 30. günlerde CRP seviyelerindeki azalma sırasıyla %29,7 ve %30,9'a ulaşırken, plasebo grubunda 14. gün itibarıyla %32,1'lik bir artış kaydedilmiş, 30. güne gelindiğinde ise bu oran %25,1'e gerilemiştir ($p<0,001$). Ayrıca, Batı Ontario ve

McMaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi (WOMAC)'ne göre yapılan değerlendirmelerde, krill yağı kullanımının plasebo grubuna kıyasla inflamasyonu azaltmak kaydıyla, ağrı seviyelerini anlamlı ölçüde düşürdüğü, eklem sertliğini azalttığı ve fonksiyonel bozuklukları iyileştirdiği görülmüştür (Deutsch, 2007).

2.2.3. Krill Yağının Önerilen Alım Dozu ve Toksisitesi

Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) verilerine göre kalbin normal olarak işlevini sürdürebilmesi için 250 mg/gün EPA ve DHA, kan lipid seviyelerinin normal seyretmesi için 2 g/gün DHA veya 2 g/gün DHA ve EPA, normal kan basıncı seviyelerinin devamlılığının sağlanması için de 3 g/gün DHA ve EPA alınması önerilmektedir (Robertson vd., 2014). Daha önce yapılan randomize çift kör bir çalışmada deneklerin, her biri 1,3 g/gün doz olacak şekilde, sırasıyla balık yağında bulunan n-3 yağ asitlerini, balık yağında bulunan trigliseritleri ve krill yağını 4 hafta boyunca kullanmış ve çalışma sonunda krill yağının plazmadaki seviyesinin diğerlerine göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (Ulven vd., 2011).

Robertson ve ark. tarafından diyet enerjisinin sabit tutulduğu ve müdahale gruplarına farklı oranlarda (diyet enerjisinin %1,7, %3,3 ve %5'i) 13 hafta süreyle krill yağı desteği, kontrol grubuna ise enerjinin %8'i kadar soya yağının verildiği bir hayvan çalışmasında, krill yağının genotoksik ve subkronik etkileri değerlendirilmiştir. Çalışmaya göre enerjinin %5'ine kadar oranlarda krill yağı alımının herhangi bir toksisiteye neden olmadığı belirtilmiştir (Robertson vd., 2014).

Krill yağının insan metabolizmasındaki toksik etkisi henüz bilinmemektedir. Ancak FDA 3 g/gün'den fazla omega-3 yağ asidi almanın diyare, gaz, şişkinlik gibi gastrointestinal problemlere ve kanamaya neden olabileceğini belirtmektedir (Adıgüzel vd., 2015; Cunningham, 2012). Günlük toplam 3 g krill yağı kullanımı güvenli kabul edilmekte olup, bu miktar 500 mg ile 2000 mg arası EPA/DHA içermektedir (McMahon, 2022). Terapötik olarak 1-3 g/gün krill yağı alımı ile besin desteği olarak 500 mg/gün krill yağı kullanımı tavsiye edilmektedir ("Krill Oil. Monograph.", 2010).

2.3. Ülseratif Kolitte Krill Yağının Terapötik ve Protektif Etkileri

Son yıllarda inflamatuvar bağırsak hastalıklarının tedavisinde tamamlayıcı ve alternatif yaklaşımlar ilgi görmektedir. Bu kapsamda, doğal kaynaklı anti-inflamatuvar ajanlardan biri olan krill yağı, içerdiği biyoaktif bileşenler sayesinde kolit üzerindeki potansiyel terapötik etkileriyle dikkat çekmektedir. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar, ÇDYA'nın, özellikle de n-3 serisinden olanların diyetel alımının, ÜK gibi inflamatuvar bağırsak hastalıklarının gelişiminde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Özellikle DHA gibi n-3 ÇDYA'nın tüketiminin, inflamasyon süreçlerini baskılayarak hastalık gelişimine karşı koruyucu etkiler sağlayabileceği öne sürülmektedir (John vd., 2010; Turner vd., 2011).

Ananthakrishnan ve ark. gerçekleştirdiği bir çalışmada, balık tüketiminin bir diğer inflamatuvar bağırsak hastalığı olan Crohn hastalığı riskini azaltabileceğini bildirmiştir (Ananthakrishnan vd., 2012). Benzer şekilde, bu alandaki birçok çalışmanın bulguları, n-3 ÇDYA'nın deneysel inflamatuvar bağırsak hastalıkları modellerinde belirgin anti-inflamatuvar etkiler gösterdiğini ortaya koymaktadır (Camuesco vd., 2005, 2006; Charpentier vd., 2018; Mbodji vd., 2012). Ancak araştırmalarda gözlenen olumlu etkilerin klinik çalışmalarda tutarlılık göstermemesi, n-3 yağ asitlerinin tedavi edici potansiyelinin karmaşıklığına ve bireyler arası farklılıklara işaret etmektedir. Bu durum, n-3 ÇDYA'nın klinik etkinliğini daha net ortaya koyacak yeni çalışmalara duyulan gereksinimi vurgulamaktadır (Mbodji vd., 2012).

Ülseratif kolitte inflamasyon, kolon mukozasında nötrofillerin belirgin bir şekilde akın etmesi ve birikmesiyle karakterizedir. Lökotrien B₄'ün bu birikimi tetikleyen veya sürdüren önemli bir etken olabileceğine dair giderek artan kanıtlar vardır. Potent bir kemotaktik faktör olan LTB₄, inflamasyonlu kolon mukozasında yüksek düzeylerde bulunmaktadır. Bu nedenle, LTB₄ üretimini azaltan tedavilerin ÜK'de faydalı olabileceği düşünülmektedir. Eikosapentaenoik asit ve DHA'nın, alımı ile birlikte hücre zarlarında EPA düzeyleri ve EPA türevli daha az kemotaktik güce sahip olan lipo-oksijenaz ürünleri (örneğin lökotrien B₅'in (LTB₅)) artmaktadır (Hawthorne vd., 1992).

Hawthorne ve ark. yaptığı randomize kontrollü çift kör bir çalışmada n-3 yağ asitleri alımının, ÜK hastalarında LTB₅ üretimini başlattığını; bu üretimin takviye kullanımının 6. ayında en yüksek seviyeye ulaştığını belirtmiştir. Bu etki, tedavi süresince devam etmiş, tedavi kesildikten 2 ay sonra ise kaybolmuştur. Omega-3 alımı, tedaviden sonraki 2. aydan itibaren LTB₄ sentezini anlamlı düzeyde baskılamıştır ve bu baskılama 6. ve 12. aylarda da devam etmiştir. Tedavi bırakıldıktan 2 ay sonra bile baskılama etkisinin devam ettiği ve sentez düzeyinin başlangıca göre hâlâ anlamlı derecede düşük kaldığı saptanmıştır (Hawthorne vd., 1992).

Hayvan modeli kullanılarak yapılan bazı çalışmalarda krill yağı tedavisinin bağırsak bariyeri bütünlüğünü koruduğu ve bağırsak inflamasyonunun neden olduğu morfolojik hasarı azalttığı gösterilmiştir. 28 günlük krill yağı tedavisi ve 9 günlük krill yağı lipozom tedavisi uygulanan iki farklı çalışmada, DSS ile indüklenen bağırsak duvarı nekrozu, kript yapısında bozulma, kript kaybı, submukozal ödem ve inflamasyon hücrelerinin infiltrasyonu gibi morfolojik hasarların iyileştiği gözlenmiştir (Kim vd., 2019; Zhou vd., 2021). Liu ve ark. yaptığı çalışmada, *T. suis* ile enfekte edilen domuzlarda krill yağı takviyesinin goblet hücresi kaybını azalttığını saptamışlardır (Liu vd., 2020). Kolitin DSS ile indüklendiği çalışmalarda Klaudin-1 (Claudin-1), Okludin (Occludin) ve Zonula Okludens-1 (Zonula Occludens-1) dahil olmak üzere sıkı bağlantı proteinleri ve Müsin 6 (Mucin 6) mRNA (haberci ribonükleik asit) ekspresyon seviyelerinin krill yağı takviyesi alımı sonrası arttığı gösterilmiştir (Liu vd., 2024; Zhou vd., 2021).

Astaksantinle zenginleştirilmiş diyetlerin inflamatuvar bağırsak hastalığı semptomlarını azaltmakta etkili olduğu belirtilmektedir. Astaksantin hem koruyucu hem de teröpatik etkilerini araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada DSS ile kolit indüklenmiş olup farklı dozlarda uygulanan astaksantin takviyesinin hastalık aktivite indeksi (DAI) ve kolon ağırlığı/uzunluğu oranını azalttığı, bağırsak inflamasyonu nedeniyle bozulan mukozal bütünlüğü yeniden sağladığı görülmüştür (Yasui vd., 2011). Krill yağı bileşiminde bulunan astaksantin hem yüksek antioksidan kapasitesi hem de polar yapısı sayesinde bağırsak epitel bütünlüğünün korunmasına yardımcı olmaktadır. Bu yönüyle, astaksantin takviyelerinin inflamatuvar bağırsak hastalığı modellerinde gösterdiği faydalı etkilerin, krill yağı tüketimiyle de elde edilebileceği öngörülmektedir.

2.4. İndüklenebilir Kolit Modelleri

Deneysel araştırmalarda sıklıkla indüklenebilir kolit modelleri kullanılmaktadır. Lavman uygulaması, gastrik gavaj yolu veya içme suyuna eklenen kimyasallarla kolit oluşumu tetiklenmektedir. Ülseratif koliti indüklemek için genellikle DSS, TNBS (2,4,6-trinitrobenzensülfonik asit), asetik asit, oksalozon, dinitro kloro benzen, karregenana gibi maddeler kullanılmaktadır. Kolit indükleyici ajan olarak DSS, diğer yöntemlere göre erişiminin daha kolay, maliyetin daha az, tekrarlanabilir ve uygulama açısından sağladığı kolaylık nedenleriyle deneysel araştırmalarda daha sık kullanılmaktadır (Randhawa vd., 2014).

Bu çalışmada da ÜK'yi indüklemek için sülfatlanmış bir polisakkarit olan DSS kullanılmıştır. Kemirgenlerin içme suyuna eklendiğinde, DSS insanlarda görülen ÜK'ye benzer bir kolit tablosunun oluşumunu sağlamaktadır (Gaudio vd., 1999). Dekstran sülfat sodyum, epitel bariyeri doğrudan bozarak bağışıklık sisteminin lümendeki antijenlere maruziyetini artırmakta ve böylece hızlı bir inflamatuvar yanıt oluşturmaktadır. Bu yöntem, uygulama kolaylığı, doz-bağımlı inflamasyon oluşturabilmesi ve klinik, histolojik ve moleküler açıdan insan ÜK'sine benzer özellikler göstermesi nedeniyle sıkça çalışmalarda tercih edilen bir yöntemdir. Ayrıca, TNF- α , IL-6 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin artışı, epitel hasar ve mukozal ülserasyon gibi yanıtlar bu modelde belirgin şekilde gözlemlenmektedir. Dekstran sülfat sodyum ile oluşturulan kolit modeli, diğer kimyasal ajanlara kıyasla daha kısa sürede kolit gelişimi sağlaması, yüksek tekrarlanabilirlik sunması ve akut ya da kronik kolit protokollerine uyarlanabilir olması gibi avantajlara sahiptir (Chassaing vd., 2014; Perse & Cerar, 2012). Bu özelliklerinden dolayı mevcut çalışmada DSS ile indüklenen kolit modeli tercih edilmiştir.

2.5. Apoptoz

Apoptoz, gelişmiş organizmalarda artık gereksinimi olmayan ve fonksiyonları bozulmuş hücrelerin, etrafındaki başka hücrelere zarar vermeden programlı bir şekilde öldürülmesidir. Bu süreç hücresel yaralanma ve inflamasyon olmadan ayrıca enerji kullanılmadan gerçekleşmektedir (Guimarães ve Linden, 2004; Cohen, 1998). Embriyonik dönemden itibaren başlayan ve yaşlanmaya kadar devam eden gelişim

sürecinde, apoptoz vücuttaki homeostazisi korumaya yardımcı olmaktadır (Guimarães ve Linden, 2004).

“Apoptoz” terimi, ilk kez 1972 yılında Kerr ve ark. tarafından yayımlanan bir makalede kullanılmış ve bu düzenli ölüm sürecinden geçen hücrelerde gözlenen morfolojik değişiklikler üzerinde durulmuştur. Araştırmacılar, bu süreci doğadaki “yaprakların ağaçtan dökülmesi” anlamına gelen Yunanca "apoptosis" kelimesiyle adlandırarak, hücrelerin doğal ve düzenli bir şekilde ortamdan uzaklaştırılmasını vurgulamak istemişlerdir (Bhat vd., 2025).

2.5.1. Apoptozun Morfolojisi

Apoptoz süreci, belirgin yapısal ve morfolojik değişimlerle karakterize olan, düzenli bir hücre ölüm biçimidir. Süreç, hücrenin ölüm sinyalini almasıyla başlamakta ve üç temel morfolojik evrede ilerlemektedir (Mustafa vd., 2024):

- I. evrede hücre hacminde azalma ve nükleer yoğunlaşma (kondensasyon) gözlenmektedir.
- II. evrede, hücre zarının dışı doğru tomurcuklanmasıyla birlikte sitoplazma ve çekirdek parçalarını içeren membranla çevrili 'apoptotik cisimcikler' oluşmaktadır.
- III. evrede ise bu apoptotik cisimcikler komşu fagositik hücreler tarafından hızlı ve etkin bir şekilde fagosite edilerek ortadan kaldırılmaktadır (Kencebay, 2010).

Birinci evre apoptozun meydana geleceği hücrelerin komşu hücrelerden ayrıldığı evredir ve bu aşamada membran yapısı bozulmaktadır. Sonrasında, çekirdekte endonükleaz enzimlerinin aktivasyonu ile deoksiribo nükleik asit (DNA) iplikleri yaklaşık 180-200 baz çifti uzunluğunda parçalara ayrılmaya başlamakta, kromatin materyali, çekirdek zarına yakın bölgelerde yoğunlaşmakta ve zar boyunca farklı şekil ve boyutlarda birikerek çekirdek porlarının üzerini kapatacak şekilde konumlanmaktadır. Buna bağlı olarak çekirdek zarı bölünüp, parçalanmaktadır. Sitoplazmik proteinlerin yoğunlaşması ve hücre hacminin azalması sonucu, apoptoz sürecindeki hücrelerde belirgin bir büzülme meydana gelmektedir. Bu morfolojik değişimin, plazma membranında yer alan iyon kanalları ve taşıyıcı sistemlerin işlevinin bozulmasına bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. Bu nedenle, apoptotik hücreler sağlıklı hücrelere kıyasla daha küçük boyutlarda

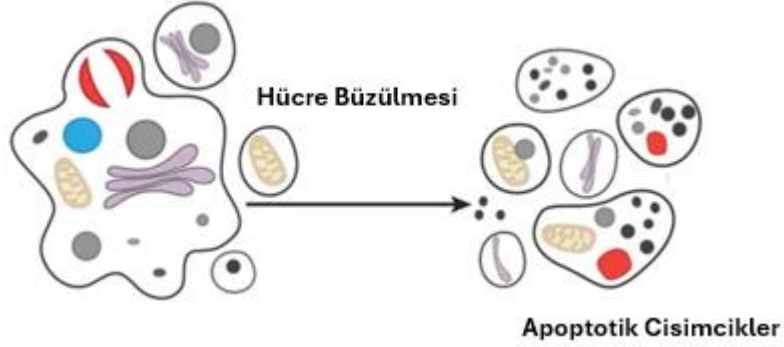
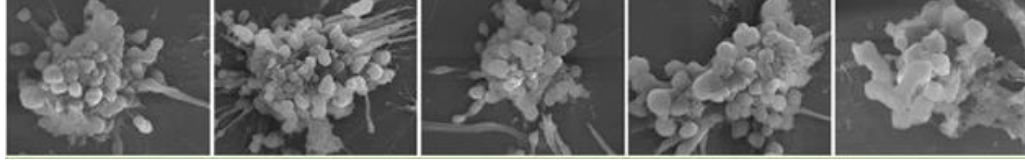
gözlemlenmekte, ilerleyen evrelerde ise hücre zarında düzensiz çıkıntılar ve membranda kıvrımlar oluşmakta ve endoplazmik retikulum genişleyerek hücre zarıyla birleşmekte ve hücre yüzeyinde kratere benzer yapılar ortaya çıkmaktadır. Mitokondriyal yapıda ise belirgin bir değişiklik gözlenmemektedir (Mountz ve Zhou, 2001).

İkinci evrede membran blebbing (hücre zarının dışa doğru tomurcuklanması) artmakta, karyoreksis (çekirdek parçalanması) meydana gelmekte ve hücre apoptotik cisimciklere bölünmektedir. Bu veziküller; yoğun sitoplazma, organeller ve bazen çekirdek parçaları içermekte ve hepsi sağlam bir hücre zarı ile çevrilidir (Bhat vd., 2025).

Apoptozun son evresinde ise oluşan apoptotik cisimciklerin fagositik hücreler tarafından tanınıp, hızla fagositoz yoluyla ortadan kaldırılması süreci gerçekleşmektedir. Bu süreçte hücre zarında dışa taşınan fosfotidilserin gibi sinyal molekülleri, fagositlerin apoptotik hücreleri tanınmasını sağlamaktadır. Hücre içerikleri çevreye sızmadığı ve fagositoz hızlıca gerçekleştiği için inflamatuvar yanıt oluşmamaktadır. Böylece apoptoz, çevre dokulara zarar vermeden sürecini tamamlamaktadır (Elmore, 2007).

Apoptoz, çeşitli fizyolojik ve patolojik uyarılar sonucunda tetiklenebilen bir hücre ölümü mekanizmasıdır. Ancak, her hücrenin aynı uyarana karşı apoptoz yanıtı vermesi beklenmemektedir. Büyüme faktörlerinin yetersizliği, hücresel yaşlanma, viral enfeksiyonlar, antineoplastik ajanlar, iyonize radyasyon, yüksek dozda glukokortikoide maruz kalmak, Fas (APO-1) ve tümör nekroz faktörü reseptörü 1 (TNFR-1) gibi ölüm reseptörlerinin aktivasyonu, sitotoksik T lenfositlerin etkisi, DNA hasarı sonucu tümör baskılayıcı gen tümör protein 53 (p53)'ün aktive olması, hücre içi kalsiyum düzeylerindeki artış ve oksidatif stres apoptozu indükleyebilen başlıca faktörler arasında yer almaktadır (Elmore, 2007). Apoptozdaki hücre morfolojik değişimler Şekil 2.1'de gösterilmiştir.

Apoptozun bu kontrollü ve düzenli yapısı, patolojik bir süreç olan nekrozdan belirgin şekilde ayrılmaktadır; bu nedenle her iki hücre ölümü biçiminin ayırt edici özelliklerinin karşılaştırılması önem arz etmektedir.



Şekil 2.1. Apoptozdaki hücresel morfolojik değişimler (Ban vd., 2024; Lowell, t.y.)

