



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SIÇANLARDA DENEYSEL KOLİT MODELİNDE
GİLABURU'NUN (*VİBURNUM OPULUS L.*) OLASI TEDAVİ
EDİCİ VE KORUYUCU ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

BEGÜMHAN ÖMEROĞLU YEL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç. Dr. BERNA KARAKOYUN LAÇİN

2018-İSTANBUL

TEZ ONAYI

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Programın seviyesi : Yüksek Lisans
Anabilim Dalı : Beslenme ve Diyetetik
Tez Sahibi : Begümhan Ömeroğlu Yel
Tez Başlığı : Sıçanlarda deneysel kolit modelinde *Gilaburu*'nun (*Viburnum opulus* L.) olası tedavi edici ve koruyucu etkilerinin araştırılması
Sınav Yeri : Sağlık Bilimleri Fakültesi, Dekanlık Katı, Toplantı Salonu
Sınav Tarihi : 17/08/2018

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman (Unvan, Adı, Soyadı)

Doç. Dr. Berna Karakoyun Laçın

Kurumu

Marmara Üniv., Sağlık Bil. Fakültesi

İmza

Sınav Jüri Üyeleri (Unvan, Adı, Soyadı)

Doç. Dr. Meral Yüksel

Marmara Üniv., Sağlık Hizmetleri MYO

Dr. Öğr. Üyesi Elvan Yılmaz Akyüz

Sağlık Bil. Üniv., Sağlık Bil. Fakültesi

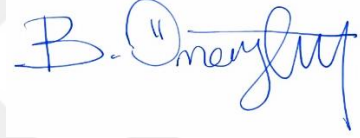
Yukarıdaki jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu'nun 05/09/2018 tarih ve 33 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Göksef ŞENER
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

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, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Begümhan ÖMEROĞLU YEL



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezimin hazırlanması boyunca, bilgi ve deneyimleri ile yetişmemde büyük emeği geçen, karşılaştığım her sorunda yardım alabileceğim, danışabileceğim, tezimin her aşamasında desteğini hissettiğim değerli tez danışmanı hocam Doç. Dr. Berna Karakoyun Laçın'e,

Yüksek lisans öğrenimim boyunca bana destek verölüm başkanımız sayın Doç. Dr. Fatma Esra Güneş'e,

Değerli katkı ve yönlendirmelerinden dolayı sevgili Arş. Gör. Dr. Muhammet Emin Çam, sayın Dr. Öğr. Üyesi Gizem Bulut, Dr. Öğr. Üyesi Turgut Taşkın, Doç. Dr. Meral Yüksel, Doç. Dr. Dilek Akakın ve Prof. Dr. Göksel Şener'e,

Gilaburunun Kayseri'den temin edilmesini sağlayan sevgili Dyt. Hazan Elif Atilla ve ailesine, aracı olan sevgili arkadaşım Arş. Gör. İzel Aycan Başoğlu'na,

Tüm tez çalışması sürecinde ihtiyaç duyduğum her an desteklerini esirgemeyen sevgili arkadaşlarım Arş. Gör. Dicle Kargın, Arş. Gör. Aybike Cebeci, Arş. Gör. Yunus Emre Bakırhan'a ve lisans öğrencilerime,

Destek bulmak istediğim her an yanımda bulduğum, bana inanan ve güvenen manevi destekçilerim anneme, babama, kardeşime ve sevgili eşime teşekkürlerimi sunarım.

Dyt. Begümhan ÖMEROĞLU YEL

Bu tez çalışması Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından (SAG-C-YLP-200318-0099) numaralı proje ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	SAYFA
BEYAN	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
RESİMLER LİSTESİ	viii
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	ix
ÖZET	1
ABSTRACT	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (İBH)	6
2.1.1. Epidemiyolojisi	7
2.1.2. Etiyolojisi	9
2.1.3. Patogenezi	9
2.1.4. Klinik bulguları	12
2.1.5. Komplikasyonları	13
2.1.6. Tedavi seçenekleri	14
2.1.6.1. Tıbbi beslenme tedavisi	16
2.1.6.1.1. Enteral ve parenteral beslenme	18
2.1.6.1.2. Tıbbi beslenme tedavisinde güncel yaklaşımlar	20
2.2. Gilaburu (<i>Viburnum opulus L.</i>)	23
2.2.1. Gilaburunun (<i>Viburnum opulus L.</i>) besin içeriği	25
2.2.2. Etnobotanik kullanımı	27
2.2.3. Çeşitli deneysel modeller üzerine etkileri	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Deney Hayvanları	30
3.2. Bitkisel Materyal	30
3.3. Ekstrelerin Hazırlanması	30

3.4. <i>Viburnum opulus L.</i> Bitkisinin Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC)	30
3.5. Deney Protokolü	31
3.6. Kolutin Değerlendirilmesi	32
3.6.1. Makroskopik skorlama	32
3.6.2. Histolojik değerlendirme ve analiz	32
3.6.3. Doku myeloperoksidaz (MPO) aktivitesi ölçümü	33
3.6.4. Malondialdehit (MDA) ve glutatyon (GSH) ölçümü	33
3.6.5. Kemiluminesans yöntemi	34
3.6.6. Doku 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG), kaspaz-3, sitokin, transforme edici büyüme faktörü (TGF)- β 1, smad-3 ve matriks metalloproteinaz (MMP)-9 düzeylerinin ölçülmesi	34
3.7. İstatiksel Analiz	34
4. BULGULAR	36
4.1. <i>Viburnum opulus L.</i> Bitkisinin Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC)	36
4.2. Makroskopik Lezyon Skorları	36
4.3. Kolon Yaş Ağırlıkları	37
4.4. Mikroskopik Lezyon Skorları	39
4.5. Doku Myeloperoksidaz (MPO) Aktivitesi	42
4.6. Doku Malondialdehit (MDA) Seviyesi	42
4.7. Doku Glutatyon (GSH) Seviyesi	43
4.8. Luminol-aracılı Kemiluminesans (KL)	44
4.9. Lusigenin-aracılı Kemiluminesans (KL)	44
4.10. Nitrik Oksit (NO) ve Peroksinitrit (ONOO ⁻) Kemiluminesans (KL) Ölçümleri	46
4.11. Doku 8-Hidroksi-2'-Deoksiguanozin (8-OHdG) Ölçümü	47
4.12. Doku Kaspaz-3 Aktivitesi	47
4.13. Doku Sitokin [Tümör Nekroz Faktör (TNF)- α , İnterlökin (IL)-1 β , IL-6, IL-8 ve İnterferon (IFN)- γ] Düzeyleri	48