2.5.2. Apoptoz ve Nekroz Farkı

Apoptoz ve nekroz, hücre ölüm süreçleri olmalarına rağmen birçok yönden farklılık göstermektedir. Nekroz, hücrelerin enfeksiyon, toksik maddeler, travma ya da iskemi gibi dışsal etkenlerle ani ve geri dönüşümsüz şekilde hasar görmesi sonucu gerçekleşen kontrolsüz bir hücre ölümüdür. Bu süreçte hücre zarının bütünlüğü bozulmakta, hücre içeriği dış ortama sızmakta ve inflamatuvar bir yanıt oluşmaktadır. Daha sonraki süreçte hücre şişmekte, patlamakta ve DNA yapısı rastgele bir şekilde parçalanmaktadır. Nekroz enerji gerektirmeyen ve genetik olarak düzenlenmeyen bir olaydır. Buna karşılık apoptoz, yaşlanma, DNA hasarı veya gelişimsel sinyaller gibi içsel ve dışsal faktörlerle tetiklenen, hücrenin düzenli ve programlı bir şekilde ölmesini sağlayan fizyolojik bir süreçtir. Apoptoz sırasında hücreler küçülmekte ve zar bütünlükleri korunurken içerikleri fagositik hücreler tarafından temizlendiği için inflamasyon meydana gelmemektedir. Bu süreç ATP'ye bağımlıdır ve kaspazlar tarafından düzenlenmektedir. Apoptozda DNA'nın kontrollü bir şekilde parçalanmasını ced-3 ve ced-4 (apoptozu başlatır) ile ced-9 (süreci baskılar) gibi genetik düzeyde yöneten birçok gen tanımlanmıştır. İnsanlarda ise Bcl-2 gen ailesi bu mekanizmada benzer işlevler üstlenmektedir. Sonuç olarak, nekroz kontrolsüz, inflamasyon oluşturan ve genetik olarak yönetilmeyen bir hücre ölüm

biçimiyken; apoptoz kontrollü, enerjiye bağlı ve genetik olarak programlanmış bir süreçtir (Sandle, 2018). Apoptoz ve nekroz arasındaki temel farklar Tablo 2.1’de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Apoptoz ve nekroz arasındaki temel farklılıkların karşılaştırılması (Coşkun & Özgür, 2011)

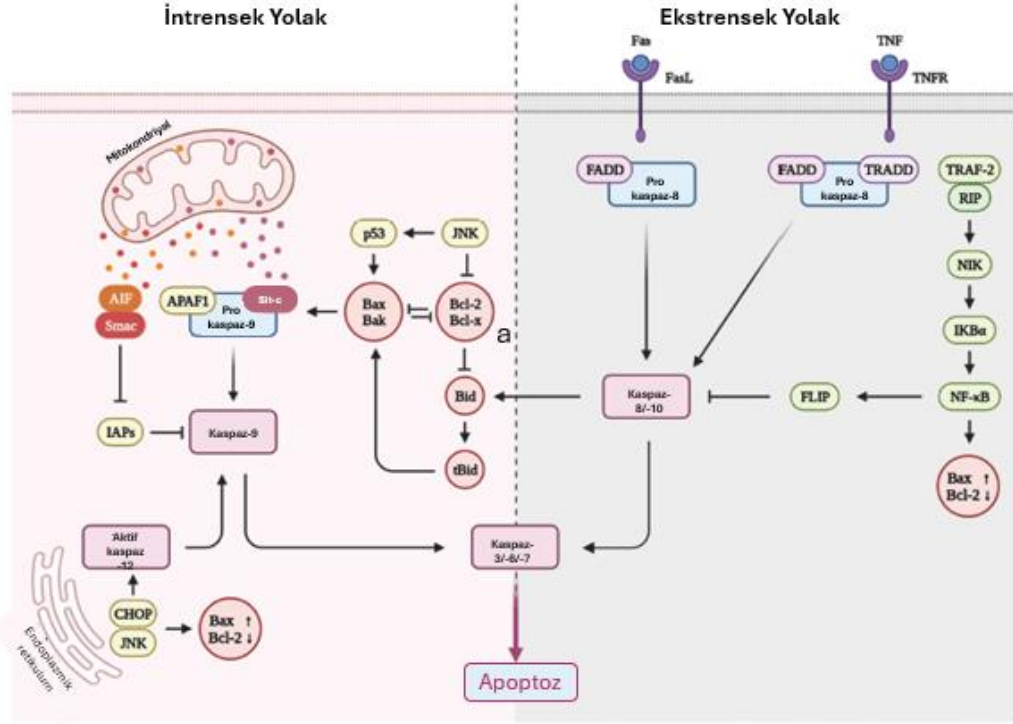
Özellik	Apoptoz	Nekroz
Tanım	Programlanmış ve düzenlenmiş hücre ölümü gerçekleşir.	Patolojik, kontrolsüz hücre ölümü gerçekleşir.
Mekanizma	Enerji gerektirir; hücrel sinyallerle aktive edilir.	Genellikle ani ve travmatik hasarlardan kaynaklanır.
ATP gereksinimi	Yüksektir (aktif süreçtir).	Gerektirmez (pasif süreçtir).
Hücre morfolojisi	Hücre küçülür, kromatin yoğunlaşır, membran yapısı korunur.	Hücre şişer, membran bütünlüğü bozulur, lizis gerçekleşir.
DNA parçalanması	Düzenli, “merdiven” şeklinde parçalanır.	Rastgele, düzensiz parçalanır.
Hücre zarı durumu	Hücre zarı bütünlüğü korunur, yüzeye fosfatidilserin çıkar.	Hücre zarı bozulur, içerik dışarı sızar.
İnflamasyon	Genellikle oluşmaz.	Şiddetli inflamatuvar yanıt oluşur.
Fizyolojik/Patolojik rol	Gelişim, doku homeostazi, immün yanıt düzenlemesi süreçlerinde görevlidir.	Enfeksiyon, travma, toksisite gibi patolojik durumlarda gerçekleşir.
Mitozla ilişkisi	Hücre döngüsüyle entegre olabilir.	Hücre döngüsünden bağımsızdır.
Moleküler belirteçler	Kaspazlar (özellikle kaspaz-3, -8, -9), Bcl-2 ailesi	LDH salınımı, membran permeabilitesi, HMGB1 salınımı
Mikroskopik görünüm	Hücre parçacıkları (apoptotik cisimcikler) oluşur.	Hücre membranı parçalanır, organeller dağılır.

LDH: Laktat Dehidrogenaz, HMGB1: Yüksek Motilite Grubu Protein 1 (High Mobility Group Box 1)

2.5.3. Apoptoz Yolağı

Apoptoz, intrinsek (mitokondriyal) ve ekstrinsek (ölüm reseptör aracılı) olmak üzere temel olarak iki ana yolak tarafından düzenlenmektedir.

Bu iki yolak başlangıç noktaları açısından farklılık gösterse de hücrenin kontrollü, düzenli ve inflamasyona neden olmadan ortadan kaldırılması süreci içinde birbirleriyle yoğun biçimde etkileşim halindedir ve bu sayede hasar görmüş ya da artık gereksiz hâle gelmiş hücrelerin organizmaya zarar vermeden elimine edilmesi sağlanmaktadır (Bhat vd., 2025).



Şekil 2.2.: Apoptozun intrinsek ve ekstrinsek yolları (Wan vd., 2022). AIF: Apoptozu tetikleyen faktör, APAF1: Apoptotik proteaz aktive edici faktör-1, Bak: Bcl-2 antagonisti, Bcl-xL: B hücreli lenfoma-xL, Bid: BH3 etkileşimli ölüm uyarıcı protein, CHOP: ER stresine yanıt veren transkripsiyon faktörü, FADD: Aktifleşen Fas reseptörü, Fas: Hücre yüzeyindeki ölüm reseptörü, FasL: Fas ligandı, FLIP: FLICE benzeri inhibitör protein, IAPs: Apoptoz inhibitör proteinleri, IKBα: NF-κB alfa inhibitörü, JNK: Jun N-terminal kinazlar, NIK: NF-κB'yi indükleyen kinaz, RIP: Reseptörle etkileşen protein, Sit-c: Sitokrom c, Smac: Mitokondriden salınan kaspaz aktivatörü, tBid: Parçalanmış Bid, TRADD: TNFR1 ile ilişkili ölüm alanı proteini, TRAF-2: TNF reseptörüne bağlı faktör-2

Ekstresek ve intrinsek apoptoz yolları, hücresel ölüm sürecinin ortak bir aşamasında, yani infaz (execution) yolağında birleşmektedir. Bu aşama, kaspaz-3'ün aktivasyonu ile başlamakta ve devamında DNA'nın parçalanması, hücre iskeleti ile nükleer proteinlerin degradasyonu, proteinlerin çapraz bağlanması, apoptotik

cisimciklerin oluşumu, fagositik hücre reseptörleriyle etkileşimi sağlayan ligandların ekspresyonu ve en sonunda hücrenin fagositozuyla sonuçlanmaktadır (Igney & Krammer, 2002). Apoptozun intrinsek ve ekstrinsek yolları Şekil 2.2’de gösterilmiştir.

2.5.4 İntrensek (Mitokondriyal) Yolak

İntrensek yolak, hücre içi kaynaklı uyarılarla başlatılan ve reseptör bağımlı olmayan, mitokondriyal kökenli bir apoptoz yoludur. Büyüme faktörleri, sitokinler ve hormonların eksikliği; radyasyon, toksik ajanlar, hipoksi, yüksek ısı, viral enfeksiyonlar ve reaktif oksijen türleri gibi çeşitli hücre içi stres faktörleriyle bu yol aktive edilmektedir (Elmore, 2007). Bu yolda temel rol oynayan protein grubu Bcl-2 ailesidir. Bu protein ailesi, hem pro-apoptotik (Bax ve Bak gibi) hem de anti-apoptotik (Bcl-2 ve Bcl-xl gibi) proteinleri içermektedir. Bu proteinler, mitokondri dış zarının bütünlüğünü kontrol etmekten sorumludur. B hücreli lenfoma 2 ilişkili x proteini (Bax) ve B hücreli lenfoma 2 antagonisti (Bak), apoptoz sinyallerine yanıt olarak mitokondri dış zar geçirgenliğini (MOMP) sağlamaktadır. Bu süreç, Bcl-2 ve Bcl-xl gibi anti-apoptotik proteinler tarafından dengelenerek hücrenin yaşam ya da ölüm kararının verilmesinde bir denge kurulmasını sağlamaktadır. Mitokondri dış zar geçirgenliği süreci başladıktan sonra, mitokondrinin zarlar arası boşluğundan çeşitli apoptojenik proteinler salınmaktadır. Bu proteinler arasında en önemlisi sit-c’dir. Sitokrom-c, mitokondriden sitozole geçerek apoptozom adı verilen büyük bir moleküler kompleksin oluşumuna katılır. Apoptozom; sit-c, APAF-1 ve prekaspaz-9’dan oluşmaktadır. Apoptozom, APAF-1’in oligomerizasyonu ile kaspaz-9’un aktifleşmesini sağlamaktadır. Aktif hâle gelen kaspaz-9, ardından kaspaz-3 gibi efektör kaspazları aktive etmektedir. Bu süreç, hücrenin bileşenlerinin düzenli bir şekilde parçalanmasıyla sonuçlanmaktadır (Mosadegh vd., 2025).

2.5.5. Ekstresek (Ölüm Reseptör Aracılı) Yolak

Ekstresek apoptoz yolağı, hücre zarında bulunan transmembran reseptörlerin ligandlarıyla etkileşimi sonucu başlatılmakta ve bu reseptörler, tümör nekroz faktörü (TNF) reseptör ailesine ait olan "ölüm reseptörleri" olarak adlandırılmaktadır (Locksley vd., 2001). Tümör nekroz faktörü reseptör ailesi üyeleri; hücre dışında sistinden zengin bağlanma bölgelerine ve yaklaşık 80 amino asitten oluşan, hücre içi sinyal iletiminde

görevli “ölüm domeni” olarak adlandırılan yapısal bölgelere sahiptir. Bu ölüm domeni, apoptoz sinyalinin hücre yüzeyinden sitoplazmaya geçmesini sağlayarak süreci başlatmaktadır. Literatürde en iyi tanımlanmış ligand-reseptör çiftleri arasında FasL/FasR, TNF- α /TNFR1, APO-3L (apoptozu indükleyen ligand-3)/DR-3 (ölüm reseptörü-3) ve APO-2L (Apoptozu İndükleyen Ligand-2)/DR-4 (ölüm reseptörü-4) yer almaktadır (Ashkenazi & Dixit, 1998; Chicheportiche vd., 1997).

Ekstresek apoptoz yolağında gerçekleşen moleküler süreçler, özellikle FasL/FasR ve TNF- α /TNFR1 etkileşim modelleri üzerinden ayrıntılı biçimde tanımlanmaktadır. Bu modellerde, ilgili ligandların reseptörlerine bağlanması, apoptoz sürecinin başlatılmasını sağlayan bazı olayları tetiklemektedir. Fas ligandının FasR’ye bağlanması, FADD adlı adaptör proteinin; TNF- α ’nın TNFR1 reseptörüne bağlanması ise TRADD adlı adaptör proteinin hücre membranının iç yüzeyine bağlanmasına neden olmaktadır (Hsu vd., 1995). Bu adaptör proteinlerin bağlanmasının ardından, ölüm efektör domenlerinin dimerizasyonu gerçekleşmekte ve prokaspaz-8 ile etkileşime girilerek, prokaspaz-8’in oto-katalitik aktivasyonu sağlanmaktadır. Bu süreç, ölüm başlatıcı sinyal kompleksi (Death-Inducing Signaling Complex; DISC) adı verilen yapının oluşumuna neden olmaktadır (Kischkel vd., 1995).

2.5.6. İnfaz Yolağı

Ekstresek ve intrinsek yolaklar, apoptoz sürecinin son aşaması olarak kabul edilen infaz fazında birleşirler. Bu faz, efektör kaspazlar olarak bilinen kaspaz-3, kaspaz-6 ve kaspaz-7’nin aktivasyonu ile başlamaktadır. Efektör kaspazlar, proteazları aktif hale getirerek nükleer ve sitoplazmik hücre iskelet proteinlerini parçalamakta ve böylece apoptoza ait morfolojik ve biyokimyasal değişikliklere yol açmaktadır (Kencebay, 2010). Kaspaz-3, bu süreçte en önemli efektör kaspazlardan biri olup, başlatıcı kaspazlar (kaspaz-8, kaspaz-9, kaspaz-10) tarafından aktive edilerek proteolitik bir kaskadın başlamasına neden olmaktadır. Kaspaz-3’ün aktivasyonu, kaspazla aktive edilen DNAaz inhibitörü (ICAD, Inhibitor of Caspase-Activated DNase) ile birleşerek endonükleaz kaspazla aktifleşen DNAaz (CAD)’ı inhibitöründen ayırarak CAD’ı aktive etmektedir. Aktivasyon sonrasında CAD, çekirdek içindeki kromozomal DNA’yı parçalamakta ve kromatin yoğunlaşmasına

yol açmaktadır (Sakahira vd., 1998). Aynı zamanda, hücre iskeletini yeniden düzenleyerek apoptotik cisimciklerin oluşumunu tetiklemektedir (Elmore, 2007).

Apoptotik hücrelerin fagositoz yoluyla temizlenmesi, apoptoz sürecinin son aşamasını oluşturmaktadır. Bu aşamada, fosfolipidlerin membranın iç yüzeyinden dış yüzeyine çıkarak, diğer hücrelerin apoptotik hücreleri fagositoz yapmaları için uyarılmasına neden olmaktadır. Ayrıca, bu mekanizma apoptotik hücrelerin erken ve etkili bir şekilde ortadan kaldırılmasını sağlamaktadır (Elmore, 2007).

2.5.7. Apoptozda Görev Alan Aracılar

B Hücreli Lenfoma 2 (Bcl-2) Protein Ailesi

Mitokondriyal yolda işlev gören ve apoptozda kritik bir rol oynayan moleküller arasında yer alan Bcl-2 ailesi, hücre ölümü düzenlemede önemlidir. Bu aile üyeleri, mitokondriyal fonksiyonun düzenlenmesiyle apoptozun düzenlenmesine katkı sağlamaktadır (Gastman, 2001). B hücreli lenfoma 2 ailesi, apoptozu tetikleyen pro-apoptotik üyeler (Bax, Bad, Bid, Bcl-Xs) ile apoptozu engelleyen anti-apoptotik üyeler (Bcl-2, Bcl-xl) olmak üzere birbirine zıt ekiler gösteren iki ana gruptan oluşmaktadır. Hücrenin hayatta kalması, bu pro-apoptotik ve anti-apoptotik moleküllerin arasındaki oranlara bağlıdır. Dolayısıyla, bu oranlardaki artış veya azalma, apoptozun aktivasyonu veya inhibisyonuna yol açmaktadır (Kencebay, 2010).

Pro-apoptotik Bcl-2 ailesi üyeleri, normalde sitozolde bulunurken, apoptotik bir uyarı aldıklarında mitokondri membranına yerleşmektedirler. Bu bağlanma, membranda por oluşmasına neden olarak selektif iyon permeabilitesinin kaybolmasına yol açmaktadır. Bu durum, sit-c ve AIF mitokondriden sitozole geçmesini sağlamasıyla birlikte apoptozu başlatmaktadır (Yang & Korsmeyer, 1996).

Anti-apoptotik Bcl-2 gen ailesi üyelerinden olan Bcl-2 ve Bcl-xl, bir adaptör protein olarak görev yaparak, birçok proteinin sitozolden intraselüler membranlara dağılımını düzenlemektedir. Bu proteinler, kaspazların aktivasyonuna yardımcı olan sit-c ve AIF'in mitokondriden salınmasını engelleyerek apoptozun inhibisyonunu sağlamaktadır (Yang & Korsmeyer, 1996).

B Hücreli Lenfoma 2 ilişkili X Proteinini (Bax)/B hücreli lenfoma 2 antagonisti (Bak)

B hücreli lenfoma 2 protein ailesi üyeleri işlevsel olarak farklı olsalar da Bax ve Bak proteinleri benzer üç boyutlu yapısal özellikler göstermektedir. Her iki protein de ortasında hidrofobik özellikte bir saç tokası yapısına sahip olup, bu yapının iki yanında amfipatik alfa-heliks çiftleri yer almaktadır. B hücreli lenfoma 2 ilişkili x proteininin yapay sistemlerde membran destabilizasyonunu mitokondri dış zarı üzerinde gözenekler veya kanallar oluşturarak sağladığı düşünülmektedir. İkincil yapıları dikkate alındığında, Bax ve Bak, alfa-gözenek oluşturan proteinler (alfa-PFP) sınıfına dahil edilmektedir. Alfa-heliks proteinlerin yapılarındaki zayıf zincirler arası hidrojen bağları, oluşturulan gözeneklerin daha esnek ve dinamik olmasına olanak sağlamaktadır. Bax ve Bak'ın oluşturduğu gözenekler, beta-gözenek oluşturan proteinlere göre daha esnek, daha az rijit ve yapısal olarak daha heterojen özellikler göstermektedir. Gözeneklerin boyutu ise, membranda bulunan protein yoğunluğu ve lipid kompozisyonu gibi faktörlere bağlı olarak değişiklik göstermektedir (Ketelut-Carneiro & Fitzgerald, 2022).

Denge durumunda, Bax ve Bak inaktif ve monomerik proteinler olarak bulunurken, Bax ağırlıklı olarak sitozolde, Bak ise mitokondride yer almaktadır (Ketelut-Carneiro & Fitzgerald, 2022).

Hücreler apoptoza girdiğinde, Bax ve Bak mitokondri zarına taşınarak burada birikmeye başlamaktadır. Zar üzerindeki aktivasyonları sırasında globüler yapıları yeniden düzenlenerek N-terminal bölgeleri açılmakta ve Bax transmembran bölge zarı içine yerleşmektedir. Bax/Bak'ın zar üzerindeki etkileşimleri hala tartışmalı olmakla birlikte bunların lipidlerle birleşerek halka benzeri yapılar oluşturduğu düşünülmektedir (Ketelut-Carneiro & Fitzgerald, 2022).