İÇİNDEKİLER	SAYFA
4.14. Doku Transforme Edici Büyüme Faktörü (TGF)- β 1, Smad-3 ve Matriks Metalloproteinaz (MMP)-9 Düzeyleri	49
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ	59
7. KAYNAKLAR	60
EKLER	98
Etik Kurul Onayı	98
ÖZGEÇMİŞ	99
TEZ ÇALIŞMASI KAYNAKLI BİLDİRİ	101

TABLÖLAR LİSTESİ

	SAYFA
Tablo 2.1. İBH'nin prevelans ve insidanslarının bölgesel dağılımı	8
Tablo 2.2. İBH'de klinik bulgular	13
Tablo 2.3. İBH'de posa önerisi	17
Tablo 2.4. Flavonoid alt sınıflaması ve besin örnekleri	23
Tablo 2.5. Gilaburunun (<i>Viburnum opulus L.</i>) besin içeriği	25
Tablo 2.6. Gilaburunun (<i>Viburnum opulus L.</i>) kimyasal bileşik içeriği	26
Tablo 3.1. HPLC'de kullanılan gradient elüsyon profili	31
Tablo 4.1. Deney gruplarına ait doku yaş ağırlıkları değerleri (g)	38
Tablo 4.2. Deney gruplarına ait doku tümör nekroz faktör (TNF)- α , interleukin (IL)-1 β , IL-6, IL-8 ve interferon (IFN)- γ düzeyleri	52

ŞEKİLLER LİSTESİ

	SAYFA
Şekil 2.1. Polifenollerin sınıflandırılması	22
Şekil 4.1. Klorojenik asit molekülünün spektrumu	36
Şekil 4.2. Deney gruplarına ait makroskopik skor değerleri	37
Şekil 4.3. Deney gruplarına ait mikroskopik skor değerleri	42
Şekil 4.4. Deney gruplarına ait myeloperoksidaz (MPO) aktivitesi değerleri	43
Şekil 4.5. Deney gruplarına ait malondialdehit (MDA) seviyeleri	43
Şekil 4.6. Deney gruplarına ait glutatyon (GSH) seviyeleri	44
Şekil 4.7. Deney gruplarına ait luminol-aracılı kemiluminesans (KL) değerleri	45
Şekil 4.8. Deney gruplarına ait lusigenin-aracılı kemiluminesans (KL) değerleri	45
Şekil 4.9.1. Deney gruplarına ait nitrik oksit (NO) kemiluminesans (KL) değerleri	46
Şekil 4.9.2. Deney gruplarına ait peroksinitrit (ONOO ⁻) kemiluminesans (KL) değerleri	47
Şekil 4.10. Deney gruplarına ait 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) değerleri	48
Şekil 4.11. Deney gruplarına ait kaspaz-3 değerleri	48
Şekil 4.12.1. Deney gruplarına ait transforme edici büyüme faktörü (TGF)- β_1 değerleri	50
Şekil 4.12.2. Deney gruplarına ait smad-3 değerleri	50
Şekil 4.12.3. Deney gruplarına ait matriks metalloproteinaz (MMP)-9 değerleri	51

RESİMLER LİSTESİ

	SAYFA
Resim 2.1. Gilaburu (<i>Viburnum opulus L.</i>)	24
Resim 2.2. Gilaburunun (<i>Viburnum opulus L.</i>) Türkiye’de dağılımı	25
Resim 4.1. Deney gruplarına ait kolonların görüntüleri	38
Resim 4.2.1. Kontrol grubuna ait doku örneğinin histolojik görünümü	39
Resim 4.2.2. Asetik asit (AA) kolit grubuna ait doku örneğinin histolojik görünümü	40
Resim 4.2.3. Gilaburu (GB) tedavili asetik asit (AA) kolit grubuna (AA+GB) ait doku örneğinin histolojik görünümü	40
Resim 4.2.4. Gilaburu (GB) ön tedavili asetik asit (AA) kolit grubuna (GB+AA+GB) ait doku örneğinin histolojik görünümü	41
Resim 4.2.5. Sülfasalazin (SS) tedavili AA kolit grubuna (AA+SS) ait doku örneğinin histolojik görünümü	41

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

AA	Asetik asit
CAT	Katalaz
DSS	Dekstran sülfat sodyum
FOS	Fruktooligosakkarit
GB	Gilaburu
GPx	Glutasyon peroksidaz
GSH	Glutasyon
IFN-γ	İnterferon- γ
IL-	İnterlökin-
İBH	İnflamatuvar bağırsak hastalığı
iNOS	İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
MDA	Malondialdehit
MMP	Matriks metalloproteinaz
MPO	Myeloperoksidaz
n-3	Linolenik asit
n-6	Linoleik asit
n-9	Oleik asit
NF-κB	Nükleer faktör kappa-B
NO	Nitrik oksit
NOS	Nitrik oksit sentaz

ONOO⁻	Peroksinitrit
RNT	Reaktif nitrojen türleri
ROT	Reaktif oksijen türleri
SOD	Süperoksit dismutaz
TGF-	Transforme edici büyüme faktörü
Th-	Yardımcı T hücresi
TNBS	Trinitrobenzen sülfonik asit
TNF-α	Tümör nekroz faktörü- α
TPN	Total parenteral beslenme

Sıçanlarda Deneysel Kolit Modelinde Gilaburu'nun (*Viburnum opulus L.*) Olası Tedavi Edici ve Koruyucu Etkilerinin Araştırılması

Öğrencinin Adı: Begümhan ÖMEROĞLU YEL

Danışmanı: Doç. Dr. Berna KARAKOYUN LAÇIN

Anabilim Dalı: Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Gilaburu (*Viburnum opulus L.*, GB) ülkemizde etnobotanik kullanımı olan ve zengin polifenol içeriğine sahip bir meyvedir. Çalışmanın amacı, sıçanda asetik asit (AA) ile oluşturulan ülseratif kolit modelinde GB meyve ekstresinin etkilerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Kolit oluşturulduktan hemen sonra veya 1 hafta önce başlanacak şekilde sıçanlar GB (100 mg/kg/gün; oral) ile kolit sonrası 3 gün boyunca tedavi edildiler. Kontrol ve AA gruplarına serum fizyolojik (1 ml; oral), farklı gruba ise sülfasalazin (pozitif kontrol, 100 mg/kg/gün; oral) 3 gün boyunca uygulandı. 3. günde biyokimyasal değerlendirmeler için kolon örnekleri alındı. Veriler ANOVA ve Student'ın t testi ile değerlendirildi. Çalışma M.Ü. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (84.2017.mar).

Bulgular: AA grubundaki yüksek hasar skorları, artmış doku yaş ağırlığı, doku myeloperoksidaz aktivitesi, malondialdehit, 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG), kaspaz-3, sitokin [tümör nekroz faktör- α , interleukin (IL)-1 β , IL-6, IL-8], transforme edici büyüme faktörü (TGF)- β_1 , smad-3, matriks metalloproteinaz (MMP)-9 seviyeleri ve kemiluminesans değerleri ve antioksidan glutatyon seviyelerindeki belirgin düşüş GB tedavileri ile geri dönmüştür ($p < 0,05-0,001$). 8-OHdG, IL-8, TGF- β_1 ve MMP-9 seviyeleri ise sülfasalazin tedavisi ile değişmemiştir.