Bcl-2 Homoloji Bölgesi Etkileşimli Ölüm Uyarıcı Protein (Bid)

Bcl-2 homoloji bölgesi (BH3) etkileşimli ölüm uyarıcı protein (BH3 Interacting Domain Death Agoni Protein), Bcl-2 protein ailesine ait, yalnızca BH3 bölgesini içeren pro-apoptotik bir proteindir. Apoptotik sinyallerin iletiminde önemli bir rol oynamaktadır (Wang vd., 1996). Özellikle, ekstremsk apoptoz yolağında etkinlik göstererek ölüm reseptörü sinyallerinin mitokondriyal yolaktaki efektörlere aktarılmasında görev

almaktadır. Apoptozun erken evrelerinde Bid, kaspaz-8 tarafından kesilerek aktif formu, kesilmiş Bid proteini olan tBid'e dönüştürülür (Li vd., 1998). Kesilmiş Bid proteini, mitokondriyal dış zar ile etkileşime girerek Bax ve Bak proteinlerinin aktivasyonunu tetiklemektedir. Bu süreç sonucunda MOMP artmakta, sit-c ile diğer pro-apoptotik faktörler sitoplazmaya salınmaktadır (Korsmeyer vd., 2000; Esposti, 2002).

Bcl-2 homoloji bölgesi etkileşimli ölüm uyarıcı protein, ekstrensek ve intrinsek apoptoz yolları arasında kritik bir bağlantı sağlamaktadır. Ölüm reseptörlerinin aktivasyonu sonucunda kaspaz-8 tarafından kesilerek tBid formuna dönüşen Bid, mitokondriye yönelerek Bax ve Bak'ı aktive etmektedir. Bu etkileşim, mitokondriyal dış zarın geçirgenliğini artırmak suretiyle sit-c salınımına ve apoptotik sürecin ilerlemesine yol açmaktadır (Kaufmann vd., 2012).

Tümör Protein 53 (p53)

Hücrede iç veya dış etkenlerle meydana gelen DNA hasarı, belirli genlerin aktive olmasına yol açmaktadır ve bu genlerden en önemlisi de p53 genidir. Tümör baskılayıcı bir gen olan p53 proteini, nükleusta lokalize olan ve esas işlevi diğer birçok genin transkripsiyonunu kontrol ederek DNA tamirini sağlayan proteinlerin üretimini başlatmaktır (Lowe & Lin, 2000). Tümör protein 53 geninin mutasyonu veya homozigot kaybı, DNA hasarının tamir edilmesini engellemektedir. Normalde inaktif durumda bulunan p53, apoptotik sinyallerle aktif hale gelmekte ve DNA hasarını düzeltmeye yetebilecek seviyedeysse, hücreyi hücre döngüsünün büyüme ve hazırlık evresi olan G1 fazında tutarak DNA replikasyonunun gerçekleştiği S fazına geçişini engellemektedir. Böylece hücreye DNA tamiri için zaman tanımaktadır. Ancak, DNA hasarı onarılamayacak kadar büyükse, hücre siklusundaki engel kaldırılır ve hasar başarılı bir şekilde onarılamaz. Sonuç olarak, p53 geninin Bcl-2 ailesi proteinlerinden Bax'ı aktive etmesiyle mitokondriyal yolak aracılığıyla hücre apoptoza uğrayarak, ölümü gerçekleşmektedir (Lowe & Lin, 2000).

Kaspazlar

Aktif merkezinde sistein bulunması nedeniyle "sistein proteazlar" olarak isimlendirilen enzimler apoptotik hücre ölümü sırasında önemli rol oynamaktadır. Rollerini aspartik

asitten sonra gelen peptit bağı kırarak olup hücrede inaktif proenzim şeklinde sentezlenmektedirler (Alnemri vd., 1996). Kaspazların aktivasyonu sırasında, proenzim formundaki inaktif moleküller, aspartat bağlarının kesilmesiyle alt birimlerden oluşan aktif enzim yapılarına dönüşmektedir. Bu aktif kaspazlar, birbirlerini karşılıklı olarak aktive ederek bir proteolitik kaskad başlatırlar. Apoptoz sürecinde bu enzimlerin, genomik DNA'nın 50–200 kb'lık parçalara ayrılması, hücresel proteinlerin parçalanması ve fosfotidilserin moleküllerinin hücre zarının iç yüzeyinden dış yüzeyine taşınması gibi çeşitli aşamalarda görev aldıkları belirtilmektedir (H. Y. Chang & Yang, 2000).

Kaspazların iki alt bölümden oluşan tüm alt birimlerinin proteolitik kısımları yüksek oranda homoloji göstermekte ve ağırlıkları 20 kDa (p20) ve 10 kDa (p10) olarak değişmektedir. Bazı prokaspazların yapısında, büyük ve küçük alt birimleri birbirine bağlayan yaklaşık 10 aminoasitten oluşan bir bağlantı bölgesi yer almaktadır. Bu bölge, prokaspazın aktif forma dönüşmesi sırasında spesifik proteolitik kesilme noktası olarak görev yapmaktadır (H. Y. Chang & Yang, 2000).

Kaspazlar işlevlerine göre başlatıcı kaspazlar, yürütücü kaspazlar ve inflammatuar kaspazlar olmak üzere üçe ayrılmaktadır.

- **Başlatıcı Kaspazlar:** Başlatıcı kaspazlar grubunda yer alan kaspaz-2, -8, -9 ve -10, hücreye gelen pro-apoptotik sinyalleri algılayarak apoptoz sürecinin başlatılmasında görev alır. Yaklaşık 100 aminoasitten oluşan bu kaspazlar, transmembran ölüm reseptörleri ya da sitotoksik sinyallerle etkileşime girdiklerinde aktifleşmektedirler. Aktivasyonlarının ardından efektör kaspazları tetikleyerek, apoptotik sürecin hücre içerisinde çeşitli yollar aracılığıyla ilerlemesini sağlarlar (Kencebay, 2010).
- **Yürütücü Kaspazlar:** Bu gruba kaspaz-3, kaspaz-6 ve kaspaz-7 dahildir. Bu kaspazlar, çeşitli hücre içi proteinleri parçalayarak, apoptotik hücre morfolojisinin oluşmasına neden olmaktadır Hücre zarının büzülmesi, kromatin yoğunlaşması ve DNA parçalanması gibi apoptoza özgü yapısal değişiklikler bu yürütücü kaspazlar aracılığıyla gerçekleşmektedir (Elmore, 2007; Kencebay, 2010).
- **İnflammatuar Kaspazlar:** Kaspaz-1, -4, -5, -11, -12, -13 ve -14'ten oluşan bu grup, hücre sinyal iletiminde önemli rol oynayan sitokinlerin aktivasyonu için gereklidir.

Bu gruba dahil olan kaspaz-1, IL-1 β dönüştürücü enzim (ICE) olarak da bilinmekte olup, öncül IL-1 β 'nın (pro-IL-1 β) aktif forma dönüşmesini sağlayarak inflamatuvar yanıtın başlatılmasında önemli rol oynamaktadır (Kencebay, 2010).

2.6. Apoptoz ve Ülseratif Kolit

Ülseratif kolit patogenezinin yaygın olarak bilinen sebeplerinden biri ROS'tur. Reaktif oksijen türlerine süperoksit dismutaz (SOD), hidrojen peroksit (H₂O₂) ve hipokloröz asit (HOCl) dahildir. Mukozada şiddetli hücrel infiltrasyon ÜK'de görülen histolojik değişimlerden olmakla birlikte ROS üretiminin, inflamasyonlu kolon hücrelerinde sağlıklı kolon hücrelerine kıyasla daha fazla olduğu görülmektedir. Ayrıca, ÜK hastalarında yapılan histopatolojik incelemelerde bağırsak mukozasında nötrofiller ve makrofajlar tarafından üretilen büyük miktarda süperoksit (O₂⁻) görülmektedir. Oluşan süperoksit genelde hastalığın erken evrelerinde tespit edilse de ÜK şiddetiyle doğrudan ilişkilidir. Reaktif oksijen türleri oluşumunun artması, kolitli hayvanların kolon mukozasında, glutasyon gibi endojen antioksidanların seviyelerinin azalmasına neden olmaktadır. Membran reseptörleri ve transkripsiyon faktörleri ile reaksiyona giren lipid peroksidasyon ürünleri intrinsek yolda sinyal iletimini başlatmaktadır. Reaktif oksijen türlerinin birikmesi, hücre proliferasyonu, farklılaşması ve apoptozu etkileyen NF- κ B ve apoptoz sinyal düzenleyici kinaz 1 (ASK1) gibi bir dizi sinyal yolağını tetikleyen kimyasal bir haberci olarak kabul edilmektedir. Reaktif oksijen türleri, ASK1 adlı proteini güçlü bir şekilde aktive etmekte ve bunun sonucunda JNK gibi bazı özel hücre içi sinyal yolları devreye girmektedir. Bu yollar pro-apoptotik veya anti-apoptotik molekülleri etkileyerek apoptozu tetiklemektedir. Bcl-2 ve p53 gibi apoptozla ilişkili genler, ROS seviyesini mitokondriyal solunum zinciri vasıtasıyla etkilemekte ve bunun sonucunda oksidatif stres artmakta ve olumsuz bir döngü meydana gelmektedir. Güncel bir çalışmada, NF- κ B ve ASK1/JNK/p38 sinyal yollarının aktive olduğu deneysel kolit modelinde gösterilmiştir. Reaktif oksijen türleri, mitokondriyal disfonksiyon ve apoptoz arasında oluşan etkileşim ÜK gelişimini desteklemektedir (Wan vd., 2022).

Günümüzde antioksidan maddeler ve bazı doğal ürünler ÜK tedavisinde önerilmektedir. Yapılan bir çalışmanın verilerine göre *Hericium erinaceus*'un kültüre edilmiş miselyumundan elde edilen EP-1 olarak adlandırılan bir polisakarit mitokondriyal

fonksiyonu iyileştirerek, ROS'un artışını engelleyerek ve apoptozu azaltarak ÜK'i hafifletebilmiştir. Dolayısıyla, ÜK'de yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi için bir moleküler temel sağlayabileceği bildirilmektedir (Wan vd., 2022).

Endoplazmik retikulum (ER) stresi ve apoptozun, ülseratif kolitin gelişiminde önemli rolü vardır. Katlanmamış protein yanıtı adı verilen savunma mekanizması, ER'de stres meydana geldiğinde katlanmamış proteinlerin birikmesiyle birlikte aktive olmaktadır. Bu süreç kısa vadede hücresel dengeyi yeniden kurmaya çalışmakla birlikte uzun süreli ER stresi durumunda apoptozu tetiklemektedir. Ülseratif kolitli hayvanlarda ve DSS ile oluşturulan kolit modellerinde ER stresinin belirgin bir şekilde arttığı bilimsel çalışmalarda da gösterilmiştir (Tak vd., 2024; Guo vd., 2025). Kaspaz-12 ve Bim (Hücre ölümünün Bcl-2 ile etkileşen aracısı) gibi apoptozu tetikleyen proteinlerin yükselmesi ve Bcl-2/Bax oranının azalması ER stresinin varlığını gösteren faktörler arasındadır. Oluşan bu değişiklikler bağırsak mukozasında artan hücre ölümüne ve bağırsak bariyer fonksiyonunun bozulmasına yol açmaktadır. Sonuçta ER stresi nedeniyle artan apoptoz, ÜK gelişimini ve seyrini olumsuz yönde etkileyen bir mekanizma olarak karşımıza çıkmaktadır (Wan vd., 2022).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları

Çalışmada kullanılan 28 adet 12 haftalık, 250-300 g ağırlığındaki erkek Wistar albino cinsi sıçanlar, Akdeniz Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilmiştir. Hayvanlar, deney süresince 12 saat aydınlık/12 saat karanlık döngüsünde, $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ sıcaklıkta ve $\%50 \pm 10$ bağıl nem oranında standart laboratuvar koşullarında tutulmuştur. Hayvanlara deney süresince ad libitum şekilde standart kemirgen yemi ve su verilmiştir. Çalışmanın etik kurul izni Akdeniz Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 1666/2023.12.010 karar numarası ile alınmıştır (Ek 1).

3.2. Deney Grupları

Deney sürecinde hayvanlar her grupta 7 hayvan olacak şekilde 4 gruba ayrılmıştır:

1. Kontrol grubu: İçme suyu verilen grup.
2. DSS Grubu: DSS ile kolit indüklenen grup
3. Krill Yağı Grubu: Krill yağı desteği (500 mg/kg/gün) verilen grup
4. DSS + Krill Yağı Grubu: DSS ile kolit indükledikten sonra krill yağı desteği (500 mg/kg/gün) verilen grup

Krill yağı verilmeyen grupların da benzer uygulama stresine maruz kalmalarını sağlamak amacıyla, deney sürecinin 8-21.günlerinde kontrol ve DSS gruplarına gastrik gavaj yoluyla 500 mg/kg/gün dozunda serum fizyolojik verilmiştir.

3.3. Kolit İndüksiyonu

Deney sürecinde hayvanlarda kolit oluşturmak için DSS (dekstran sülfat sodyum, moleküler ağırlık: ort. 40000 Dalton, marka: TdB Labs.) kullanılmıştır. Hayvanların içme suları otoklavda sterilize edilerek ÜK modeli oluşturmak için her gün taze olarak DSS bu suda çözülerek hazırlanmış ve verilmiştir. Yapılan ön denemelerde kolitin devamlılığı ilk 6 gün $\%5$, 7.gün $\%7$, 8-10 gün arası $\%3$ ve 11-14.gün arası $\%2$ DSS (w/v) verilerek sağlandığı için çalışmada da kolit modeli oluşturulurken bu prosedür kullanılmıştır.

3.4. Krill Yağı Uygulaması

Çalışmada kullanılan saf krill yağı, Rimfrost firmasından (Norveç) sağlanmıştır. Krill yağının 100 gramında 12 g EPA 6,5 g DHA ve toplamda 25 g n-3 yağ asidi bulunmaktadır. Literatürde ÜK'de krill yağının etkinliğini değerlendirmek için yapılan çalışma sayısı sınırlı olsa da çalışmalarda 250-500 mg/kg/gün miktarlarında krill yağı desteği verildiği görülmüştür (Zhou vd., 2021; Huang ve vd., 2022; Liu ve vd., 2024). Bu çalışmada da buradan yola çıkarak, kolit indüklenen hayvanlarda krill yağının terapötik etkisini görebilmek için DSS+krill yağı ile krill yağı gruplarına ait hayvanlara 500 mg/kg/gün dozunda krill yağı 3 haftalık deney sürecinin 8 ile 21. günleri arasında toplam 2 hafta süreyle gastrik gavaj yoluyla (Şekil 3.1) verilmiştir.



Şekil 3.1. Deney hayvanına gastrik gavaj yoluyla krill yağı uygulaması

3.5. Hastalık Aktivite İndeksi ve Vücut Ağırlığı Takibi

Hayvanların vücut ağırlıkları deney süresince günlük olarak takip edilmiştir (Ek 2). Kolitin şiddetini değerlendirmek için dışkı kıvamı, rektal kanama ve genel sağlık durumu

gözlemlenip deneyin 4,7,12,16 ve 21.günlerinde DAI hesaplanarak, skor kaydedilmiştir (Ek 3).

3.6. Örneklerin Toplanması

Çalışmanın 22.gününde tüm hayvanlar, ksilazin (10 mg/kg) ve ketamin (90 mg/kg) ile anestezi altına alınıp, derin anestezi sağlandıktan sonra kalpten tüm kan alınarak hayvanlar feda edilmiştir. Sakrifikasyonun ardından kolon dokusu çıkarılmıştır. Kolon ağırlığı tartılıp (Şekil 3.3), kolon uzunluğu ölçülerek kaydedildikten sonra kolonun distal bölgesinden 2–4 cm'lik kısım biyokimyasal analizlerde kullanılmak üzere ayrılmış ve etiketlenerek çalışılana kadar -80°C'de saklanmıştır.



Şekil 3.2. Anestezi altındaki sıçanın cerrahi işlem öncesi hazırlanması



Şekil 3.3. Çıkarılan kolon dokusunun tartılması

3.7. Biyokimyasal Yöntemler

Feda edilen hayvanlarda inflamasyona bağlı ortaya çıkan apoptozun değerlendirilmesi amacıyla, kolon dokularında kaspaz-3, kaspaz-8, kaspaz-9, Bcl-2 ve Bax, protein düzeyleri analiz edilmiştir. Ayrıca, kolon dokusundaki inflamatuvar yanıtın belirlenmesi

için TNF- α düzeyleri ELISA yöntemiyle tayin edilmiştir (Rat-specific ELISA kits, Reed Biotech, China). Tüm biyokimyasal analizlerden önce, örnekler arası karşılaştırılabilirliği sağlamak ve deneysel verilerin güvenilirliğini artırmak amacıyla her bir kolon dokusundaki toplam protein miktarı belirlenmiştir (Bradford, 1976).

3.7.1. Kaspaz-3, Kaspaz-8, Kaspaz-9, TNF- α , Bax ve Bcl-2 Düzeylerinin Tayini

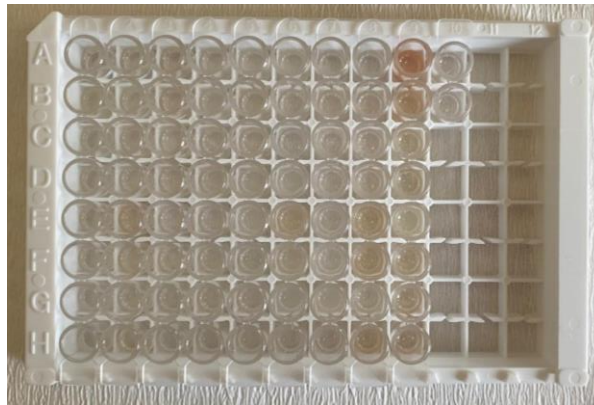
- **Doku Homojenatı Hazırlama:** Kolon dokularının lifli yapısı nedeniyle homojenizatöre dolanma riski göz önünde bulundurularak, dokular homojenizasyon işleminden önce steril bistüri ve makas yardımıyla küçük parçalara ayrılmıştır. Her bir doku örneği tartılmış ve 1 g dokuya karşılık 9 ml olacak şekilde hazırlanmış soğuk PBS (phosphate-buffered saline, pH 7.4) solüsyonuna alınmıştır. Çözeltiye hücresel proteinlerin korunması amacıyla final konsantrasyonu 1–2 mM olacak şekilde ticari proteaz inhibitör kokteyli eklenmiştir.

Ön hazırlığı tamamlanan örnekler, buz üzerinde mekanik homojenizatör kullanılarak homojenize edilmiştir. Homojenizasyonun ardından hücre zarlarının daha etkin parçalanmasını sağlamak amacıyla süspansiyon, ultrasonik homojenizatör ile buz üzerinde sonikasyona tabi tutulmuştur. Bu işlem sonrası, hücre içeriğinin serbestliğini artırmak amacıyla örnekler iki kez donma-çözülme döngüsünden geçirilmiştir.

Elde edilen homojenatlar, 4 °C’de, 5000g kuvvetinde 5 dakika süreyle soğuk santrifüjlemeye tabi tutulmuştur. Bu işlem sonucunda tüp dibinde çöken hücresel kalıntılar ayrıştırılmış, üstte kalan süpernatant toplanarak analizlerde kullanılmak üzere eppendorf tüplere alınarak -80°C’de etiketlenerek saklanmıştır.

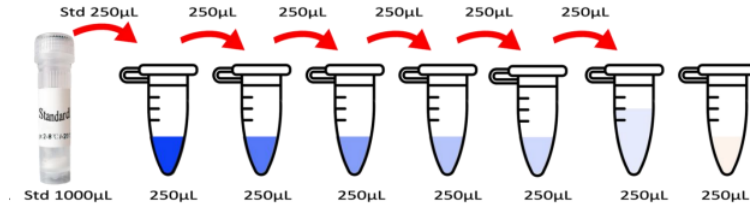
- **Kit Prosedürü:** Apoptoz ve inflamasyon belirteçlerini değerlendirmek amacıyla kullanılan ticari kitlerin içerisinde, hedef molekülü tanımak üzere önceden antikor kaplanmış 96 kuyucuklu (wellplate) bir mikrolaka bulunmaktadır. Çalışma öncesi kit ve tüm reaktifler oda sıcaklığına getirilmiştir. İlk aşamada, her bir kuyucuğa 100 μ l elde edilen süpernatant örneği dikkatlice eklenmiş (Şekil 3.4) ve mikrolaka, 37 °C’de 90 dakika boyunca inkübasyona bırakılmıştır. Bu

inkübasyon sırasında, hedef antijenin plaka yüzeyine bağlanması sağlanmıştır. İnkübasyon süresi sonunda, mikroparka otomatik plate washer (plaka yıkayıcı) kullanılarak üç kez yıkanmıştır. Yıkama sırasında, kit ile birlikte verilen yıkama solüsyonu 1:25 oranında distile su ile seyreltilerek kullanılmıştır. Her yıkama döngüsünde, kuyucuklarda sıvı kalmaması sağlanacak şekilde aspirasyon yapılmıştır. Ardından, her kuyucuğa 100 µl Biotinylated Detection Antibody working solution (Biyotinli Deteksiyon Antikoru çalışma çözeltisi) eklenerek plakanın üzeri kit ile birlikte sağlanan yapışkanlı kapakla kapatılmış ve 37 °C’de 60 dakika inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası üç kez yıkama işlemi tekrarlanmıştır. Sonrasında, her kuyucuğa 100 µl HRP Conjugate working solution (Yaban Turpu Peroksidaz Konjugatı çalışma çözeltisi) ilave edilmiş, aynı şekilde plaka kapatılarak 37 °C’de 30 dakika inkübasyona alınmıştır. Bu adımın sonunda da üç kez yıkama işlemi uygulanmıştır. Tüm inkübasyonların ardından her kuyucuğa 100 µL Substrate Reagent (Substrat Reaktifi) eklenmiş ve reaksiyonun gelişmesi için plaka 37 °C’de karanlık ortamda inkübe edilmiştir. Substrat ile HRP’nin tepkimesi sonucunda mavi renk oluşumu gözlenmiştir. Reaksiyon 50 µl Stop Solution (Durdurma Solüsyonu) eklenerek durdurulmuş ve rengin sarıya döndüğü gözlenmiştir. Solüsyon eklendikten sonra en geç 30 dakika içinde absorbanslar 450 nm’de spektrofotometre cihazında okutulmuştur. Elde edilen optik yoğunluk (OD) değerleri, kitin sağladığı standartların oluşturduğu standart eğri yardımıyla değerlendirilmiş ve numunelerdeki hedef molekülün konsantrasyonları hesaplanmıştır.

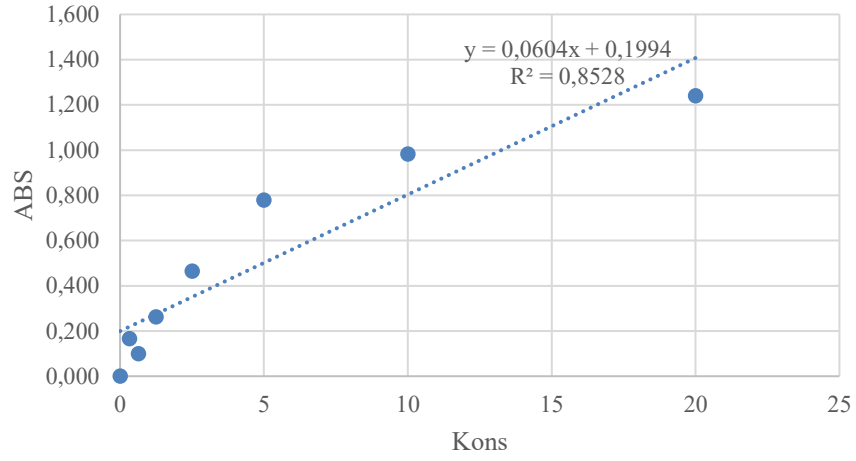


Şekil 3.4. Süpernatantların mikroparkaya yüklenmesi

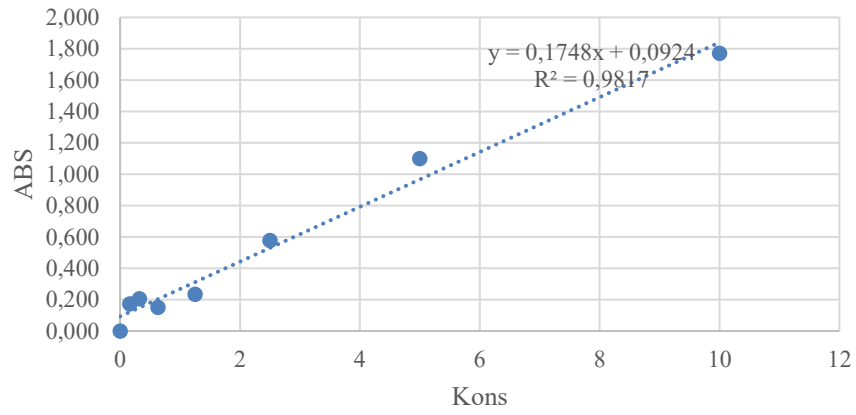
- **Standartların Hazırlanması:** Standart çalışma çözeltisi hazırlanırken öncelikle standart solüsyon 10.000g'de 1 dakika süreyle santrifüjlenmiştir. Ardından, çözünürlük sağlamak amacıyla tüpe 1 ml Reference Standard & Sample Diluent (Referans Standardı ve Örnek Seyreltici) solüsyonu eklenmiş, 10 dakika bekletildikten sonra tüp birkaç kez nazıkçe ters çevrilerek karıştırılmıştır. Tam çözünme sağlandıktan sonra, pipet yardımıyla iyice karıştırılarak 50 pg/ml konsantrasyonunda standart çalışma çözeltisi elde edilmiştir. Daha sonra, seri seyreltme işlemi gerçekleştirilmiştir. Bunun için yedi adet eppendorf tüpüne her birine 250 µl Reference Standard & Sample Diluent solüsyonu eklenmiştir. İlk tüpe, hazırlanan 50 pg/ml'lik standart çözeltiden 250 µl aktarılmış ve iyice karıştırılarak 25 pg/ml'lik standart çözeltisi hazırlanmıştır. Bu işlem, her bir tüpte bir önceki çözeltiden 250 µl aktarılıp karıştırılarak kademeli olarak sürdürülmüştür. Son tüp, boş (blank) kontrol olarak bırakılmış ve kendisine bir önceki tüpten herhangi bir solüsyon aktarılmamıştır. Uygulanan prosedür Şekil 3.5'te gösterilmiştir. Standart çalışma çözeltileri her deney öncesinde hazırlanmış ve bekletilmeden kullanılmıştır. Hazırlanan bu standart serileri, mikropılaka üzerindeki ilk 16 kuyucuğa (her bir konsantrasyon için çift örnek olacak şekilde) uygulanmış ve böylece standardizasyon eğrisi oluşturulmuştur. Bu yaklaşım, ölçümlerin doğruluğunu ve tekrarlanabilirliğini artırmak amacıyla gerçekleştirilmiştir.



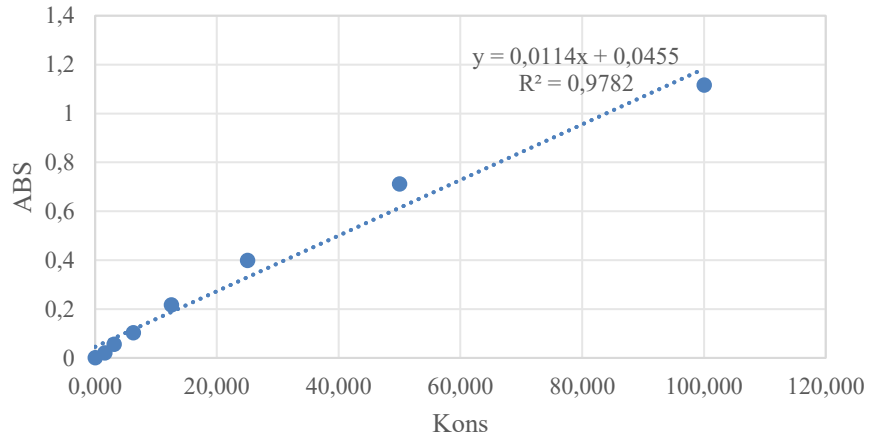
Şekil 3.5. Standart çalışma solüsyonunun hazırlanması (Reed Biotech, 2025)



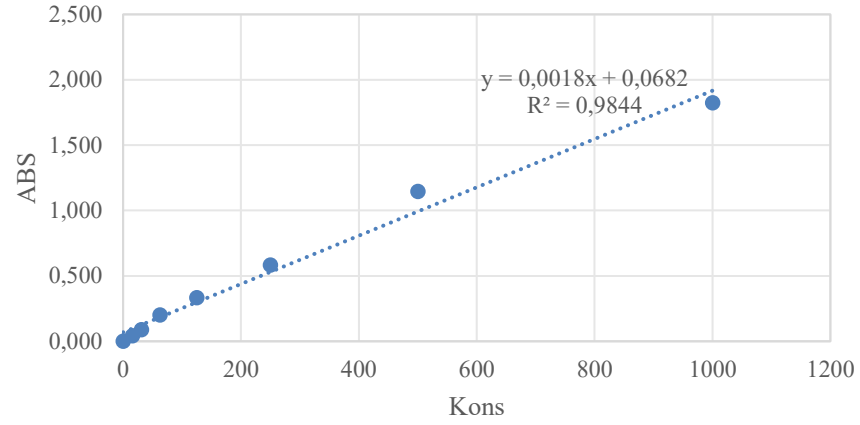
Şekil 3.6. Kaspaz-3 standart eğrisi



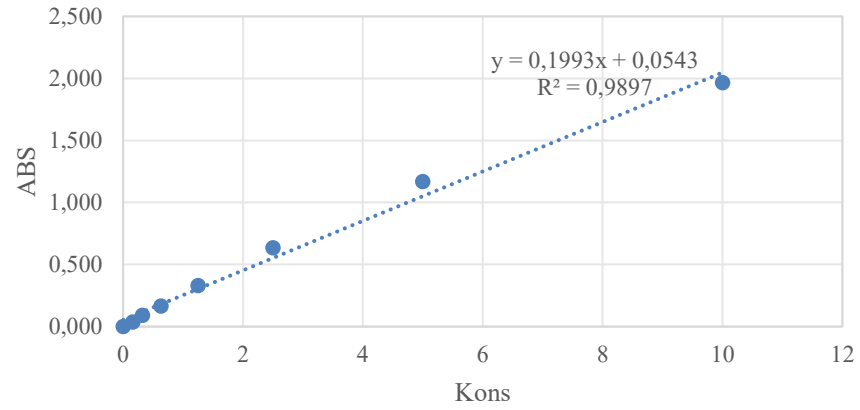
Şekil 3.7. Kaspaz-8 standart eğrisi



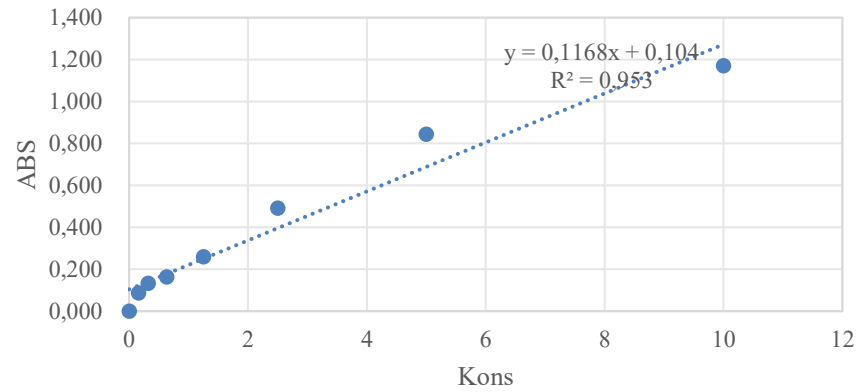
Şekil 3.8. Kaspaz-9 standart eğrisi



Şekil 3.9. TNF- α standart eğrisi



Şekil 3.10. Bax standart eğrisi



Şekil 3.11. Bcl-2 standart eğrisi

3.7.2. Protein Tayini

Kolon dokularındaki toplam protein miktarının belirlenmesinde, modifiye edilmiş Bradford yöntemine dayanan ticari bir kit (Coomassie Plus Protein Assay Reagent, Pierce-23236) kullanılmıştır. Protein tayini öncesinde, süpernatantlar 1:1000 oranında distile su ile seyreltilmiştir. Seyreltilen örneklerden her birine 1 ml Coomassie Plus Protein Assay (CPPA) reaktifi eklenmiş ve oluşan renk değişimi spektrofotometrik olarak 595 nm dalga boyunda ölçülmüştür.

Protein düzeyinin hesaplanması için, farklı konsantrasyonlarda hazırlanmış bovin serum albümin (BSA, Sigma 9048-46-8) çözeltileri kullanılarak bir standart eğri oluşturulmuştur. Bu eğri yardımıyla, numunelerin OD değerleri karşılaştırılarak toplam protein miktarları hesaplanmıştır.

3.8. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel değerlendirme SPSS.23 istatistik paket programı kullanılarak yapılmış ve sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata olarak verilmiştir. Her değişken için Shapiro-Wilk normallik testi uygulanmış olup normal dağılıma uymayan veriler Kruskal Wallis Varyans Analizi ve onu takiben Mann-Whitney U Testi ile, normal dağılıma uyan veriler One-Way varyans analizi (ANOVA), çoklu karşılaştırma ise Post-hoc Tukey Testi kullanılarak değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamızda hayvanların vücut ağırlığı değişimi, kolonun makroskopik özellikleri, DAI ve kolon dokusundaki apoptozla ilişkili protein düzeyleri değerlendirilmiştir.

Deney başlangıcında deney hayvanları vücut ağırlık ortalamaları benzer olacak şekilde gruplara ayrıldığı için deney başlangıcında grupların vücut ağırlıklarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tüm grupların başlangıç, bitiş vücut ağırlıkları ve vücut ağırlığı değişimi Tablo 4.1’de gösterilmiştir. Deney sonunda hayvanların vücut ağırlığı değişimlerine bakıldığında DSS grubu haricindeki gruplarda vücut ağırlığı artışı görülürken (Kontrol grubu: $15,57 \pm 10,08$ g; Krill grubu: $16,86 \pm 1,94$ g ve DSS+Krill yağı: $14,71 \pm 4,08$ g), DSS grubunda $20,43 \pm 6,03$ g vücut ağırlığı azalması saptanmıştır. Grupların çalışma öncesi ve sonrası vücut ağırlıkları kendi içlerinde değerlendirildiğinde gruplar içindeki vücut ağırlığı artış ve azalışlarının anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Gruplar arasında vücut ağırlığı değişimleri karşılaştırıldığında ise DSS grubundaki hayvanların vücut ağırlıkları diğer üç gruba kıyasla anlamlı olarak daha fazla azalmıştır (Kontrol-DSS için $p<0,001$, DSS-Krill yağı için $p<0,001$, DSS-DSS+Krill yağı için $p<0,001$). Kontrol, krill yağı ve DSS+Krill yağı grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Sakrifiye edilen hayvanların ortalama kolon uzunlukları ve ağırlıkları Tablo 4.2’de gösterilmiştir. Hayvanların kolon uzunluğuna bakıldığında kontrol grubu $12,64 \pm 0,53$ cm, DSS grubu $11,64 \pm 0,86$ cm, krill yağı grubu $13,64 \pm 0,39$ cm ve DSS+krill yağı grubu $12,86 \pm 0,48$ cm olarak ölçülmüştür. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark meydana gelmemiştir ($p>0,05$). Ancak, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hem kolitli olup hem de krill yağı desteği verilen grubun kolon uzunluğu, yalnızca kolitli olan gruba kıyasla daha yüksektir. Gruplara ait kolon uzunlukları Şekil 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Denev gruplarının başlangıç, bitiş vücut ağırlıkları ve vücut ağırlığı değişimi

	Gruplar				p*
	Kontrol	DSS	Krill Yağı	DSS + Krill Yağı	
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	
Başlangıç Vücut Ağırlığı (g)	305,0 $\pm$ 16,22	295,29 $\pm$ 13,53	300,86 $\pm$ 10,91	298,86 $\pm$ 11,64	0,716
Bitiş Vücut Ağırlığı (g)	320,57 $\pm$ 18,24	274,86 $\pm$ 9,29	317,71 $\pm$ 12,24	313,57 $\pm$ 12,53	0,118
Vücut Ağırlığı Değişimi (g)	15.57 $\pm$ 10,08 0<0,001**	-20,43 $\pm$ 6,03 <0,001**	16,86 $\pm$ 1,94 <0,001**	14,71 $\pm$ 4,08 <0,001**	<0,001

*One-Way ANOVA Testi, ** Eşleştirilmiş T-Testi, DSS grubuna göre anlamlılık düzeyi, p<0,05.



Şekil 4.1. Her bir deney grubuna ait sıçanların kolon uzunlukları (cm). A) Kontrol, B) DSS, C) Krill yağı, D) DSS+ krill yağı

Kontrol grubundaki sıçanların ortalama kolon ağırlığı $1,61 \pm 0,04$ g, DSS grubu $1,24 \pm 0,29$ g, krill yağı grubu $1,46 \pm 0,06$ g ve DSS + krill yağı grubu $1,44 \pm 0,13$ g'dır. DSS grubunun kolon ağırlığı kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p=0,006$). Diğer gruplar arasında kolon ağırlıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

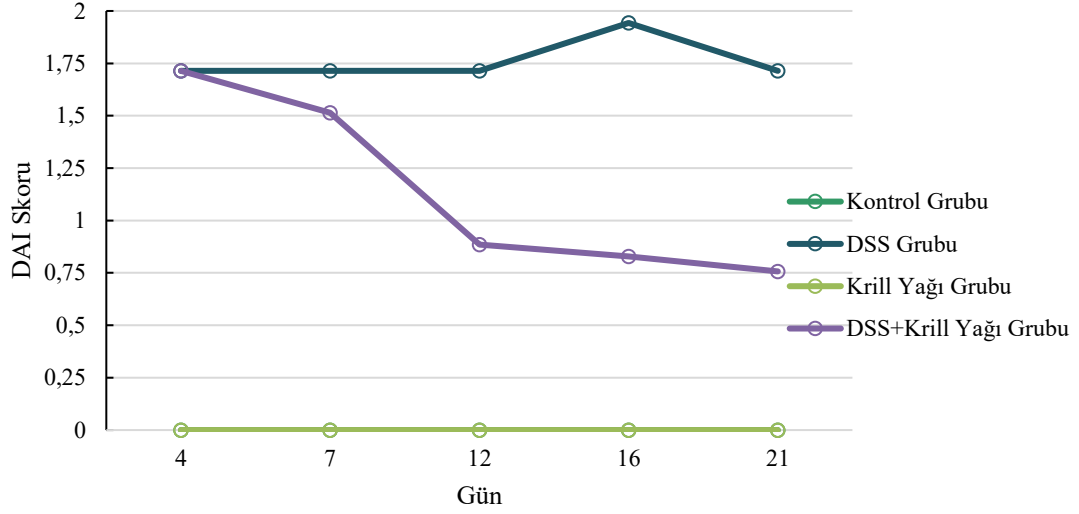
Tablo 4.2: Deney gruplarının kolon uzunluğu ve kolon ağırlığı

	Gruplar				p^b
	Kontrol	DSS	Krill Yağı	DSS + Krill Yağı	
Kolon Uzunluğu (cm)	$12,64 \pm 0,53$	$11,64 \pm 0,86$	$13,64 \pm 0,39$	$12,86 \pm 0,48$	0,369
Kolon Ağırlığı (g)	$1,61 \pm 0,04^a$	$1,24 \pm 0,29^a$	$1,49 \pm 0,06$	$1,44 \pm 0,13$	0,011

^bOne-Way ANOVA Testi, $p<0,05$. ^aPost-hoc Tukey Testi, $p=0,006$.