Sonuçlar: AA kolit modelinde antioksidan ve anti-inflamatuvar etkilerini dokuya nötrofil göçünü engelleyerek, reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve apoptozu baskılayarak, endojen glutatyonu koruyarak, oksidatif DNA hasarını düzelterek ve inflamatuvar mediyatörleri düzenleyerek gerçekleştiren gilaburu, gelecekte ülseratif kolit'in önlenmesi ve tedavisinde dikkate alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Ülseratif kolit, Gilaburu, *Viburnum opulus L.*, Oksidatif hasar, Flavonoidler

Investigation of Possible Therapeutic and Protective Effects of Gilaburu (*Viburnum opulus L.*) in Experimental Colitis Model in Rats

Student's Name: Begümhan ÖMEROĞLU YEL

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Berna KARAKOYUN LAÇIN

Department: Department of Nutrition and Dietetics

ABSTRACT

Aim: Gilaburu (*Viburnum opulus L.*, GB) is a fruit with rich polyphenol content and used ethnobotanically in the Central-Anatolia Region of Turkey. This study aimed to investigate the effects of GB fruit extract in a rat model of acetic acid (AA)-induced ulcerative colitis.

Material and Method: Starting immediately after or 1 week before the colitis induction, the rats were treated with GB (100 mg/kg/d; p.o.) for 3 days following the colitis induction. The control and AA groups received saline (1 ml; p.o.), whereas another group received sulfasalazine (positive control, 100 mg/kg/d; p.o.) for 3 days. Colonic samples were taken for the biochemical assessments on the 3rd day.

Results: High damage scores, elevated tissue wet weight, tissue myeloperoxidase activity, malondialdehyde, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG), caspase-3, cytokine [tumor necrosis factor- α , interleukin (IL)-1 β , IL-6, IL-8], transforming growth factor (TGF)- β_1 , smad-3, matrix metalloproteinase (MMP)-9 levels and chemiluminescence values, and a pronounced decrease in antioxidant glutathione levels of the AA group were all reversed by GB treatments ($p < 0.05-0.001$). 8-OHdG, IL-8, TGF- β_1 and MMP-9 levels were not statistically changed by sulfasalazine treatment.

Conclusions: Gilaburu exerts both the antioxidant and anti-inflammatory effects against AA-induced colonic inflammation by suppressing neutrophil accumulation, inhibiting reactive oxidant species and apoptosis, preserving endogenous glutathione, improving oxidative DNA damage and regulating inflammatory mediators, suggesting a future potential role in the treatment and prevention of ulcerative colitis.

Keywords: Ulcerative colitis, Gilaburu, *Viburnum opulus L.*, Oxidative damage, Flavonoids

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), gastrointestinal kanalın akut ve kronik inflamasyonu ile karakterize, klinik, epidemiyolojik ve patolojik bulguları olan ancak kesin etiyojisi bilinmeyen bir grup hastalığı içine alır. Bu hastalık grubu arasında yer alan Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gastrointestinal kanalın çeşitli yerlerinde kronik inflamasyon ile kendini belli eder. Crohn hastalığı, ağızdan anüse kadar, sindirim sisteminin her segmentinde tutulum gösterebilen fokal, transmural, kronik granümatöz, inflamatuvar bir hastalıktır. Ülseratif kolit ise, kolon ile sınırlı yaygın mukozal inflamasyon ile karakterizedir ve ince bağırsak tutulumu gözlenmez. Rektum sıklıkla tutulur; homojen, simetrik ve proksimal yayılım gösterebilir (Balmus ve ark., 2016).

İBH patogeneğinde yer alan mekanizmaları araştırmak amacı ile deney hayvanlarında farklı ajanlar kullanılarak akut ve kronik inflamasyon modelleri geliştirilmiştir. Bu modeller arasında yaygın olarak kullanılan asetik asit kolit modeli histopatolojik ve morfolojik olarak insanlarda görülen ülseratif kolit ile benzerlik göstermektedir. Asetik asitin intrarektal uygulanması sonucu oluşan lezyonlar mukozal, akut ve non-transmuraldır. Ayrıca, basit, ucuz ve tekrarlanabilir olan bu model uygun bir deneysel ülseratif kolit modeli olarak kabul edilmektedir (Randhawa ve ark., 2014).

Hastalığın ilerlemesine neden olan olası mekanizmalar ve mediyatörler konusunda oldukça fazla çalışma yapılmaktadır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, araşidonik asit kaskadının siklooksijenaz ve lipooksijenaz yollarının çeşitli ürünleri (prostaglandin E₂, prostasiklin, lökotrien B₄, tromboksan A₂ gibi), nitrik oksit (NO), reaktif oksijen türleri (ROT), endotoksin ve transforme edici büyüme faktörü (TGF)- β , interlökin (IL)-1 β , IL-6, IL-8, tümör nekroz faktörü (TNF)- α ve interferon (IFN)- γ gibi sitokinlerin de hasar mekanizmasında rollerinin olabileceği öne sürülmüştür (Pereira ve ark., 2015; Stenson, 2014; Guan ve Zhang, 2017; Soufli ve ark., 2016).

Birçok deneysel kolit modelinde ve İBH'de aktive olmuş nötrofillerin ve makrofajların varlığı gösterilmiştir (Higa ve ark., 1997; Hallgren ve ark., 1989). Kolonik inflamasyonda özellikle nötrofillerin bol miktarda ROT üretiminden sorumlu oldukları saptanmıştır (Wallace ve ark., 1998). Ayrıca, NO'nun da mikrovasküler sistemde vazodilatör etkisi olmakla birlikte sitotoksik radikallerin üretiminde rolü olduğu bilinmektedir. Epitel hücrelerinden salınan NO, inflamatuvar hücreler tarafından salınan süperoksit radikali ile reaksiyona girdiğinde potent bir reaktif anyon olan peroksinitrit (ONOO⁻)'i oluşturmaktadır. ONOO⁻, hücre membranlarında lipid peroksidasyonunu başlatarak sülfidril gruplarının oksidasyonuna ve sonuçta doku hasarına neden olmaktadır (Beckman ve ark., 1990).