Çalışmada kolit gelişimini değerlendirmek amacıyla kullanılan DAI skoru, deneyin 4.gününde ($p=0,004$), 16.gününde ($p=0,002$) ve 21.gününde ($p<0,001$) DSS ve DSS+krill yağı grupları arasında belirgin farklılık göstermiştir. Kontrol grubu ve krill yağı desteği verilen grupta kolit indüklenmediği için DAI skoru hesaplanmamış ve “0” olarak kaydedilmiştir. Buna karşılık, DSS grubunda DAI skorları müdahale süresince DSS+krill yağı grubuna kıyasla daha yüksek seyretmiştir. DSS + krill yağı grubunda ($0,92 \pm 0,14$) beş farklı güne ait ortalama DAI skorunun, DSS grubunun ortalamasına ($1,74 \pm 0,12$)

kıyasla daha düşük olduğu gözlenmiştir ($p<0,001$). Deney süresince beş farklı günde (4, 7, 12, 16 ve 21.günler) hesaplanan DAI skoru değişimleri Şekil 4.2’de ve Tablo 4.3’te gösterilmiştir.



Şekil 4.2. Deney gruplarının 5 farklı gündeki DAI skorlarındaki değişimi

Tablo 4.3. Deney gruplarının 5 farklı güne ait DAI skorları

	Gruplar		p
	DSS	DSS + Krill Yağı	
DAI Skor – 4.Gün	1,61 ± 0,22	0,61 ± 0,17	0,004*
DAI Skor – 7.Gün	1,71 ± 0,18	1,51 ± 0,15	0,407*
DAI Skor – 12.Gün	1,71 ± 0,17	0,89 ± 0,29	0,058**
DAI Skor – 16.Gün	1,94 ± 0,13	0,83 ± 0,09	0,002**
DAI Skor – 21.Gün	1,71 ± 0,12	0,76 ± 0,14	<0,001*

*One-Way ANOVA Testi, **Mann Whitneu U Testi, $p<0,05$.

Deney gruplarındaki inflamasyon ve apoptotik belirteçlerin sonuçları Tablo 4.4’te verilmiştir. Kontrol grubu ile DSS grubu arasında kaspaz-3 ($p<0,001$), kaspaz-8 ($p<0,001$), kaspaz-9 ($p<0,001$), TNF- α ($p<0,001$), Bax ($p<0,001$) ve Bcl-2 ($p<0,001$) düzeylerinde anlamlı farklılıklar saptanmıştır.

Tablo 4.4. Deney gruplarının kolon dokusundaki kaspaz-3,-8,-9, TNF- α , Bax ve Bcl-2 konsantrasyonları

Gruplar										
	Kontrol	DSS	Krill Yağı	DSS + Krill Yağı	p ^a	p ^b	p ^c	p ^d	p ^e	p ^f
Kaspaz-3*	0,76 ± 0,08	4,86 ± 0,44	0,88 ± 0,04	2,63 ± 0,06	<0,001	<0,001	0,981	<0,001	<0,001	<0,001
Kaspaz-8*	4,02 ± 0,30	14,47 ± 1,05	5,70 ± 0,53	6,26 ± 0,59	<0,001	0,114	0,311	0,937	<0,001	<0,001
Kaspaz-9**	520,51 ± 35,74	1345,28 ± 103,09	675,11 ± 20,01	1054,78 ± 16,63	<0,001	<0,001	0,235	<0,001	0,006	0,006
TNF-α*	61,19 ± 4,44	158,20 ± 4,63	78,48 ± 7,02	87,53 ± 4,54	<0,001	0,365	0,969	0,626	<0,001	<0,001
Bax*	12,83 ± 0,39	21,43 ± 2,03	15,29 ± 0,81	15,57 ± 0,86	<0,001	0,002	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Bcl-2*	42,34 ± 2,35	13,44 ± 1,17	35,72 ± 2,04	26,39 ± 0,98	<0,001	0,052	<0,001	0,004	<0,001	<0,001

*ng/mg protein cinsinden ölçüm değeri, **pg/mg protein cinsinden ölçüm değeri

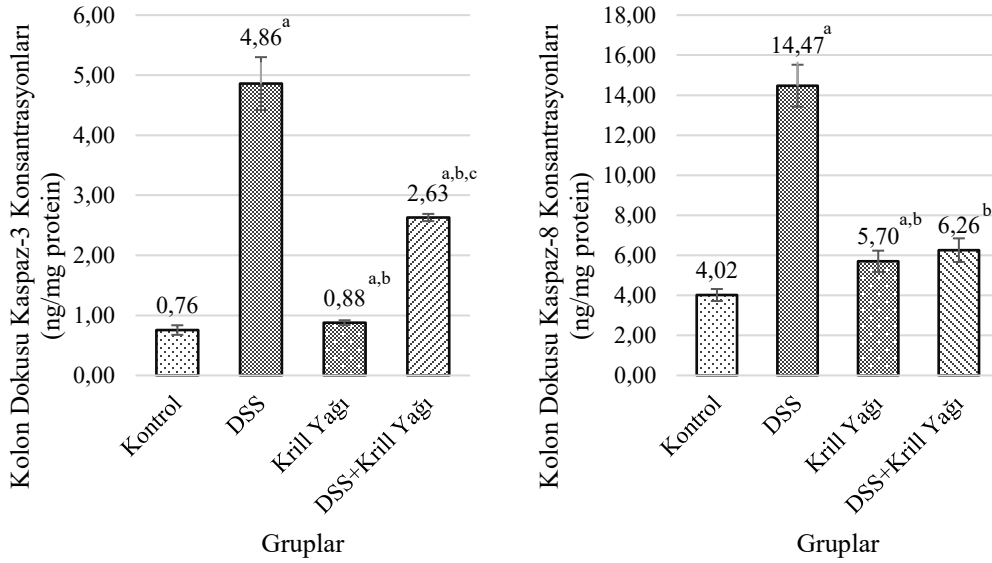
^akontrol grubuna kıyasla DSS grubunun anlamlılık düzeyi, ^bkontrol grubuna kıyasla krill yağı grubunun anlamlılık düzeyi, ^ckontrol grubuna kıyasla DSS+krill yağı grubunun anlamlılık düzeyi, ^dkrill yağı grubunun DSS+krill yağı grubuna kıyasla anlamlılık düzeyi, ^eDSS grubuna kıyasla DSS+krill yağı grubunun anlamlılık düzeyi, ^fDSS grubunun krill yağı grubuna kıyasla anlamlılık düzeyi.

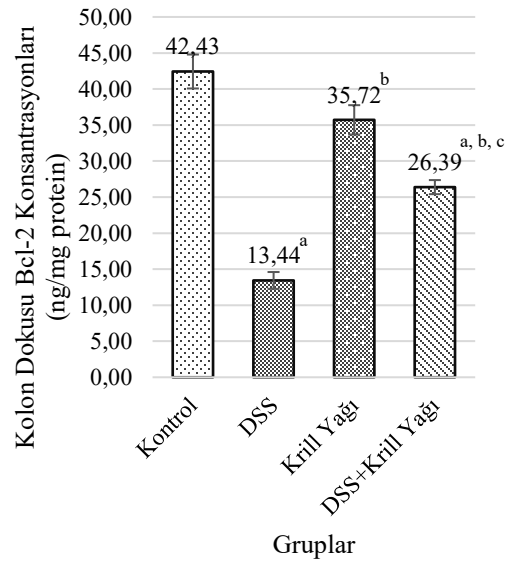
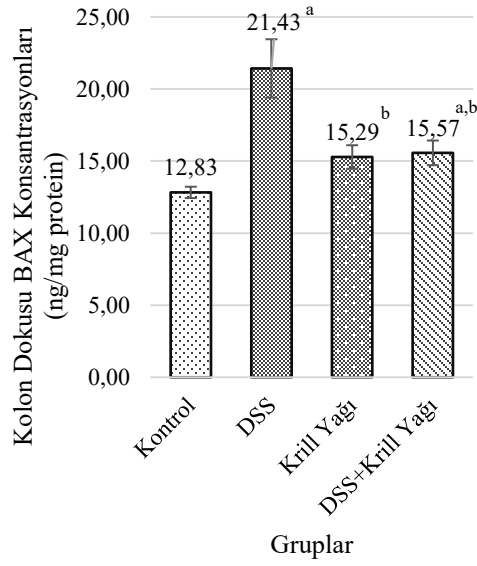
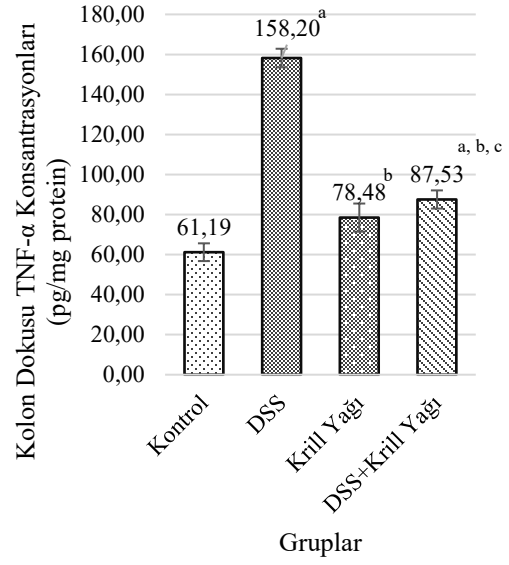
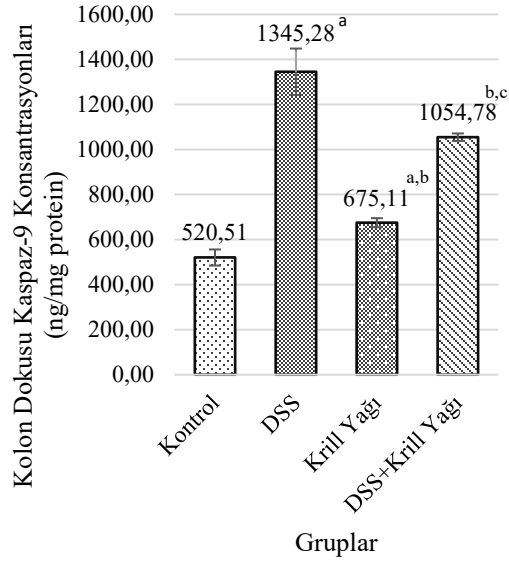
^xGruplar arası değerlendirme için One-Way ANOVA, grup içi değerlendirme için Post-hoc Tukey Testi, p<0,05

^yGruplar arası değerlendirme için Kruskal Wallis Varyans Analizi, grup içi değerlendirme için Mann-Whitney U Testi, p<0,05.

Kaspaz-3 ($p<0,001$), kaspaz-8 ($p<0,001$) ve kaspaz-9 ($p=0,006$) düzeyleri DSS grubunda anlamlı olarak daha yüksek iken; krill yağı desteğinin bu artışları anlamlı düzeyde azalttığı bulunmuştur. Yalnızca krill yağı desteği verilen grupta kaspaz-3, kaspaz-8 ve kaspaz-9 düzeylerinde kontrol grubuna göre artış meydana gelmiş, ancak bu artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Krill yağı desteğinin ($87,53 \pm 4,54$ ng/mg) indüklenmiş kolitin ($158,20 \pm 4,63$ ng/mg) neden olduğu artmış TNF- α seviyelerini düşürdüğü saptanmıştır ($p<0,001$). Bax düzeyi DSS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı artış göstermiş ($p<0,001$), krill yağı takviyesi bu artışı DSS+krill yağı grubunda anlamlı düzeyde azaltmıştır ($p<0,001$). Anti-apoptotik protein olan Bcl-2 ise DSS grubunda ($13,44 \pm 1,17$ ng/mg) anlamlı olarak azalırken ($p<0,001$), krill yağı takviyesinin bu düşüşü DSS+krill yağı grubunda kısmen düzeltse de ($26,39 \pm 0,98$ ng/mg), kontrol grubundaki seviyeye ($42,34 \pm 2,35$ ng/mg) ulaşamamıştır ($p<0,001$). Krill yağı grubuyla kontrol grubunun Bcl-2 seviyeleri üzerinde anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p=0,052$). Bu sonuçlar, DSS'nin apoptoz ve inflamasyonu belirgin şekilde artırdığını; krill yağı desteğinin ise bu süreçleri baskılayarak koruyucu etkiler sağladığını göstermektedir (Şekil 4.3).





Şekil 4.3. Kolon dokusundaki kaspaz-3,-8,-9, TNF- α , BAX ve Bcl-2 konsantrasyonları,
^aKontrol grubuna göre anlamlı ($p<0,05$), ^bDSS grubuna göre anlamlı ($p<0,05$), ^cKrill yağı grubuna göre anlamlı ($p<0,05$)

5. TARTIŞMA

Krill yağı, içerdığı n-3 yağ asitleri ve astaksantin gibi doğal antioksidanlar sayesinde anti-inflamatuar ve hücre koruyucu özellikler göstermektedir. İnflamatuar bağırsak hastalıklarından birisi olan ÜK'nin patofizyolojisi üzerine krill yağının etkisi ise yeni yeni araştırılmaya başlayan konulardan birisidir. Bu çalışmada DSS ile indüklenen kolit modelinde krill yağı desteğinin apoptoza olan etkisi değerlendirilmiştir.

Deneyssel olarak kolit indüklemek için literatürde yapılan çalışmalar incelendiğinde genellikle asetik asit, TNBS, oksalozon, dinitro kloro benzen, karregen ve DSS gibi kimyasalların kullanıldığı görülmektedir (Gaudio vd., 1999; Balcı, 2022; Mehraliyev, 2022). Bu yöntemlerden asetik asit (%2-5 v/v), TNBS (2,5-5 mg/kg) ve oksalon, gibi kimyasallar hayvan anestezi altındayken intrarektal yolla uygulanırken, peptidoglikan/polisakkarit kompleksleri ise intramural olarak uygulanmaktadır. Bu kimyasalların tamamı daha çok hafif inflamasyon yani akut kolit oluşumunu sağlarken, uygulama açısından da çeşitli zorluklara sahiptir (Randhawa vd., 2014). Tüm bu yöntemlerin aksine DSS ise veriliş dozuna göre mukozal hasar oluşturarak, akut koliti indükleyebildiği gibi kronik inflamasyonu yani kronik koliti tetikleyebilen ve içme suyuna karıştırılarak verildiği için uygulanması oldukça kolay bir yöntemdir (Yang & Merlin, 2024). Dekstran sülfat sodyum, epitel bariyer bütünlüğünü bozarak, intestinal mukozada inflamasyona neden olmakta ve böylece deney hayvanlarında insanlardaki ÜK'ye benzer patofizyolojik bir duruma neden olmaktadır.

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde bu çalışmada da olduğu gibi daha zahmetsiz ve güvenilir bir yöntem olması nedeniyle çoğu çalışmada koliti indüklemek amacıyla farklı miktarlar ve sürelerde DSS kullanıldığı görülmektedir (Chassaing vd., 2014; Kwon vd., 2021). Küçük yaptığı çalışmada, sıçanlarda ilk 5 gün %7, ardından 10 gün süreyle %3 DSS kullanmak suretiyle bir kolit modeli elde etmiştir (Küçük, 2020). Zhu ve ark. 2019 yılında yaptığı bir çalışmada ise kolit indüksiyonu için 7 gün boyunca %5'lik DSS çözeltisi verilmişlerdir (Zhu vd., 2019).

Bu çalışmada ise literatürde sıkça kullanılan sabit protokollerden farklı olarak DSS'in kademeli olarak değişen konsantrasyonlara göre planlanması hem modelde yeterli düzeyde inflamasyon oluşturmalarını sağlamak hem de hayvanlarda mortalite oranlarını en aza indirmek amacıyla yapılmıştır. Bu tercih, farklı DSS dozlarına bireysel duyarlılığı etkileyebilecek genetik ve çevresel faktörlerin sonuçlar üzerindeki potansiyel etkilerini azaltmaya yönelik bir yöntem olarak planlanmıştır. DSS uygulaması süresince sıçanların klinik bulguları günlük olarak takip edilmiş ve dozlama buna göre şekillendirilmiştir.

Dekstran sülfat sodyum ile indüklenen kolit modellerinde bağırsak epitel bariyerinin bozulması, malabsorbsiyon sorunları ve sistemik inflamasyonun neden olduğu metabolik stresle ilişkili olarak belirgin vücut ağırlığı kayıpları gözlemlenmektedir (Chassaing vd., 2014). Omega-3 yağ asitleri ile astaksantin ise bu süreci baskılayarak DSS'e bağlı vücut ağırlığı kaybını azalttığını gösteren çalışma sonuçları da mevcuttur (Yasui vd., 2011; Charpentier vd., 2018; Zhang vd., 2021). Bu çalışmada da DSS grubunda anlamlı bir vücut ağırlığı kaybı ($-20,43 \pm 6,03$ g) saptanırken ($p=0,007$) DSS+krill yağı grubunda ise ağırlık kazanımı ($+14,71 \pm 4,08$ g) gözlenmiştir. Dolayısıyla krill yağının inflamatuvar yanıtı azaltmak suretiyle vücut ağırlığı kaybını önlediği düşünülmektedir. Krill yağı grubunda görülen ağırlık kazanımının ($+16,86 \pm 1,94$ g) ise krill yağının sistemik iyilik halini destekleyici etkisinin yanı sıra, diyetteki yağ oranının artmasından kaynaklandığı öngörülmektedir. Elde edilen bu bulgular, literatürde bildirilen n-3'ün vücut ağırlığı kaybını azaltıcı etkileriyle uyumludur. Krill yağının, içeriğinde yer alan fosfolipit formundaki EPA/DHA ve astaksantin sayesinde anti-inflamatuvar ve antioksidan etkiler göstererek bu koruyucu etkiyi sağladığı kanısındayız.

DeneySEL kolit modellerinde kolitin klinik seyrini değerlendirmede yaygın olarak kullanılan bir parametre Hastalık Aktivite İndeksi (DAI)'dir. Literatürde, DSS ile indüklenen kolit modellerinde DAI skorlarının deney süresi boyunca yüksek seyrettiği ve bu artışın, inflamasyonun şiddetiyle doğrudan ilişkili olduğu belirtilmiştir. Özellikle n-3 yağ asitlerinin bu skorları düşürdüğü, böylece inflamasyonun klinik belirtilerini azalttığı da rapor edilmiştir (Zhang vd., 2021). Huang ve arkadaşları da DSS ile kolit oluşturulan sıçanlarda krill yağı kaynaklı fosfolipit desteğinin DAI skorlarını anlamlı düzeyde ($p < 0,001$) azalttığını göstermiştir (Huang vd., 2023). Camuesco ve ark. yaptığı çalışmada

ise DAI skorları, balık yağı desteği verilen kolitli sıçanlarda, tedavi uygulanmayanlara göre anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur (Camuesco ve ark., 2006). Bu çalışmada da benzer şekilde, DSS grubunda DAI skorları tüm deney süresi boyunca yüksek seyretmiş ve 16. günde ortalama $1,94 \pm 0,13$ ile en yüksek düzeye ulaşmıştır. Buna karşın, DSS+krill yağı grubunda DAI skorları ilk günden itibaren daha düşük seyretmiş; özellikle 12. günden itibaren fark belirginleşmiş ve 16. ile 21. günlerde sırasıyla $0,83 \pm 0,09$ ve $0,76 \pm 0,14$ seviyelerine gerilemiştir. Bu sonuç, krill yağının inflamatuvar yanıtı baskılayarak hastalık semptomlarının hafiflemesine katkı sunduğunu göstermektedir. Elde edilen bulgular, hem Huang ve ark. hem de Zhang ve ark.'nın raporladığı verilerle örtüşmekte; krill yağının, içerdiği n-3 yağ asitleri sayesinde, DAI skorlarını düşürerek klinik iyileşmeyi destekleyebileceğini ortaya koymaktadır.