Ülseratif kolit patogenezinde mukozal bariyerin, kolon lümen yüzeyindeki florayı ve gıda antijenlerine karşı bağışıklık reaksiyonunu sınırladığı düşünülmektedir. Mukozal bariyerin bozulması TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve INF- γ gibi inflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi ile sonuçlanır. Ayrıca, nötrofillerin infiltrasyonu mukozal hasarı artırır (Xavier ve Podolsky, 2007). TNF- α ve IL-1 β gibi sitokinlerin birçoğu IL-8 ekspresyonunu uyarabilir ve artmış IL-8 sekresyonu da aktif kolitin histolojik derecesi ile korelasyon göstermektedir (Daig ve ark., 1996).

İBH etyopatogenezinde yer alan mekanizmalar tam olarak açıklığa kavuşturulamamış olmakla birlikte, immünolojik, enfeksiyöz, genetik, alerjik ve çevresel faktörlerin rolleri olduğuna dair bulgular mevcuttur (Yadav ve ark., 2016). Ayrıca, İBH görülme sıklığı endüstrileşmiş ülkelerde beslenme alışkanlıkları, çevresel ve sosyal faktörler değiştiği için son yüzyılda endişe verici oranda artış göstermiştir (Kaplan, 2015). Günümüzde tedavide kullanılan ilaçlar, hastalığın nedeni tam olarak bilinmediği için sebebe yönelik değil, inflamasyonun gerilemesini sağlayan anti-inflamatuvar ilaçlardır.

Diyet müdahalesinin ve diyet değişikliklerinin İBH tedavisi için yararlı olabileceği öne sürülmektedir (Stein ve Hanauer, 2000). Kaliteli lif tüketiminin, probiyotik ve/veya prebiyotik veya omega-3 yağ asidi alımının insanlarda bağırsak inflamasyonunu önlediği gösterilmiştir (Fernández-Bañares ve ark., 1999; Gil, 2002; Sartor, 2004).

Kayseri ve çevresinde yetismekte olan gilaburu (*Viburnum opulus L.*) meyvelerinin suyu halk arasında geleneksel bir içecek olarak tükutilmektedir. Klorojenik asit, kuarsetin, kafeik asit, p-kumarik asit gibi fenolik bileşiklerden ve L-malik asit, okzalik asit, tartarik asit, L-askorbik asit gibi organik asitlerden oldukça zengin bir meyvedir (am, 2005). İnsan sağlığı açısından fenolik bileşikler antimikrobiyal, antioksidan etki göstermeleri ve enzim inhibisyonuna neden olmaları gibi birçok açıdan önem taşıtmaktadır. Fenolik bileşikler içerisinde flavonoidler antioksidan kapasitesi en yüksek bileşiklerdir; antialerjik, anti-inflammatuvar, antiviral ve antiproliferatif aktiviteye de sahiptirler (Hakkinen, 2000).

Gilaburu meyvesinin kalp hastalığı, öksürük ve soğuk algınlığı, sindirim problemleri, kanamalar, solunum sıkıntısı, yüksek kan basıncı, tüberküloz, duodenal ülserler, böbrek ve mesane enfeksiyonları, menstrüel ağrılar ve mide krampları gibi hastalıkların tedavisinde faydalı olduğu gösterilmiştir (Cesoniene ve ark., 2010; İlhan 2014; Soylak ve ark., 2002). Ayrıca, meyvesinden elde edilen suyun içilmesi de böbrek taşlarının düşürölmesine yardımcı olmaktadır (Sezik ve ark., 2001). İlave olarak, antikarsinojenik, antinosiseptif, relaksan, spazmolitik, hepatoprotektif, hipoglisemik, antioksidan ve antiasetilkolinesteraz etkileri olduğu da yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur (Ülger ve ark., 2013; Altun ve ark., 2010; Cometa ve ark., 2009; Sever Yılmaz ve ark., 2006; Altun ve Yılmaz, 2007; Erdoğan Orhan ve ark., 2011).

Sonuç olarak, İBH patogeneziini aydınlatabilmek ve etkili tedavi yöntemlerine ulaşabilmek için çok sayıda deneysel model geliştirilmiş ve pek çok ajanın tedavi edici rolü ortaya konulmaya çalışılmıştır. Fakat zengin polifenol içeriğine sahip olan ve son yıllarda üzerinde sayılı araştırmalar yapılan gilaburunun deneysel ülseratif kolit modelindeki rolü bilinmemektedir. Bu çalışmada, ölkemizde tüketilen gilaburunun sıçanlarda asetik asit ile oluşturulan deneysel kolit modelinde olası tedavi edici ve koruyucu etkilerini biyokimyasal ve histolojik yöntemler kullanarak araştırmak amaçlanmıştır. Elde edilen bulgular ışığında, günümüzde önemli sağlık sorunu olmaya devam eden ülseratif kolitte farklı bir beslenme tedavisi yaklaşımı oluşturulabilir. Ayrıca, morbiditesi yüksek olan ve görölme sıklığı giderek artan bir hastalık grubu olan İBH ile ilgili bu çalışma sayesinde gilaburunun da diğer ümit verici ajanlar gibi tedavide yer alacağını düşünmekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (İBH)

Gastrointestinal kanalın akut ve kronik inflamasyonu ile karakterize idiyopatik İBH, Crohn hastalığı ve ülseratif kolitin dahil olduğu multifaktöriyel bir bağırsak hastalığı grubudur (Andersen ve ark., 2012; Hassan ve ark., 2013; Sartor, 1995; Ventham ve ark., 2013).

Crohn hastalığı, ağızdan anüse kadar sindirim sisteminin herhangi bir segmentinde tutulum gösterebilen fokal, kronik granüloamatöz, transmural inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile karakterize, remisyon ve alevlenmelerle seyreden bir hastalıktır. Sıklıkla terminal ileum ve kolonda tutulum yaygındır (Sartor, 1995; Balmus ve ark., 2016). Crohn hastalığında inflamasyonlu bölgeler arasında sağlıklı dokular da bulunmaktadır ve tutulum segmental şekildedir. Bağırsak duvarının kalınlaşması ve lümen daralmasına bağlı obstrüksiyonlar, fistüller, fisürler ve granülomlar, kanlı ve mukuslu diyare sık görülmektedir (Kliegman ve Nelson, 2007; Geissler ve ark., 2005).

Ülseratif kolit ise ince bağırsak tutulumu olmaksızın sadece kolon ve rektumda yaygın mukozal inflamasyon ile karakterizedir, remisyon ve alevlenmeler ile kendini belli eder (Sartor, 1995; Khor, 2011). Bu hastalıkta epitel hücrelerinde nekroz, bağırsak mukozasında ödem, inflamatuvar hücreler ve polimorfonükleer hücrelerden oluşan kript abseleri, vasküler konjesyon ve ülserler görülür (Balmus ve ark., 2016). Tutulum çoğunlukla homojen, simetrik ve proksimal yayılım gösterir (Sartor, 1995). Crohn hastalığının aksine tutulum devamlı ve genellikle mukozaldır. Hafif vakalarda inflamasyon yalnızca rektumda (proktit), şiddetli vakalarda ise bütün kolonda (pankolit) görülür. Hastalık ilerlediğinde üzerine eklenen bakteriyel enfeksiyonun katkısıyla ülserler devamlılık kazanır ve yerleşir. Kanlı ve mukuslu diyare, rektal kanama, ülserasyonlar, megakolon ve sklerozan kolanjit sık görülür (Kliegman ve Nelson, 2007; Geissler ve ark., 2005).

İBH patogenezinin daha iyi anlaşılabilmesi için deney hayvanlarında (sıçan, fare gibi) oral yoldan sülfatlı polisakkaritlerin, topikal olarak toksik ajanların, luminal olarak bakteriyel kemotaktik peptidlerin veya immünomodülatuar ajanların uygulanması ile akut ve/veya kronik inflamasyon modelleri geliştirilmiştir (Eberhart ve Dubois, 1995). Yaygın olarak, 2,4,6-trinitrobenzen sülfonik asit (TNBS), dinitroklorobenzen (DNCB), dekstran sülfat sodyum (DSS), oksazolon ve asetik asit ile oluşturulan kolit modelleri kullanılmaktadır (Randhawa ve ark., 2014). Sensitize edici allerjen bir madde olan TNBS, granüloma oluşumu ile karakterize hem akut hem de kronik inflamasyona neden olmaktadır (Morris ve ark., 1989). Benzer şekilde DNCB de gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonuna yol açarak akut kolit oluşturmaktadır (Bicks ve Rosenberg, 1964). Deney hayvanlarının içme sularına DSS eklenmesi, kanlı diyare, ülserasyon ve granülositlerin infiltrasyonu karakterize akut kolit meydana getirmektedir (Randhawa ve ark., 2014). İntrakolonik oksazolon ve etanol uygulanmasının TNBS ile oluşturulan kolitin tersine, ülseratif kolit ile benzerlik gösterdiği saptanmıştır (Boirivant ve ark., 1998).

Asetik asit gibi topikal uygulanan ajanlar kronik inflamatuvar bir yanıt olmaksızın akut kolit modeli oluşturmaktadır (Yamada ve ark., 1992). Asetik asitin seyreltik solüsyonunun intrarektal uygulanması, intestinal dokuda artmış nötrofil infiltrasyonu, mukozal ve submukozal nekroz, vasküler dilatasyon, ödem ve submukozal ülserasyon ile karakterize, non-transmural inflamasyona neden olur (Randhawa ve ark., 2014). Asetik asit uygulaması 4 saat içerisinde inflamasyon olmaksızın kolonik epitel yıkım ile sonuçlanır, akut inflamatuvar hücrelerin göçü ile devam eder ve inflamatuvar yanıt 7 gün içinde gerileme gösterir (Qin ve ark., 2011). Sıçanlarda asetik asit ile oluşturulan kolonik inflamasyon 2-3 haftada tamamen iyileşir (Yamada ve ark., 1992). Bu model, lezyonların özelliği açısından insanlardaki ülseratif kolite benzerlik gösterir. Histopatolojik olarak tabloya inflamasyon hakimdir. Ayrıca kolay ve tekrarlanabilir bir modeldir (Randhawa ve ark., 2014).

2.1.1. Epidemiyolojisi

İlk kez 1642’de Fransa kralı XIII. Louis’in yaşamını anlatan günlük notlarda bahsedilen İBH, 1950’li yıllarda dünyanın belli sanayileşmiş bölgelerinde, modern

tarzda beslenen şehirliilerin hastalığı olarak kabul edilirken, günümüzde her toplumda görülmektedir (Aktan ve ark., 1970).

Genel olarak İBH, herhangi bir yaşta ortaya çıkabilmekle birlikte ergenlik ve erken erişkinlik dönemlerinde daha sık görülür. Cinsiyet farklılığı göstermeksizin 15-30 yaş aralığında tanı konulur. Yeni tanı alan İBH'lerin yaklaşık %30'u ise 20 yaş altındadır (Jess, 2005; Oliva-Hemker ve ark., 2002).

İBH insidansı, tüm dünyada çocuklar ve yetişkinler arasında sürekli olarak artmaktadır (Ventham ve ark., 2013). Etnik köken ve coğrafi bölgeler İBH görülme sıklığına etki eden faktörler arasındadır (Fu ve ark., 2012; Goodhand ve ark., 2012). Kuzey Amerika ve Kuzey-Batı Avrupa'da hastalık daha sık görülmektedir. Özellikle 1950'li yıllardan sonra bu bölgelerde hastalık insidansı belirgin olarak artış göstermiştir. Doğu Avrupa, Güney Amerika, Asya ve Afrika'da insidans ve prevelans oranları önceki yıllarda daha düşük olmakla birlikte, son 10 yılda bu bölgelerde de hastalığın görülme sıklığı giderek artmıştır. Bu oranların yaş, zaman ve coğrafik bölgelere göre farklılık göstermesi, çevresel faktörlerin hastalığın ortaya çıkmasında belirgin rol oynadığını düşündürmektedir (Göktürk ve Karaca, 2012). Ülkemizde İBH insidansı ülseratif kolit için 2,6/100000 ve Crohn hastalığı için 1,4/100000 iken, prevelansı sırası ile 100/100000 ve 130/100000 olarak bildirilmiştir (Göktürk ve Karaca, 2012; Saka ve ark., 2014). Dünyada ise hastalıkların insidansı sırası ile 12,7/100000 ve 24,3/100000; prevelansı ise %0,5 ve %1,0'dir (Ventham ve ark., 2013). Dünyada çeşitli bölgelerdeki İBH prevelans ve insidanslarının dağılımı Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. İBH'nin prevelans ve insidanslarının bölgesel dağılımı (100000 kişide) (Molodecky ve ark., 2012).