Tümör nekroz faktörü- α , inflamatuvar yanıtın başlatılması ve sürdürülmesinde kritik rol oynayan pro-inflamatuvar bir sitokindir. Literatürde, DSS ile indüklenen kolit modellerinde TNF- α düzeylerinin anlamlı şekilde arttığı ve bu artışın kolon mukozasında şiddetli inflamatuvar yanıtla ilişkili olduğu sıklıkla bildirilmiştir (Camuesco ve ark., 2006). Charpentier ve ark., kolitli sıçanlarda n-3 yağ asidi desteği ile kolon TNF- α seviyelerinin azaldığını rapor etmiştir (Charpentier vd., 2018). Benzer şekilde, Grimstad ve ark., DSS ile indüklenen kolit modelinde krill yağı takviyesinin TNF- α ve IL-1 β düzeylerini düşürdüğünü, böylece inflamasyonu hafiflettiğini göstermiştir (Grimstad, 2012). Deneysel kolit modelinde krill yağının lipozomal formunun etkilerini inceleyen bir çalışmada, hem IL-6 ($p<0,001$) hem de TNF- α ($p<0,001$) düzeylerinin, lipopolisakkarit kaynaklı inflamasyon düzeylerine kıyasla anlamlı şekilde azaldığı gösterilmiştir. Bu çalışmada DSS grubunda kolon mukozasında güçlü bir inflamatuvar yanıtın geliştiğinin bir göstergesi olarak TNF- α düzeylerinde anlamlı bir artış saptanmıştır ($p<0,001$). DSS+krill yağı grubunda ise TNF- α düzeyleri anlamlı ölçüde azalmış ($p<0,001$) ve bu düşüş, krill yağının anti-inflamatuvar etkisini açıkça ortaya koymuştur. Dolayısıyla bu çalışmadaki TNF- α ile ilgili sonuçlar, krill yağının TNF- α düzeylerini düşürücü etkisini bildiren önceki çalışmalarla tutarlılık göstermektedir. Krill yağının içerdiği fosfolipit formundaki n-3 yağ asitleri ile astaksantin gibi bileşenlerin, bu anti-inflamatuvar etki mekanizmasında rol oynadığı düşünülmektedir.

Apoptoz, ÜK'nin patogenezinde önemli rol oynayan hücrel mekanizmalardan biridir. Literatürde, özellikle DSS ile indüklenen kolit modellerinde infaz aşamasını (kaspaz-3), ekstrensek (kaspaz-8) ve intrinsek (kaspaz-9) yolları temsil eden kaspazların düzeylerinde artış rapor edilmiştir. Bu artış, kolon mukozasında yaygın hücre ölümünün geliştiğini ve inflamasyonla birlikte apoptoz sürecinin de eş zamanlı ilerlediğini göstermektedir (C. Liu vd., 2022; X. Liu & Wang, 2011). Krill yağının ÜK'deki apoptotik yollara etkisiyle ilgili literatürde bildiğimiz kadarıyla bir çalışma bulunmamaktadır. Jayathilake ve ark. kolorektal kanser hücrelerinde yürüttüğü çalışmada krill yağı ekstresi uygulaması sonrası, kolorektal adenokarsinom hücre hattında 8. saatte kaspaz-9 düzeyi %95,7, kaspaz-3 düzeyi ise %92,9 oranında artış göstermiştir. (Jayathilake vd., 2019). Söz konusu çalışmada, krill yağı ekstresinin özellikle kaspaz-3 ve -9 aktivasyonunu artırarak hücre çoğalmasını baskıladığı bildirilmiştir. Bizim modelimizde ise bu aktivasyon, inflamasyon eşliğinde farklı bir bağlamda ortaya çıkmış, ancak krill yağına bağlı apoptoz artışı mukozal hasar oluşturacak düzeye ulaşmamıştır. Bu yönüyle krill yağının, kontrollü apoptoz yanıtı oluşturmak suretiyle bağışıklık düzenlenmesine katkı sunabileceği düşünülmektedir. Mevcut çalışmada DSS uygulanan grupta kaspaz-3 ($p<0,001$), -8 ($p<0,001$) ve -9 ($p<0,001$) düzeylerinde anlamlı artışlar saptanmıştır. Kolit indüklenip krill yağı desteği verilen DSS+krill yağı grubunda ise bu kaspaz düzeylerinde belirgin azalma gözlenmiştir. Bu bulgu, krill yağının apoptoz mekanizmalarını hem ekstrensek hem de intrinsek yollar üzerinden baskılayabildiğini göstermektedir. Öte yandan, yalnızca krill yağı verilen grupta da kontrol grubuna kıyasla kaspaz düzeylerinde artış saptanmış, ancak bu artışlar DSS grubuna göre daha hafif düzeyde kalmıştır. Bu durum, krill yağının fizyolojik koşullarda düşük düzeyde apoptozu uyurabileceğini, ancak inflamatuvar koşullarda aşırı hücre ölümünü sınırlayarak koruyucu etki gösterebileceğini düşündürmektedir.

Apoptozun intrinsek yolaktaki temel düzenleyicileri arasında yer alan Bax ve Bcl-2 proteinleri, hücrel yaşam ve ölüm dengesinin belirleyicileridir. Pro-apoptotik protein olan Bax, mitokondri zarının geçirgenliğini artırırken; Bcl-2, anti-apoptotik özelliği sayesinde hücreyi apoptozdan korumaktadır. Triantafyllidis ve ark., DSS ile indüklenen kolit modelinde n-3 yağ asidi takviyesinin kolonik epitel hücrelerde apoptozu baskıladığını ve NF- κ B p65 aktivitesini azalttığını bildirmiştir (Triantafyllidis vd., 2015).

Han ve ark., kolit ile ilişkili karsinogenez modeliyle gerçekleştirdikleri çalışmada, n-3 verilen gruplarda Bax seviyelerinin arttığını, Bcl-2 düzeylerinin ise azaldığını bildirmiştir (Han vd., 2016). Mevcut çalışmada, DSS uygulaması ile Bax düzeylerinde anlamlı bir artış, Bcl-2 düzeylerinde ise belirgin bir azalma gözlenmiştir. Bu durum, DSS'nin intrinsek apoptoz yolağını aktive ettiğini ve hücre ölüm dengesini pro-apoptotik yönde kaydardığını göstermektedir. Krill yağı ile birlikte DSS uygulanan grupta Bax seviyelerinde anlamlı düşüş, Bcl-2 seviyelerinde ise artış saptanmıştır. Bu bulgular, krill yağının inflamatuvar uyarana karşı apoptoz mekanizmalarını düzenleyici ve hücre koruyucu etkiler gösterebileceğine işaret etmektedir. Ancak Bcl-2 düzeylerinin kontrol grubuna göre hâlâ daha düşük seyretmesi, koruyucu etkinin sınırlı düzeyde gerçekleşmiş olabileceğini düşündürmektedir. Elde edilen bulgular, n-3 yağ asitlerinin apoptoz üzerindeki etkilerini gösteren bazı literatür çalışmalarıyla paralellik göstermektedir. Örneğin, Han ve ark. tarafından, kolit ile ilişkili karsinogenez modeliyle gerçekleştirdikleri çalışmada, n-3 takviyesi verilen grupta, kolitli gruba kıyasla Bax düzeylerinde anlamlı artış gözlenmiş ($p<0,01$), Bcl-2 düzeyleri ise anlamlı olarak ($p<0,005$) azalmıştır (Han vd., 2016). Buna karşın, yapılan mevcut çalışmamızda krill yağı, DSS'in neden olduğu Bax ($p<0,001$) ve Bcl-2 ($p=0,004$) seviyelerini daha dengeli bir düzeye taşımış ve aşırı apoptozu baskılayıcı bir rol oynamıştır. Literatürde krill yağının DSS ile indüklenmiş kolit modelinde Bax ve Bcl-2 üzerindeki etkilerini doğrudan inceleyen çalışma bulunmaması, bu verilerin özgünlüğünü ortaya koymaktadır.

Bu çalışmada, DSS grubunda Bax düzeylerinde anlamlı bir artış ($p<0,001$), Bcl-2 düzeylerinde ise belirgin bir azalma ($p<0,001$) gözlenmiştir. Bu durum, DSS'nin intrinsek apoptoz yolağını aktive ettiğini ve hücre ölüm dengesini pro-apoptotik yönde kaydardığını göstermektedir. Kolit indüklenmiş krill yağı alan grupta Bax seviyelerinde anlamlı düşüş ($p<0,001$), Bcl-2 seviyelerinde ise artış ($p<0,001$) saptanmıştır. Bu bulgular, krill yağının inflamatuvar uyarana karşı apoptoz mekanizmalarını düzenleyici ve hücre koruyucu etkiler gösterebileceğine işaret etmektedir. Ancak Bcl-2 düzeylerinin kontrol grubuna göre hâlâ daha düşük seyretmesi, koruyucu etkinin sınırlı düzeyde gerçekleşmiş olabileceğini düşündürmektedir. Elde edilen bulgular, n-3 yağ asitlerinin apoptoz üzerindeki etkilerini gösteren bazı literatür çalışmalarıyla paralellik göstermektedir. Bu bağlamda, krill yağının

yalnızca anti-inflamatuar değil, aynı zamanda apoptoz regölasyonu açısından da potansiyel bir etkiye sahip olduğu düşünölmektedir.

Bu çalışmanın en güçlü yönlerinden biri, krill yağının yalnızca klinik düzeyde değil, aynı zamanda moleküler düzeyde inflamasyon ve apoptoz süreçleri üzerindeki etkilerini değerlendirmesidir. Çalışmada kullanılan DSS ile indüklenmiş kolit modeli, insanlardaki ÜK'yi taklit etmesi açısından değerli bir model sunmaktadır. Bununla birlikte, elde edilen bulgular, literatürde sınırlı sayıda çalışmada incelenmiş olan krill yağının kolon mukozasındaki potansiyel etkilerine dair önemli katkılar da sağlamaktadır.

Ancak çalışmanın bazı sınırlılıkları da bulunmaktadır. Krill yağı müdahale süresinin 14 günle sınırlı olması, krill yağının etkilerini yalnızca kısa dönem için değerlendirilmiş, uzun dönem etkileri araştırılmamıştır. Çalışmada yalnızca erkek sıçanlar kullanıldığından cinsiyete bağlı yanıt farklılıkları değerlendirilememiştir. Ayrıca krill yağında bulunan EPA, DHA ve astaksantin gibi bileşenlerin etkilerinin ayrı ayrı incelenmemiştir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada, deneysel olarak DSS ile kolit oluşturulan sıçanlarda krill yağı desteğinin inflamatuvar ve apoptotik süreçler üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular, DSS uygulamasının hem makroskobik hem de moleküler düzeyde kolon mukozasında anlamlı hasara neden olduğunu göstermiştir.

Krill yağı desteği, bu olumsuz değişimlerin büyük bir kısmını anlamlı düzeyde hafifletmiş; kolon mukozasında inflamasyon ve apoptoz belirteçlerini baskılayıcı etkiler göstermiştir. Ayrıca kolon uzunluğu ve ağırlığı gibi fiziksel parametrelerdeki bozulmaları da kısmen düzeltmiştir. Bu bulgular, krill yağının ÜK hastalığında destekleyici bir ajan olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir. Çalışmadan elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir:

1. Gruplar arasında vücut ağırlığı değişimi açısından DSS grubundaki hayvanların diğer gruplara kıyasla vücut ağırlıkları anlamlı şekilde daha fazla azalmıştır (Kontrol grubuna kıyasla DSS grubu için $p<0,001$, DSS grubuna kıyasla krill yağı grubu için $p<0,001$, DSS grubuna kıyasla DSS+krill yağı grubu için $p<0,001$). Kontrol, krill yağı ve DSS+krill yağı grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).
2. Çalışma sonunda DSS grubunda anlamlı derecede vücut ağırlığı kaybı gözlenmiş ($-20,43 \pm 6,03$ g, $p=0,015$), buna karşın krill yağı verilen gruplarda vücut ağırlığında artış izlenmiştir. Bu artış krill yağı grubunda $16,86 \pm 1,94$ g ($p<0,001$) ve DSS+krill yağı grubunda da $14,71 \pm 4,08$ g ($p=0,011$) artış görülmüştür.
3. DSS grubunda kolon uzunluğu en düşük ($11,64 \pm 0,86$ cm), krill yağı verilen gruplarda ise en yüksek ölçülmesine rağmen, kolon uzunluğu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,369$).
4. Kolon ağırlığı açısından DSS grubunun değerleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur ($p=0,006$). Krill yağı desteği bu düşüşü istatistiksel olarak anlamlı olmayacak düzeyde kısmen düzeltmiştir ($p>0,05$).
5. DAI skorları değerlendirildiğinde, DSS grubunda tedavi süresi boyunca DAI değerlerinin belirgin şekilde yüksek olduğu görülmüştür. DSS + krill yağı grubunda

ise DAI skorlarının anlamlı şekilde daha düşük olduğu bulunmuştur (örneğin 21. gün: DSS: $1,71 \pm 0,12$; DSS + Krill yağı: $0,76 \pm 0,14$; $p<0,001$).

6. Kolon dokusundaki kaspaz-3, kaspaz-8 ve kaspaz-9 düzeyleri DSS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artmıştır (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$). Krill yağı desteği bu artışı önemli ölçüde baskılamış ve DSS + krill yağı grubunda anlamlı düşüş sağlanmıştır (kaspaz-9 için $p=0,006$).
7. TNF- α düzeyleri DSS grubunda anlamlı şekilde artmış ($158,20 \pm 4,63$ ng/mg), DSS + krill yağı grubunda ise krill yağı takviyesi bu düzeyi anlamlı şekilde düşürmüştür ($87,53 \pm 4,54$ ng/mg, $p<0,001$).
8. Pro-apoptotik protein olan Bax düzeyleri DSS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artarken ($p<0,001$), krill yağı desteği bu artışı istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaltmıştır ($p<0,001$).
9. Anti-apoptotik Bcl-2 protein düzeyleri DSS grubunda anlamlı şekilde azalırken ($13,44 \pm 1,17$ ng/mg), krill yağı desteği bu düşüşü kısmen düzeltmiştir ($26,39 \pm 0,98$ ng/mg). Krill yağı grubuyla kontrol grubu arasındaki fark ise anlamlı bulunmamıştır ($p=0,052$).

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları arasında yer alan ÜK hem toplum sağlığını hem de bireyin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen kronik bir hastalıktır. Bu bağlamda, hastalığın oluşum mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, yeni destekleyici tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi açısından önem taşımaktadır. Literatürde apoptozun ÜK patogenezindeki rolü hâlen araştırılmakta olup, bu süreçteki dengenin bozulmasının doku hasarına katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada, DSS ile deneysel olarak kolit oluşturulan sıçanlarda krill yağı takviyesinin apoptoz mekanizması üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Bulgular, DSS uygulamasının yani ÜK'nın kolonda inflamasyonu arttırdığını ve apoptoz belirteçlerini olumsuz yönde etkilediğini, krill yağı takviyesinin ise bu etkileri olumlu yönde değiştirerek hücre bütünlüğünü koruyucu etki sağladığını göstermiştir. Özellikle krill yağının içerdiği omega-3 yağ asitleri ve antioksidan özellikli bileşenlerin, bu olumlu etkide rol oynadığı düşünülmektedir.

Elde edilen veriler, krill yağının ÜK gibi inflamatuvar bağırsak hastalıklarında tedaviyi destekleyici bir besin takviyesi olarak değerlendirilebileceğine işaret etmektedir. Bununla birlikte, bu etkinin doğrulanması ve klinik uygulamalara temel oluşturması açısından farklı doz ve sürelerde yapılacak, daha geniş örneklemli ileri düzey çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



KAYNAKLAR

- Abraham, C., & Medzhitov, R. (2011). Interactions between the host innate immune system and microbes in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 140(6), 1729-1737.
- Adams, S. M., Close, E. D., & Shreenath, A. P. (2022). Ulcerative Colitis: Rapid Evidence Review. *American Family Physician*, 105(4), 406-411.
- Adıgüzel, K. T., Işgın, K., & Pekcan, G. (2015). Krill Oil Supplementation and New Scientific Evidences.
- Ali, T., Lam, D., Bronze, M. S., & Humphrey, M. B. (2009). Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *The American Journal of Medicine*, 122(7), 599-604.
- Alnemri, E. S., Livingston, D. J., Nicholson, D. W., Salvesen, G., Thornberry, N. A., Wong, W. W., & Yuan, J. (1996). Human ICE/CED-3 protease nomenclature. *Cell*, 87(2), 171.
- Ananthakrishnan, A. N., Higuchi, L. M., Huang, E. S., Khalili, H., Richter, J. M., Fuchs, C. S., & Chan, A. T. (2012). Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: A cohort study. *Annals of Internal Medicine*, 156(5), 350-359.
- Ananthakrishnan, A. N., Khalili, H., Konijeti, G. G., Higuchi, L. M., De Silva, P., Fuchs, C. S., Willett, W. C., Richter, J. M., & Chan, A. T. (2014). Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*, 63(5), 776-784.
- Aruoma, O. I., Wasil, M., Halliwell, B., Hoey, B. M., & Butler, J. (1987). The scavenging of oxidants by sulphasalazine and its metabolites. A possible contribution to their anti-inflammatory effects? *Biochemical Pharmacology*, 36(21), 3739-3742.
- Ashkenazi, A., & Dixit, V. M. (1998). Death receptors: Signaling and modulation. *Science* (New York, N.Y.), 281(5381), 1305-1308. <https://doi.org/10.1126/science.281.5381.1305>

Assunção Guimarães, C., & Linden, R. (2004). Programmed cell deaths. Apoptosis and alternative deathstyles. *European Journal of Biochemistry*, 271(9), 1638-1650. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.2004.04084.x>

Balcı E. Luteolin uygulamasının deneysel ülseratif kolit modelinde terapötik etkilerinin araştırılması [Yüksek Lisans Tezi]. Aydın: Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı; 2022.

Balk, E. M., Lichtenstein, A. H., Chung, M., Kupelnick, B., Chew, P., & Lau, J. (2006). Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: A systematic review. *Atherosclerosis*, 189(1), 19-30. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2006.02.012>

Ban, W., Chen, Z., Zhang, T., Du, T., Huo, D., Zhu, G., He, Z., Sun, J., & Sun, M. (2024). Boarding pyroptosis onto nanotechnology for cancer therapy. *Journal of Controlled Release*, 370, 653-676. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2024.05.014>

Barbosa, D. S., Cecchini, R., El Kadri, M. Z., Rodríguez, M. A. M., Burini, R. C., & Dichi, I. (2003). Decreased oxidative stress in patients with ulcerative colitis supplemented with fish oil omega-3 fatty acids. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 19(10), 837-842. [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(03\)00162-x](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(03)00162-x)

Bernstein, C. N., Rawsthorne, P., Cheang, M., & Blanchard, J. F. (2006). A population-based case control study of potential risk factors for IBD. *The American Journal of Gastroenterology*, 101(5), 993-1002. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00381.x>

Bhat, I., Bhat, A., & Abdullah, T. (2025). Apoptosis-Mechanisms, Regulation in Pathology, and Therapeutic Potential. <https://doi.org/10.5772/intechopen.1008890>

Biglari Abhari, M., Farokhnezhad Afshar, P., Alimoradzadeh, R., & Mirmiranpour, H. (2019). Comparing the effect of including omega-3 to treatment regimen in elderly patients with ulcerative colitis with placebo: A randomized clinical trial. *Immunopathologia Persa*, 6(1), e10-e10. <https://doi.org/10.15171/ipp.2020.10>

Birrenbach, T., & Böcker, U. (2004). Inflammatory bowel disease and smoking: A review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflammatory Bowel Diseases*, 10(6), 848-859. <https://doi.org/10.1097/00054725-200411000-00019>

Boyko, E. J., Koepsell, T. D., Perera, D. R., & Inui, T. S. (1987). Risk of ulcerative colitis among former and current cigarette smokers. *The New England Journal of Medicine*, 316(12), 707-710. <https://doi.org/10.1056/NEJM198703193161202>

Bradford, M. M. (1976). A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Analytical Biochemistry*, 72, 248-254. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(76\)90527-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(76)90527-3)

Breslow, J. L. (2006). N-3 fatty acids and cardiovascular disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 83(6 Suppl), 1477S-1482S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.6.1477S>

Buran T. (2017). İnflamatuvar Barsak hastalığında epidemiyoloji, prevalans ve insidans. *Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji Dergisi*, 10(1), 15-17.

Cabré, E., Mañosa, M., & Gassull, M. (2012). Omega-3 fatty acids and inflammatory bowel diseases—A systematic review. *The British journal of nutrition*, 107 Suppl 2, S240-52. <https://doi.org/10.1017/S0007114512001626>

Calzolari, I., Fumagalli, S., Marchionni, N., & Di Bari, M. (2009). Polyunsaturated fatty acids and cardiovascular disease. *Current Pharmaceutical Design*, 15(36), 4094-4102. <https://doi.org/10.2174/138161209789909755>

Camuesco, D., Comalada, M., Concha, A., Nieto, A., Sierra, S., Xaus, J., Zarzuelo, A., & Gálvez, J. (2006). Intestinal anti-inflammatory activity of combined quercitrin and dietary olive oil supplemented with fish oil, rich in EPA and DHA (n-3) polyunsaturated fatty acids, in rats with DSS-induced colitis. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 25(3), 466-476. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2005.12.009>

Camuesco, D., Gálvez, J., Nieto, A., Comalada, M., Rodríguez-Cabezas, M. E., Concha, A., Xaus, J., & Zarzuelo, A. (2005). Dietary Olive Oil Supplemented with Fish Oil, Rich in EPA and DHA (n-3) Polyunsaturated Fatty Acids, Attenuates Colonic Inflammation in

Rats with DSS-Induced Colitis¹. *The Journal of Nutrition*, 135(4), 687-694.
<https://doi.org/10.1093/jn/135.4.687>

Casellas, F., Borruel, N., Torrejón, A., Varela, E., Antolin, M., Guarner, F., & Malagelada, J.-R. (2007). Oral oligofructose-enriched inulin supplementation in acute ulcerative colitis is well tolerated and associated with lowered faecal calprotectin. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 25(9), 1061-1067. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03288.x>

Chang, H. Y., & Yang, X. (2000). Proteases for Cell Suicide: Functions and Regulation of Caspases. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 64(4), 821-846.
<https://doi.org/10.1128/MMBR.64.4.821-846.2000>

Chang, J. P.-C., Chen, Y.-T., & Su, K.-P. (2009). Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids (n-3 PUFAs) in Cardiovascular Diseases (CVDs) and Depression: The Missing Link? *Cardiovascular Psychiatry and Neurology*, 2009, 725310.
<https://doi.org/10.1155/2009/725310>

Charpentier, C., Chan, R., Salameh, E., Mbodji, K., Ueno, A., Coëffier, M., Guérin, C., Ghosh, S., Savoye, G., & Marion-Letellier, R. (2018). Dietary n-3 PUFA May Attenuate Experimental Colitis. *Mediators of Inflammation*, 2018, 1-10.
<https://doi.org/10.1155/2018/8430614>

Chassaing, B., Aitken, J. D., Malleshappa, M., & Vijay-Kumar, M. (2014). Dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis in mice. *Current Protocols in Immunology*, 104, 15.25.1-15.25.14. <https://doi.org/10.1002/0471142735.im1525s104>

Chicco, F., Magrì, S., Cingolani, A., Paduano, D., Pesenti, M., Zara, F., Tumbarello, F., Urru, E., Melis, A., Casula, L., Fantini, M. C., & Usai, P. (2021). Multidimensional Impact of Mediterranean Diet on IBD Patients. *Inflammatory Bowel Diseases*, 27(1), 1-9.
<https://doi.org/10.1093/ibd/izaa097>

Chicheportiche, Y., Bourdon, P. R., Xu, H., Hsu, Y. M., Scott, H., Hession, C., Garcia, I., & Browning, J. L. (1997). TWEAK, a new secreted ligand in the tumor necrosis factor

family that weakly induces apoptosis. *The Journal of Biological Chemistry*, 272(51), 32401-32410. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.51.32401>

Cohen, J. J. (1998). Apoptosis. To be or not to be. *Postgraduate Syllabus*, 1, 1-19.

Coşkun, G., & Özgür, H. (2011). Apoptoz ve Nekrozun Moleküler Mekanizması. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 20(3), 145-158.

Cunningham, E. (2012). Are krill oil supplements a better source of n-3 fatty acids than fish oil supplements? *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 112(2), 344. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2011.12.016>

Cuzzocrea, S., Mazzon, E., Dugo, L., Caputi, A. P., Riley, D. P., & Salvemini, D. (2001). Protective effects of M40403, a superoxide dismutase mimetic, in a rodent model of colitis. *European Journal of Pharmacology*, 432(1), 79-89. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(01\)01427-3](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(01)01427-3)

Deutsch, L. (2007). Evaluation of the effect of Neptune Krill Oil on chronic inflammation and arthritic symptoms. *Journal of the American College of Nutrition*, 26(1), 39-48. <https://doi.org/10.1080/07315724.2007.10719584>

Du, Y., Song, L., Dong, X., Li, H., Xie, W., Wang, Y., & Che, H. (2024). Long-Term Krill Oil Administration Alleviated Early Mild Cognitive Impairment in APP/PS1 Mice. *Molecular Nutrition & Food Research*, 68(4), 2200652. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202200652>

Dunlap, W. C., Fujisawa, A., Yamamoto, Y., Moylan, T. J., & Sidell, B. D. (2002). Notothenioid fish, krill and phytoplankton from Antarctica contain a vitamin E constituent (alpha-tocomonoenol) functionally associated with cold-water adaptation. *Comparative Biochemistry and Physiology. Part B, Biochemistry & Molecular Biology*, 133(3), 299-305. [https://doi.org/10.1016/s1096-4959\(02\)00150-1](https://doi.org/10.1016/s1096-4959(02)00150-1)

Elmore, S. (2007). Apoptosis: A review of programmed cell death. *Toxicologic Pathology*, 35(4), 495-516. <https://doi.org/10.1080/01926230701320337>

Erol Doğan, Ö., Karaca Çelik, K. E., Baş, M., Alan, E. H., & Çağın, Y. F. (2024). Effects of Mediterranean Diet, Curcumin, and Resveratrol on Mild-to-Moderate Active Ulcerative Colitis: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *Nutrients*, 16(10). <https://doi.org/10.3390/nu16101504>

Esposti, M. D. (2002). The roles of Bid. *Apoptosis: An International Journal on Programmed Cell Death*, 7(5), 433-440. <https://doi.org/10.1023/a:1020035124855>

Farrukh, A., & Mayberry, J. F. (2014). Is there a role for fish oil in inflammatory bowel disease? *World Journal of Clinical Cases*, 2(7), 250-252. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v2.i7.250>

Filmann, N., Rey, J., Schneeweiss, S., Ardizzone, S., Bager, P., Bergamaschi, G., Koutroubakis, I., Lindgren, S., Morena, F. de la, Moum, B., Vavricka, S. R., Schröder, O., Herrmann, E., & Blumenstein, I. (2014). Prevalence of anemia in inflammatory bowel diseases in european countries: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 20(5), 936-945. <https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000442728.74340.f0>

Furrie, E., Macfarlane, S., Kennedy, A., Cummings, J. H., Walsh, S. V., O'neil, D. A., & Macfarlane, G. T. (2005). Synbiotic therapy (*Bifidobacterium longum*/Synergy 1) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: A randomised controlled pilot trial. *Gut*, 54(2), 242-249. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.044834>

Gastman, B. R. (2001). Apoptosis and its clinical impact. *Head & Neck*, 23(5), 409-425. <https://doi.org/10.1002/hed.1052>

Gaudio, E., Taddei, G., Vetusch, A., Sferra, R., Frieri, G., Ricciardi, G., & Caprilli, R. (1999). Dextran sulfate sodium (DSS) colitis in rats: Clinical, structural, and ultrastructural aspects. *Digestive Diseases and Sciences*, 44(7), 1458-1475. <https://doi.org/10.1023/a:1026620322859>

Goustard-Langelier, B., Guesnet, P., Durand, G., Antoine, J. M., & Alessandri, J. M. (1999). N-3 and n-6 fatty acid enrichment by dietary fish oil and phospholipid sources in

brain cortical areas and nonneural tissues of formula-fed piglets. *Lipids*, 34(1), 5-16. <https://doi.org/10.1007/s11745-999-331-6>

Göral, V., Çelenk, T., Kaplan, A., & Şit, D. (2006). Ülseratif kolitli hastalarda plazma sitokin düzeyleri.

Grimstad, T. (2012). Anti-inflammatory effects of marine nutritional products in the treatment of ulcerative colitis. Based on clinical and animal studies. University of Bergen, Faculty of Medicine and Dentistry.

Guo, H.-X., Ji, Z.-H., Wang, B.-B., Xiao, Y., Hu, J.-P., Zheng, Y., Gao, W., & Yuan, B. (2025). Luteolin Modulate Endoplasmic Reticulum Stress by Targeting SIRT1 to Ameliorate DSS-Induced Ulcerative Colitis in Mice. *The FASEB Journal*, 39(7), e70529. <https://doi.org/10.1096/fj.202403418R>

Halliwell, B. (1994). Free radicals and antioxidants: A personal view. *Nutrition Reviews*, 52(8 Pt 1), 253-265. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.1994.tb01453.x>

Halme, L., Paavola-Sakki, P., Turunen, U., Lappalainen, M., Farkkila, M., & Kontula, K. (2006). Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*, 12(23), 3668-3672. <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i23.3668>

Han, Y.-M., Jeong, M., Park, J.-M., Kim, M.-Y., Go, E.-J., Cha, J. Y., Kim, K. J., & Hahm, K. B. (2016). The ω -3 polyunsaturated fatty acids prevented colitis-associated carcinogenesis through blocking dissociation of β -catenin complex, inhibiting COX-2 through repressing NF- κ B, and inducing 15-prostaglandin dehydrogenase. *Oncotarget*, 7(39), 63583-63595. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11544>

Hawthorne, A. B., Daneshmend, T. K., Hawkey, C. J., Belluzzi, A., Everitt, S. J., Holmes, G. K., Malkinson, C., Shaheen, M. Z., & Willars, J. E. (1992). Treatment of ulcerative colitis with fish oil supplementation: A prospective 12 month randomised controlled trial. *Gut*, 33(7), 922-928. <https://doi.org/10.1136/gut.33.7.922>

Hendrickson, B. A., Gokhale, R., & Cho, J. H. (2002). Clinical aspects and pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Clinical Microbiology Reviews*, 15(1), 79-94. <https://doi.org/10.1128/CMR.15.1.79-94.2002>

Hsu, H., Xiong, J., & Goeddel, D. V. (1995). The TNF receptor 1-associated protein TRADD signals cell death and NF-kappa B activation. *Cell*, 81(4), 495-504. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90070-5](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90070-5)

Huang, R., Yao, J., Zhou, L., Li, X., Zhu, J., Hu, Y., & Liu, J. (2023). Protective effect and mechanism insight of purified Antarctic krill phospholipids against mice ulcerative colitis combined with bioinformatics. *Natural Products and Bioprospecting*, 13(1), 11. <https://doi.org/10.1007/s13659-023-00375-2>

Hussein, G., Sankawa, U., Goto, H., Matsumoto, K., & Watanabe, H. (2006). Astaxanthin, a carotenoid with potential in human health and nutrition. *Journal of Natural Products*, 69(3), 443-449. <https://doi.org/10.1021/np050354+>

Igney, F. H., & Krammer, P. H. (2002). Death and anti-death: Tumour resistance to apoptosis. *Nature Reviews. Cancer*, 2(4), 277-288. <https://doi.org/10.1038/nrc776>

Jairath, V., & Feagan, B. G. (2020). Global burden of inflammatory bowel disease. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 5(1), 2-3. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30358-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30358-9)

Jayathilake, A., Kadife, E., Luwor, R., Nurgali, K., & Su, X. (2019). Krill oil extract suppresses the proliferation of colorectal cancer cells through activation of caspase 3/9. *Nutrition & Metabolism*, 16, 53. <https://doi.org/10.1186/s12986-019-0382-3>

John, S., Luben, R., Shrestha, S. S., Welch, A., Khaw, K.-T., & Hart, A. R. (2010). Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and the aetiology of ulcerative colitis: A UK prospective cohort study. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 22(5), 602-606. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e3283352d05>

Jostins, L., Ripke, S., Weersma, R. K., Duerr, R. H., McGovern, D. P., Hui, K. Y., Lee, J. C., Schumm, L. P., Sharma, Y., Anderson, C. A., Essers, J., Mitrovic, M., Ning, K.,

Cleynen, I., Theatre, E., Spain, S. L., Raychaudhuri, S., Goyette, P., Wei, Z., ... Cho, J. H. (2012). Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*, 491(7422), 119-124. <https://doi.org/10.1038/nature11582>

Kamarlı Altun, H. (2017). Ülseratif Kolit Hastalarında Standart Tedaviye Sinbiyotik Eklenmesinin Hastalık Aktivitesi ile İlgili Parametrelere ve Yaşam Kalitesine Etkisi [Doktora Tezi]. Hacettepe Üniversitesi.

Kaufmann, T., Strasser, A., & Jost, P. J. (2012). Fas death receptor signalling: Roles of Bid and XIAP. *Cell Death and Differentiation*, 19(1), 42-50. <https://doi.org/10.1038/cdd.2011.121>

Kavak, İ. (2024). Ülseratif Kolit Modelinde Farklı Dozlarda Uygulanan Cannabis Sativa Tohumu Yağının Olası Etkilerinin Araştırılması. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi.

Kencebay, C. (2010). Beyinde, Sülfitin Apoptozise Etkisi ve Elektrofizyolojik Parametrelerle İlişkisi. T.C. Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

Ketelut-Carneiro, N., & Fitzgerald, K. A. (2022). Apoptosis, Pyroptosis, and Necroptosis—Oh My! The Many Ways a Cell Can Die. *Pyroptosis: Mechanism and Function of Gasdermins*, 434(4), 167378. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2021.167378>

Khor, B., Gardet, A., & Xavier, R. J. (2011). Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*, 474(7351), 307-317. <https://doi.org/10.1038/nature10209>

Kidd, P. M. (2002). Phosphatidylcholine. *Alternative Medicine Review*, 7, 150-154.

Kim, J.-H., Hong, S.-S., Lee, M., Lee, E.-H., Rhee, I., Chang, S.-Y., & Lim, S.-J. (2019). Krill Oil-Incorporated Liposomes As An Effective Nanovehicle To Ameliorate The Inflammatory Responses Of DSS-Induced Colitis. *International Journal of Nanomedicine*, 14, 8305-8320. <https://doi.org/10.2147/IJN.S220053>

Kischkel, F. C., Hellbardt, S., Behrmann, I., Germer, M., Pawlita, M., Krammer, P. H., & Peter, M. E. (1995). Cytotoxicity-dependent APO-1 (Fas/CD95)-associated proteins form

a death-inducing signaling complex (DISC) with the receptor. The EMBO Journal, 14(22), 5579-5588. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1995.tb00245.x>

Klement, E., Cohen, R. V., Boxman, J., Joseph, A., & Reif, S. (2004). Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: A systematic review with meta-analysis. The American Journal of Clinical Nutrition, 80(5), 1342-1352. <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.5.1342>

Ko, Y., Kariyawasam, V., Karnib, M., Butcher, R., Samuel, D., Alrubaie, A., Rahme, N., McDonald, C., Cowlshaw, J., Katelaris, P., Barr, G., Jones, B., Connor, S., Paven, G., Chapman, G., Park, G., Gearry, R., & Leong, R. W. (2015). Inflammatory Bowel Disease Environmental Risk Factors: A Population-Based Case-Control Study of Middle Eastern Migration to Australia. Clinical Gastroenterology and Hepatology : The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association, 13(8), 1453-1463.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.02.045>

Korsmeyer, S. J., Wei, M. C., Saito, M., Weiler, S., Oh, K. J., & Schlesinger, P. H. (2000). Pro-apoptotic cascade activates BID, which oligomerizes BAK or BAX into pores that result in the release of cytochrome c. Cell Death & Differentiation, 7(12), 1166-1173. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4400783>

Köseler, E. (2016). Ülseratif Kolitte Nutrisyon. Güncel Gastroenteroloji, 20/3.

Krill oil. Monograph. (2010). Alternative Medicine Review : A Journal of Clinical Therapeutic, 15(1), 84-86.

Kutlutürk, F., Bayraktaroğlu, T., Sertkaya, A. Ç., & Azezli, A. (2010). Fazla kilolu ve obez kadınlarda serum magnezyum düzeyi ile kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişki. Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2(3), 22-28.

Küçük, N. (2020). Sıçanlarda Dekstran Sodyum Sülfat ile Oluşturulan Deneysel Ülseratif Kolit Modelinde Misoprostolün Koruyucu Etkisi [Doktora Tezi]. Ankara Üniversitesi.