	Crohn Hastalığı		Ülseratif Kolit	
	İnsidans	Prevelans	İnsidans	Prevelans
Avrupa	0,3-12,7	0,6-322,0	0,6-24,3	4,9-505,0
Asya-Orta Doğu	0,04-5,0	0,88-67,9	0,1-6,3	4,9-168,3
Kuzey Amerika	0,00-20,2	16,7-318,5	0,00-19,2	37,5-248,6

2.1.2. Etiyolojisi

İBH'nin altında yatan etiyoloji tam olarak bilinmemekle birlikte genetik yatkınlık, çevresel ve immünolojik faktörler arasındaki etkileşimin hastalığın gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (Selby, 1999). İBH'li çocukların yaklaşık %20-30'unda aile öyküsü bulunmaktadır (Polito ve ark., 1996). Crohn hastalığı veya ülseratif koliti olan kişilerin birinci derece akrabalarında İBH görülme riskinin 8-10 kat daha fazla olduğu ve ikizler arasında bu riskin daha da arttığı bildirilmiştir (Cho ve Brant, 2011). Crohn hastalığında ülseratif kolite göre genetik risk daha yüksektir (Özkan, 2003). Enfeksiyonlar, stres, diyet, ilaç, sigara ve oral kontraseptiflerin kullanımı, apendektomi, yenidoğan gastroenteriti ve bebeklik döneminde anne sütü almamak gibi faktörlerin de İBH etiyolojisinde etkili olduğu saptanmıştır (Bosani ve ark., 2009; Selby, 1999). Çevresel faktörlerden en fazla sigara üzerine çalışma bulunmaktadır. Ülseratif kolitin sigara ile gerilediği, Crohn hastalığının ise sigara içenlerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir (Bosani ve ark., 2009; Selby, 1999). Beslenme alışkanlıklarının hastalığı etkileme derecesi son zamanlarda irdelenmektedir. İBH ile monosakkarit, disakkarit ve hayvansal kaynaklı protein tüketimi, diyetin yağ asidi türü, sebze ve meyve tüketimi ve lif alımı arasında ilişki gösterilmiştir (Spooren ve ark., 2013; Gentschew ve Ferguson, 2012). Diyet bileşenlerinin oksidatif stresi etkileyerek bağırsak homeostazını değiştirebileceği saptanmıştır (Andersen ve ark., 2012). Ayrıca, intestinal inflamasyonu düzenleyen transkripsiyon faktörlerin ekspresyonunu, kısa zincirli yağ asitleri gibi inflamatuvar cevapta yer alan medyatörlerin üretimini veya bağırsak mikrobiyotasını kısmen değiştirerek dolaylı yoldan inflamasyonu etkileyebileceği de düşünülmektedir (Andersen ve ark., 2012).

2.1.3. Patogenezi

İBH patogenezi bağırsakların bariyer işlevinde, hücresel canlılığında ve mikroflorasında anormal immünolojik yanıt oluşmasıyla açıklanmaktadır (Zemljic ve ark., 2014). Genetik yatkınlığı olan bireylerde mukozal immün sistemdeki defekt nedeniyle, luminal mikroflora ve diğer antijenlere karşı oluşan immün yanıt sonucunda İBH gelişmektedir (Cromer ve ark., 2011). İBH'de humoral ve hücresel immünite birlikte rol oynamaktadır (Chidlow ve ark., 2006).

Tüm inflamatuvar reaksiyonlarda olduğu gibi İBH’de de hücre proteinlerinin homeostazı bozulmuştur. İBH patogenezinde yardımcı T hücreleri (Th) başrolde (Zhang ve Li, 2014). Crohn hastalığında, Th1 ve Th17 hücreleri ile düzenleyici T hücreleri (Treg) rol oynamaktadır (Strober ve Fuss, 2011; Alex ve ark., 2009). IL-23’ün (Treg inhibitörü) aracılık ettiği Th17 hücre aktivasyonu ile IL-17 ve IL-22 salgısı artar (Sarra ve ark., 2010). Diğer yandan, Th1 hücre aktivasyonu IFN- γ , IL-2 ve TNF- α üretir, ancak IFN- γ , IL-17 tarafından inhibe edilebilir (Rovedatti ve ark., 2009). Th1, Th17 ve Treg hücreleri arasındaki denge bozulduğunda Crohn hastalığı oluşur. Th2 hücreleri ise ülseratif kolitte rol oynamaktadır. Th2 hücre aktivasyonu TGF- β_1 , IL-4 ve IL-5 salgısının artışı ile karakterizedir (Nagaishi ve Watanabe, 2017; Strober ve ark., 2010; Liu ve ark., 2009; Corridoni ve ark., 2014). Ayrıca, ülseratif kolitte antijen sunan hücreler ve dendritik hücreler tarafından aktive edilen doğal öldürücü T hücrelerinden IL-13 salgılanmaktadır (Mannon ve ark., 2011). Ülseratif kolitli hastalarda, lamina propriadaki T hücreleri apoptozu artırarak mukozal hasarda önemli rol oynamaktadır (Bosani ve ark., 2009).

İnflamasyon başladıktan sonra bir saat içerisinde kandan inflamasyonlu dokuya nötrofil göçü gerçekleşir. İnflamasyonlu dokuda lamina propriadaki aktif makrofajlar ve dendritik hücrelerden nötrofil kemotaksisine neden olan ve hasarı artıran kemotaktik maddeler (IL-8), lenfokinler ve proinflamatuvar sitokinler (IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IFN- γ , TNF- α) salınır (Guyton ve Hall, 2013; Zanello ve ark., 2014). Böylece, mukozal inflamasyon ve epitel bariyerin hasarlanması hızlanır (Bosani ve ark., 2009; Shanahan, 1993; Shanahan ve ark., 1992; İşeri ve ark., 2005). İnflamasyonlu kolonik dokuya göç eden nötrofillerden aşırı miktarda salgılanan ROT da oksidatif hasara neden olur (Hermaowicz ve ark., 1985; Omatsu ve ark., 2005). Bağırsak inflamasyonunun oksidatif ve nitrostatif strese yol açan hem ROT’un hem de reaktif nitrojen türlerinin (RNT) aşırı üretimiyle ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Wendland ve ark., 2001). ROT arasında süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$), hidroksil radikali ($OH^{\cdot}$), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroperoksil ($HO_2^{\cdot}$), hipokloröz asit ($HOCl$), lipid peroksil ($LOO^{\cdot}$), alkoksil ($LO^{\cdot}$) ve tekli oksijen (O_2) sayılabilir (Halliwell ve Gutteridge, 1990; Rice-Evans ve Burdon, 1993). RNT’nin en yaygın örnekleri ise NO ve azot dioksittir ($NO_2^{\cdot}$). ROT ve RNT diğer radikal olmayan reaktif türlere dönüşebilir. Bu türler fizyolojik ve patolojik durumlarda canlı organizmalar tarafından

üretir ve kolaylıkla serbest radikal reaksiyonlarına neden olabilirler (Pham-Huy ve ark., 2008; Valko ve ark., 2007). NO, inflamatuvar sinyallerini, transkripsiyon faktörlerini, lökosit hareketlerini ve apoptozu uyarmaktadır (Clemente ve ark., 2012). NO ve O_2^- oldukça reaktiftir ancak daha reaktif olan $ONOO^-$ oluşturmak için birbirleriyle reaksiyona girerler (Dedon ve Tannenbaum, 2004; Gersch ve ark., 2009). Proinflamatuvar koşullar altında, O_2^- ve NO'nun eşzamanlı üretimi $ONOO^-$ oluşum hızını artırır (Pacher ve ark., 2007).

Otokrin ve parakrin etkilere sahip olan NO, nitrik oksit sentaz (NOS) tarafından sentezlenir (Patel ve ark., 1999; Cromer ve ark., 2011). Fizyolojik ve patofizyolojik koşullarda önemli rollere sahip olan NOS 3 çeşittir (Förstermann ve Sessa 2012);

1. Endotel nitrik oksit sentaz (eNOS): Endotel NO kaynağıdır.
2. İndüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS): İntestinal NO kaynaklarından biridir.
3. Nöronal nitrik oksit sentaz (nNOS): Sinaptik şekillenme ve sinir iletimini düzenler.

eNOS lökosit ve trombositlerin endotele yapışmalarına engel olur, vazodilatasyon sağlar ve vasküler geçirgenliği artırır. eNOS, İBH'de azalır ve bu durum endotel bağımlı vazodilatasyonu azaltırken kontrolsüz oksidatif ürün artışı meydana getirir (Cromer ve ark., 2011; Chidlow ve ark., 2007). Lökosit kaynaklı iNOS ise inflamasyonu artırır (Cromer ve ark., 2011). İBH'de endotoksin ile IFN- γ , IL-1 β ve TNF- α gibi sitokinlerin iNOS'u tetiklemesi sonucunda NO seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (Gözükara, 2011; Martinez ve ark., 2008).

İnflamasyonlu dokudan salınan sitokinler intestinal epitel hücrelerde apoptozu neden olur. Apoptoz, doğrudan inflamasyon ile bağlantılı olmamakla birlikte, inflamasyonla ortaya çıkan NO apoptozu indükler (Fiocchi, 1998; Grisham ve ark., 2002). Ayrıca fazla miktarda üretilen ROT, lipidlerde, proteinlerde ve nükleik asitlerde yıkıcı etkilere neden olarak DNA hasarına yol açar (Fang ve ark., 2002; Sedelnikova ve ark., 2010; Khodayari ve ark., 2013; Çadircı ve ark., 2007). $ONOO^-$ gibi RNT'ler, oksidatif DNA hasarında önemli rol oynarlar. İBH'de ROT ve RNT, DNA ile reaksiyona girerek oksidatif DNA hasarının göstergesi olan 8-hidroksideoksiguanozin

(8-OHdG) seviyesini artırır (Murphy ve ark., 1998; Collins ve ark., 2004). Ayrıca, oksidatif DNA hasarı İBH'nin neden olduğu karsinogenez patogenezinde önemlidir (Wiseman ve Halliwell, 1996).

Patofizyolojik koşullarda aşırı üretilen ROT'un ortadan kaldırılması süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) ile bunların substratlarından (glutatyon ve α -tokoferol gibi) oluşan antioksidan sistemler tarafından kontrol edilir (Krinsky, 1992; Alzoghaibi, 2013; Baumgart ve Carding, 2007). Endojen antioksidanlar arasında bulunan indirgenmiş glutatyon (GSH), ROT'un ve serbest radikallerin ortadan kaldırılmasını sağlar (Rahman ve ark., 2012). GSH, antioksidan enzim GPx substratıdır ve birçok reaktif türün toplayıcısı olarak görev yapar (Karp ve Koch, 2006). İBH'de intestinal mukozada ana hücrel antioksidan enzimler olan SOD ve GPx ile antioksidan substratı olan GSH aktivitelerinin azaldığı saptanmıştır (Hengstermann ve ark., 2008).

Matriks metalloproteinazlar (MMP'ler) tarafından ekstrasellüler matriksin (ECM) aşırı bozulması ülseratif kolitli hastalarda kolonik mukozal inflamasyon ve ülserasyona neden olmaktadır (Von Lampe ve ark., 2000). Bağırsak inflamasyonu MMP'lerin aşırı aktivasyonuna yol açarak lökositlerin inflamatuvar bölgelere infiltrasyonuna neden olur (Vaday ve Lider, 2000). TNF- α , MMP'lerin salınımını indükleyen nükleer faktör kappa-B (NF- κ B) bağımlı yolları aktive ederek mukozal ülserasyonda çok önemli bir rol oynar (Louis, 2001). MMP-2 ve MMP-9'un ekspresyon düzeylerinin İBH'nin şiddeti ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (O'Sullivan ve ark., 2015; Garg ve ark., 2010). TGF- β_1 , MMP'lerin ve inhibitörlerinin önemli bir regülatörüdür ve etkilerini smad-3 sinyal yolağı üzerinden gösterir (Verrecchia ve Mauviel, 2002). İBH'de dokuda smad-3 seviyelerinde artış tespit edilmiştir (Di Sabatino ve ark., 2009).

2.1.4. Klinik bulguları

Ülseratif kolitin belirtileri çoğunlukla sinsidir. En belirgin semptom kanlı diyaredir, çoğu zaman acil dışkılama hissi veya tenezm (ıkınmaya rağmen dışkı yapamama veya dışkı yapma güçlüğü) ile birlikte kendini gösterir (Dignass ve ark., 2012). Hastalığın neden olduğu rektal inflamasyon mukuslu kanamaya neden olurken

tenezm ise rektal ödeme yol açmaktadır (Rao ve ark., 1987). Diyare günde 10-12 veya daha fazla sayıda olabilmektedir (Bozkurt ve Yıldız, 2008). Bununla birlikte hastalığın rektumla sınırlı olduğu hastalarda dışkılama alışkanlığında değişme olmaksızın kanama hatta kabızlık görülebilir (Selby, 1999). Abdominal bölgenin alt kısmında kramp şeklinde ağrı hissedilir fakat genellikle hafiftir. Ayrıca bulantı, kusma, epigastrik rahatsızlık, iştahsızlık, ateş ve kilo kaybı klinik bulgular arasındadır (Tablo 2.2.). Süt ve süt ürünlerine karşı intolerans oluşabilir. Kanamaya bağlı anemi, hipoproteinemi ve şiddetli diyare sonucu elektrolit dengesinde bozukluk meydana gelmektedir (Bozkurt ve Yıldız, 2008).

Crohn hastalarında transmural bağırsak tutulumuna bağlı olarak seroza ve peritonda yerleşik ağrı reseptörlerinin uyarılması nedeniyle karın ağrısı ülseratif kolitten daha sık görülür (Schwartz ve ark., 2002) (Tablo 2.2.). İntestinal striktürlerin kısmi ya da tam bağırsak tıkanmasına yol açması nedeniyle bulantı ve kusma oluşabilmektedir. Hastaların %10'unda perirektal apse/fistül gelişmektedir (Auvin ve ark., 2005). Çocuk ve ergenlerde başlangıç bulguları gelişme geriliği, yetersiz cinsiyet hormonu salınımı, artrit, kilo kaybı veya sebebi bilinmeyen ateş gibi sinsi olabilmektedir (Kim ve Ferry, 2004; Decker ve ark., 2001).