Kwon, J., Lee, C., Heo, S., Kim, B., & Hyun, C.-K. (2021). DSS-induced colitis is associated with adipose tissue dysfunction and disrupted hepatic lipid metabolism leading

to hepatosteatosis and dyslipidemia in mice. *Scientific Reports*, 11(1), 5283. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84761-1>

Lakatos, P. L., Szamosi, T., & Lakatos, L. (2007). Smoking in inflammatory bowel diseases: Good, bad or ugly? *World Journal of Gastroenterology*, 13(46), 6134-6139. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i46.6134>

Laslett, L. L., Scheepers, L. E. J. M., Antony, B., Wluka, A. E., Cai, G., Hill, C. L., March, L., Keen, H. I., Otahal, P., Cicuttini, F. M., & Jones, G. (2024). Krill Oil for Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 331(23), 1997-2006. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.6063>

Lee, J. C. (2012). Predicting the course of IBD: light at the end of the tunnel? *Digestive Diseases (Basel, Switzerland)*, 30 Suppl 1, 95-99. <https://doi.org/10.1159/000341132>

Li, H., Zhu, H., Xu, C. J., & Yuan, J. (1998). Cleavage of BID by caspase 8 mediates the mitochondrial damage in the Fas pathway of apoptosis. *Cell*, 94(4), 491-501. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81590-1](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81590-1)

Liu, C., Zeng, Y., Wen, Y., Huang, X., & Liu, Y. (2022). Natural Products Modulate Cell Apoptosis: A Promising Way for the Treatment of Ulcerative Colitis. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 806148. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.806148>

Liu, F., Smith, A. D., Solano-Aguilar, G., Wang, T. T. Y., Pham, Q., Beshah, E., Tang, Q., Urban, J. F. J., Xue, C., & Li, R. W. (2020). Mechanistic insights into the attenuation of intestinal inflammation and modulation of the gut microbiome by krill oil using in vitro and in vivo models. *Microbiome*, 8(1), 83. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00843-8>

Liu, F., Smith, A. D., Wang, T. T. Y., Pham, Q., Hou, P., Cheung, L., Yang, H., & Li, R. W. (2024). Phospholipid-rich krill oil promotes intestinal health by strengthening beneficial gut microbial interactions in an infectious colitis model. *Food & Function*, 15(5), 2604-2615. <https://doi.org/10.1039/d3fo04980a>

Liu, X., & Wang, J. M. (2011). Iridoid glycosides fraction of *Folium syringae* leaves modulates NF- κ B signal pathway and intestinal epithelial cells apoptosis in experimental colitis. *PloS One*, 6(9), e24740. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024740>

Locksley, R. M., Killeen, N., & Lenardo, M. J. (2001). The TNF and TNF receptor superfamilies: Integrating mammalian biology. *Cell*, 104(4), 487-501. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(01\)00237-9](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(01)00237-9)

Lowe, S. W., & Lin, A. W. (2000). Apoptosis in cancer. *Carcinogenesis*, 21(3), 485-495. <https://doi.org/10.1093/carcin/21.3.485>

Lowell, A. (t.y.). Mechanisms of Cell Death: Apoptosis. *Cell Signaling Technology*. <https://blog.cellsignal.com/mechanisms-of-cell-death-apoptosis>

Maki, K. C., Reeves, M. S., Farmer, M., Grinari, M., Berge, K., Vik, H., Hubacher, R., & Rains, T. M. (2009). Krill oil supplementation increases plasma concentrations of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in overweight and obese men and women. *Nutrition Research (New York, N.Y.)*, 29(9), 609-615. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2009.09.004>

Marton, L. T., Goulart, R. de A., Carvalho, A. C. A. de, & Barbalho, S. M. (2019). Omega Fatty Acids and Inflammatory Bowel Diseases: An Overview. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(19). <https://doi.org/10.3390/ijms20194851>

Massrieh, W. (2008). Health benefits of omega-3 fatty acids from Neptune krill oil. *Lipid Technology*, 20(5), 108-111. <https://doi.org/10.1002/lite.200800022>

Mbodji, K., Charpentier, C., Guérin, C., Querec, C., Bole-Feysot, C., Aziz, M., Savoye, G., Déchelotte, P., & Marion-Letellier, R. (2012). Adjunct therapy of n-3 fatty acids to 5-ASA ameliorates inflammatory score and decreases NF- κ B in rats with TNBS-induced colitis. *The Journal of nutritional biochemistry*, 24. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2012.03.022>

McMahon, C. (2022). Biotechnology Notification File No. 000165 CFSAN Note to the File.

Mehrliye V. Betanin uygulamasının ülseratif kolit oluşturulmuş sıçanlarda tedavi edici özelliklerinin araştırılması [Uzmanlık Tezi]. Aydın: Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı; 2022.

Miki, W., Hosoda, K., Kondo, K., ve Itakura, H. (1998). Astaxanthin-containing drink. Patent application number 10155459. Japanese Patent Office.

Mokbel, M., Carbonnel, F., Beaugerie, L., Gendre, J. P., & Cosnes, J. (1998). [Effect of smoking on the long-term course of ulcerative colitis]. *Gastroenterologie clinique et biologique*, 22(11), 858-862.

Momayez Sanat, Z., Vahedi, H., Malekzadeh, R., & Fanni, Z. (2024). A systematic review and meta-analysis of extra-intestinal manifestation of inflammatory bowel disease in the Eastern Mediterranean Region (EMRO) countries. *Annals of Medicine and Surgery* (2012), 86(5), 2892-2899. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000001543>

Moncrief, K. J., Savu, A., Ma, M. M., Bain, V. G., Wong, W. W., & Tandon, P. (2010). The natural history of inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis after liver transplantation—A single-centre experience. *Canadian Journal of Gastroenterology = Journal Canadien de Gastroenterologie*, 24(1), 40-46. <https://doi.org/10.1155/2010/830291>

Mori, T. A., Burke, V., Puddey, I. B., Watts, G. F., O'Neal, D. N., Best, J. D., & Beilin, L. J. (2000). Purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids have differential effects on serum lipids and lipoproteins, LDL particle size, glucose, and insulin in mildly hyperlipidemic men. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 71(5), 1085-1094. <https://doi.org/10.1093/ajcn/71.5.1085>

Mosadegh, M., Noori Goodarzi, Narjes, & Erfani, Y. (2025). A Comprehensive Insight into Apoptosis: Molecular Mechanisms, Signaling Pathways, and Modulating Therapeutics. *Cancer Investigation*, 43(1), 33-58. <https://doi.org/10.1080/07357907.2024.2445528>

Mountz, J. D., & Zhou, T. (2001). Apoptosis and Autoimmunity (W. J. Kopman, Ed.). Lippincott Williams & Wilkins.

Mustafa, M., Ahmad, R., Tantry, I. Q., Ahmad, W., Siddiqui, S., Alam, M., Abbas, K., Moinuddin, Hassan, M. I., Habib, S., & Islam, S. (2024). Apoptosis: A Comprehensive Overview of Signaling Pathways, Morphological Changes, and Physiological Significance and Therapeutic Implications. *Cells*, 13(22). <https://doi.org/10.3390/cells13221838>

Naguib, Y. M. (2000). Antioxidant activities of astaxanthin and related carotenoids. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 48(4), 1150-1154. <https://doi.org/10.1021/jf991106k>

Nasir, Y., & Rahimi, M. H. (2024). Effect of omega-3 fatty acids supplementation on inflammatory markers following exercise-induced muscle damage: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 38(3), 158-167. <https://doi.org/10.1016/j.nupar.2024.04.006>

Nuij, V., Fuhler, G. M., Edel, A. J., Ouwendijk, R. J. T., Rijk, M. C. M., Beukers, R., Quispel, R., Van Tilburg, A. J. P., Tang, T. J., Smalbraak, H., Bruin, K. F., Lindenburg, F., Peyrin-Biroulet, L., Van Der Woude, C. J., & on behalf of the Dutch Delta IBD Group. (2015). Benefit of Earlier Anti-TNF Treatment on IBD Disease Complications? *Journal of Crohn's and Colitis*, 9(11), 997-1003. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv130>

Oldenburg, B., van Kats-Renaud, H., Koningsberger, J. C., van Berge Henegouwen, G. P., & van Asbeck, B. S. (2001). Chemiluminescence in inflammatory bowel disease patients: A parameter of inflammatory activity. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 310(2), 151-156. [https://doi.org/10.1016/s0009-8981\(01\)00569-1](https://doi.org/10.1016/s0009-8981(01)00569-1)

Perše, M., & Cerar, A. (2012). Dextran sodium sulphate colitis mouse model: Traps and tricks. *Journal of Biomedicine & Biotechnology*, 2012, 718617. <https://doi.org/10.1155/2012/718617>

Poggioli, R., Hirani, K., Jogani, V. G., & Ricordi, C. (2023). Modulation of inflammation and immunity by omega-3 fatty acids: A possible role for prevention and to halt disease progression in autoimmune, viral, and age-related disorders. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 27(15), 7380-7400. https://doi.org/10.26355/eurev_202308_33310

Radziszewska, M., Smarkusz-Zarzecka, J., Ostrowska, L., & Pogodziński, D. (2022). Nutrition and Supplementation in Ulcerative Colitis. *Nutrients*, 14(12). <https://doi.org/10.3390/nu14122469>

Randhawa, P. K., Singh, K., Singh, N., & Jaggi, A. S. (2014). A review on chemical-induced inflammatory bowel disease models in rodents. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology : Official Journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology*, 18(4), 279-288. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2014.18.4.279>

Reed Biotech, 2025. Human IL-6 ELISA Kit Instruction Manual (RE1060R-2), s.8

Robertson, B., Burri, L., & Berge, K. (2014). Genotoxicity test and subchronic toxicity study with Superba™ krill oil in rats. *Toxicology Reports*, 1, 764-776. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2014.07.007>

Sakahira, H., Enari, M., & Nagata, S. (1998). Cleavage of CAD inhibitor in CAD activation and DNA degradation during apoptosis. *Nature*, 391(6662), 96-99. <https://doi.org/10.1038/34214>

Sandle, T. (2018). Apoptosis versus necrosis. *SciFed Journal of Chronic Diseases*, 1.

Sood, A., Midha, V., Makharia, G. K., Ahuja, V., Singal, D., Goswami, P., & Tandon, R. K. (2009). The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology : The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 7(11), 1202-1209, 1209.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.07.016>

Soon, I. S., Molodecky, N. A., Rabi, D. M., Ghali, W. A., Barkema, H. W., & Kaplan, G. G. (2012). The relationship between urban environment and the inflammatory bowel

diseases: A systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterology*, 12, 51. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-12-51>

Suzuki, T. & Shibata, N. (1990). The utilization of Antarctic krill for human food. *Food Reviews International*, 6, 119-147.

Tak, J., An, Q., Lee, S. G., Lee, C. H., & Kim, S. G. (2024). Ga12 and endoplasmic reticulum stress-mediated pyroptosis in a single cycle of dextran sulfate-induced mouse colitis. *Scientific Reports*, 14(1), 6335. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-56685-z>

Taymez, D. Y. (2015). Ülseratif Kolit Olgularında İnflamatuvar Aktivitenin Değerlendirilmesinde Hızlı Fekal Kalprotektin Testinin Değeri. *Takya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı*.

Tibble, J. A., & Bjarnason, I. (2001). Fecal calprotectin as an index of intestinal inflammation. *Drugs of Today (Barcelona, Spain: 1998)*, 37(2), 85-96. <https://doi.org/10.1358/dot.2001.37.2.614846>

Tou, J. C., Jaczynski, J., & Chen, Y.-C. (2008). Krill for Human Consumption: Nutritional Value and Potential Health Benefits. *Nutrition Reviews*, 65(2), 63-77. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2007.tb00283.x>

Triantafyllidis, I., Poutahidis, T., Taitzoglou, I., Kesisoglou, I., Lazaridis, C., & Botsios, D. (2015). Treatment with Mesna and n-3 polyunsaturated fatty acids ameliorates experimental ulcerative colitis in rats. *International Journal of Experimental Pathology*, 96(6), 433-443. <https://doi.org/10.1111/iep.12163>

Turner, D., Shah, P. S., Steinhart, A. H., Zlotkin, S., & Griffiths, A. M. (2011). Maintenance of remission in inflammatory bowel disease using omega-3 fatty acids (fish oil): A systematic review and meta-analyses: *Inflammatory Bowel Diseases*, 17(1), 336-345. <https://doi.org/10.1002/ibd.21374>

Ulven, S. M., Kirkhus, B., Lamglait, A., Basu, S., Elind, E., Haider, T., Berge, K., Vik, H., & Pedersen, J. I. (2011). Metabolic effects of krill oil are essentially similar to those

of fish oil but at lower dose of EPA and DHA, in healthy volunteers. *Lipids*, 46(1), 37-46.
<https://doi.org/10.1007/s11745-010-3490-4>

Ungaro, R., Mehandru, S., Allen, P. B., Peyrin-Biroulet, L., & Colombel, J.-F. (2017). Ulcerative colitis. *The Lancet*, 389(10080), 1756-1770. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32126-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32126-2)

Vavricka, S. R., Schoepfer, A., Scharl, M., Lakatos, P. L., Navarini, A., & Rogler, G. (2015). Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 21(8), 1982-1992. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000392>

Venkatraman, J. T., Chandrasekar, B., Kim, J. D., & Fernandes, G. (1994). Effects of n-3 and n-6 fatty acids on the activities and expression of hepatic antioxidant enzymes in autoimmune-prone NZBxNZW F1 mice. *Lipids*, 29(8), 561-568.
<https://doi.org/10.1007/BF02536628>

Vermeire S., Peeters M., & Rutgeerts P. (2000). Diagnostic approach to IBD. *Hepato-gastroenterology*, 47(31), 44-48.

Vermeire, S., Van Assche, G., & Rutgeerts, P. (2004). C-Reactive Protein as a Marker for Inflammatory Bowel Disease: *Inflammatory Bowel Diseases*, 10(5), 661-665.
<https://doi.org/10.1097/00054725-200409000-00026>

Wan, Y., Yang, L., Jiang, S., Qian, D., & Duan, J. (2022). Excessive Apoptosis in Ulcerative Colitis: Crosstalk Between Apoptosis, ROS, ER Stress, and Intestinal Homeostasis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 28(4), 639-648.
<https://doi.org/10.1093/ibd/izab277>

Wang, K., Yin, X. M., Chao, D. T., Milliman, C. L., & Korsmeyer, S. J. (1996). BID: a novel BH3 domain-only death agonist. *Genes & Development*, 10(22), 2859-2869.
<https://doi.org/10.1101/gad.10.22.2859>

Wiese, D. M., Horst, S. N., Brown, C. T., Allaman, M. M., Hodges, M. E., Slaughter, J. C., Druce, J. P., Beaulieu, D. B., Schwartz, D. A., Wilson, K. T., & Coburn, L. A. (2016).

Serum Fatty Acids Are Correlated with Inflammatory Cytokines in Ulcerative Colitis. *PloS One*, 11(5), e0156387. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156387>

Wijendran, V., Huang, M.-C., Diao, G.-Y., Boehm, G., Nathanielsz, P. W., & Brenna, J. T. (2002). Efficacy of dietary arachidonic acid provided as triglyceride or phospholipid as substrates for brain arachidonic acid accretion in baboon neonates. *Pediatric Research*, 51(3), 265-272. <https://doi.org/10.1203/00006450-200203000-00002>

Xu, X., Lai, Y., & Hua, Z.-C. (2019). Apoptosis and apoptotic body: Disease message and therapeutic target potentials. *Bioscience Reports*, 39(1), BSR20180992. <https://doi.org/10.1042/BSR20180992>

Yang C., & Merlin D. (2024). Unveiling Colitis: A Journey through the Dextran Sodium Sulfate-induced Model. *Inflammatory Bowel Diseases*, 30(5), 844–853. doi:10.1093/ibd/izad312

Yang, E., & Korsmeyer, S. J. (1996). Molecular thanatopsis: A discourse on the BCL2 family and cell death. *Blood*, 88(2), 386-401.

Yasui, Y., Hosokawa, M., Mikami, N., Miyashita, K., & Tanaka, T. (2011). Dietary astaxanthin inhibits colitis and colitis-associated colon carcinogenesis in mice via modulation of the inflammatory cytokines. *Chemico-Biological Interactions*, 193(1), 79-87. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2011.05.006>

Zavos, C., Kountouras, J., Katsinelos, P., Zavos, N., & Matrella, E. (2007). Diagnostic role of upper gastrointestinal endoscopy in patients with inflammatory bowel disease. *Ghana Medical Journal*, 41(3), 144-145.

Zhang, Z., Xue, Z., Yang, H., Zhao, F., Liu, C., Chen, J., Lu, S., Zou, Z., Zhou, Y., & Zhang, X. (2021). Differential effects of EPA and DHA on DSS-induced colitis in mice and possible mechanisms involved. *Food & Function*, 12(4), 1803-1817. <https://doi.org/10.1039/d0fo02308f>

Zhou, X., Xiang, X., Zhou, Y., Zhou, T., Deng, S., Zheng, B., & Zheng, P. (2021). Protective effects of Antarctic krill oil in dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis mice. *Journal of Functional Foods*, 79, 104394. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2021.104394>

Zhu, L., Gu, P., & Shen, H. (2019). Protective effects of berberine hydrochloride on DSS-induced ulcerative colitis in rats. *International Immunopharmacology*, 68, 242-251. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.12.036>



EKLER

Ek 1. Etik kurul onayı

T.C. AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2023 KARAR				
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu		
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA		
	TELEFON	0 (242) 249 69 54		
	FAKS	0 (242) 249 69 03		
	E-POSTA	akhadye@akdeniz.edu.tr		
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		Doç.Dr. Hülya KAMARLI ALTUN		
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Dekstran Sülfat Sodyum ile İndüklenmiş Ülseratif Kollitli Sıçanlarda Krill Yağının Apoptotik Yolaklara Etkisi		
BAŞVURU FORMU ID/ PROTOKOL NO		1676/2024.02.002		
Çalışma süresi		Denek türü	Denek Sayısı	Denek Cinsiyeti
12 ay		Sıçan/ Wistar Rat	28	Erkek
Araştırma Sonunda Deneklere Uygulanacak İşlemler		- Deney protokolünün uygulanmasından sonra ötenazi yapılacaktır.		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 5	Tarih: 05.02.2024		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru görüşülerek, ilgili projenin etik açıdan bir sakınca içermediği tespit edildiğinden, çalışmanın yapılmasının uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.			

Ek 2. Vücut ağırlığı takip çizelgesi

Rat No	1. Tartı	2. Tartı	3. Tartı	4. Tartı	5. Tartı	6. Tartı

Ek 3. DAI Skorlaması Formu

Rat No	Vücut Ağırlığı Kaybı	Dışkı Kıvamı	Dışkıda Kan	Skor	DAI Skoru
	Hiçbiri	Normal	Olumsuz	0	
	%1-5			1	
	%5-10	Gevşek Dışkı	Pozitif	2	
	%10-15			3	
	>%15	İshal	Büyük rektal kanama	4	
	Hiçbiri	Normal	Olumsuz	0	
	%1-5			1	
	%5-10	Gevşek Dışkı	Pozitif	2	
	%10-15			3	
	>%15	İshal	Büyük rektal kanama	4	
	Hiçbiri	Normal	Olumsuz	0	
	%1-5			1	
	%5-10	Gevşek Dışkı	Pozitif	2	
	%10-15			3	
	>%15	İshal	Büyük rektal kanama	4	
	Hiçbiri	Normal	Olumsuz	0	
	%1-5			1	
	%5-10	Gevşek Dışkı	Pozitif	2	
	%10-15			3	
	>%15	İshal	Büyük rektal kanama	4	
	Hiçbiri	Normal	Olumsuz	0	
	%1-5			1	
	%5-10	Gevşek Dışkı	Pozitif	2	
	%10-15			3	
	>%15	İshal	Büyük rektal kanama	4	

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Beyza	Uyruğu	T.C.
Soyadı	SAĞIR	Tel no	
Doğum tarihi		e-posta	

Eğitim Bilgileri

Mezun olduğu kurum		Mezuniyet yılı
Lise	24 Kasım Anadolu Lisesi	2017
Lisans	Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü	2022

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (yıl-yıl)
Diyetisyen	Joven EMS Fitness-Uncalı	Mart 2023-Mayıs 2023

Yabancı Dilleri	Sınav türü	Puanı
İngilizce	YÖK-DİL	83,75

Yayınlar ve Bildiriler:

Kamarlı Altun, H., Özyildirim, C., Koç, Ş. et al. The factors associated with orthorexia nervosa in type 2 diabetes and their effect on diabetes self-management scores. Eat Weight Disord 28, 22 (2023). <https://doi.org/10.1007/s40519-023-01552-5>