Tablo 2.2. İBH'de klinik bulgular (Farmer, 1994).

Ülseratif Kolit	Crohn Hastalığı
▪ Karın ağrısı ▪ İştahsızlık ve kilo kaybı ▪ Bulantı, kusma ▪ Kanlı mukuslu diyare ▪ Kabızlık ▪ Ateş ▪ Rektal kanama	▪ Aniden başlayan şiddetli karın ağrısı ▪ Kilo kaybı ▪ Bağırsak tıkanıklığı ▪ Diyare ▪ Rektal kanama ▪ Ateş ▪ Gece terlemeleri

2.1.5. Komplikasyonları

Sistemik komplikasyonları arasında;

1. Hepatobiliyer sistem hastalıkları
2. Perikolonjit
3. Yağlı karaciğer
4. Sklerozan kolonjit
5. Poliartrit
6. Göz lezyonları
7. Deri ve mukoza lezyonları (aft, eritema nodosum, pyoderma gangrenosum) ve
8. Anemi ve tromboflebit bulunmaktadır (Bozkurt ve Yıldız, 2008).

Alt gastrointestinal sistem kanamalarının çoğu kendiliğinden durur ancak bazı vakalarda acil kolektomi gerekebilir. Perforasyon en sık sigmoid kolonda ortaya çıkmaktadır, kortikosteroid tedavisi perforasyon riskini artırmaktadır. Hastalarda halsizlik, taşikardi, hipotansiyon, bağırsak seslerinde azalma/kaybolma, abdominal hassasiyet ve diyafram altında serbest hava görülmektedir. En sık hastane yatışlarına neden olan komplikasyon ise toksik megakolondur. Ülseratif kolit ile ilgili lokal komplikasyonlar; apse, fistül, kolon ve rektumun fibroz striktürü ve ağır kanamadır. Ülseratif kolitte anal fissürler, perianal apseler veya hemoroidler nadir olarak gelişmektedir (Dağlı ve ark., 2006). Ayrıca, hastalığın süresine bağlı olarak artmış inflamasyon ve nutrisyonel faktörler malignite riskini artırabilmektedir (Saka ve ark., 2014.).

İBH'nin her iki formunda malnütrisyon oluşabilmesine rağmen ülseratif kolitte daha az görülmektedir. Malnütrisyon mukozal, hücrel ve immün bariyerlerin fonksiyonunu etkileyebilir (Saka ve ark., 2014).

2.1.6. Tedavi seçenekleri

Tedavi protokolleri, bağırsak tutulumunun derecesine ve hastalığın şiddetini belirleyen inflamasyon bölgesine (proksimal veya distal) göre değişmektedir (Kornbluth ve Sachar, 2010; Ordas ve ark., 2012). İBH'nin tedavisinde amaç, remisyonun sürdürülmesi ve nutrisyonel durumun düzeltilmesini sağlamaktır (Saka ve ark., 2014). Başlangıç tanısında Crohn hastalığı ve ülseratif kolit ayrımı yapılması tedavi yaklaşımlarında farklılık yaratacağı için son derece önemlidir. Çocuklarda ve yetişkinlerde Crohn hastalığının başlangıç tedavisi ülseratif kolitten farklıdır. Örneğin

çocuklarda, Crohn hastalığında beslenme tedavisi ilk seçenek olarak önerilirken, ülseratif kolitte sülfasalazin veya mesalamin ve gerektiğinde kortikosteroidler ilk düşünülmesi gereken tedavi seçenekleri arasındadır (Escher ve ark., 2002).

Sülfasalazin aktif ülseratif kolit tedavisinde ve remisyonun sağlanmasında kullanılan bir ilaçtır. Kolonda bakteriyel azo redüktaz 5-aminosalisilik asit tarafından metabolize edilir (Peppercorn ve Goldman, 1972; Azad Khan ve ark., 1983). Piyasadaki adı salazopyrin olup, etken maddesi salisilazosülfapiridindir (Farmadex güncel ilaç rehberi).

İBH tedavisinde etkili tıbbi ajanların çoğu kortikosteroidler, anti-inflamatuvar ve immün sistemi baskılayıcı ilaçlar, antibiyotikler ve anti-TNF içerir. Anti-TNF, Crohn hastalığının çok daha ciddi vakalarında ve fistüllerin tedavisinde kullanılır, ancak ülseratif kolitte etkili değildir. Antibiyotikler ise özellikle İBH ile ilişkili komplikasyonlarda (fistül, abse vb) sıklıkla tercih edilir (Becker, 2015). Probiyotik ve prebiyotik kültürleri içeren gıda takviyeleri hem bağırsaktaki immünolojik yanıtı hem de gastrointestinal mikroflorayı düzenlediği için kullanılabilir (Saka ve ark., 2014).

Biyolojik tedaviler de İBH’de yeni nesil tedavi yöntemini oluşturmaktadır. Bu tedaviler başlıca doğal biyolojik preperatlar (aşı, kan ürünleri vs.), rekombinant peptit veya proteinler, antikör veya nükleik asit bazlı tedaviler, hücre ve gen tedavileridir (Bosani ve ark., 2009; Dignass ve ark., 2012).

Cerrahi tedavi, tıbbi tedavi başarısız olduğunda bağırsak bölümlerini ya da striktürleri onarmak için yapılır. Crohn hastalarının yaklaşık %50-70’inde hastalıkla ilişkili olarak cerrahi tedavi gerekmektedir. Bu müdahale hastalığı tedavi etmez, müdahaleyi takiben 1-3 yıl içinde hastalık tekrarlayabilmektedir. Hastalarda bağırsağın majör rezeksiyonu sonucu besinlerin malabsorpsiyonu görülür. Yoğun, birden fazla rezeksiyon yapılan hastalarda kısa bağırsak sendromu gelişmektedir. Ülseratif kolitli hastaların ise yaklaşık %20’sinde kolektomi ile hastalık düzelmektedir. Kolektominin gerekli olup olmadığı hastalığın şiddeti ve artan kanser riski göstergelerine göre belirlenmektedir (Saka ve ark., 2014).

2.1.6.1. Tıbbi beslenme tedavisi

Ülseratif kolitte; iştahsızlık, diyare, bulantı ve kusma sonucu hastalar yeterince beslenemedikleri için malnütrisyon görülmektedir. Bu nedenle akut dönemde hastayı enerji ve besin öğelerinden yeterli oranda besleyebilmek için bireyin durumuna bağlı olarak enerji ihtiyacı belirlenmelidir. Bunun için en pratik ve yaygın kullanılan yöntem Harris-Benedict Eşitliği'dir. Genel olarak inflamatuvar hastalığı olan bireyin enerji ihtiyacının belirlenmesinde, hastalığın şiddetine bağlı olarak bazal metabolizma hızı faktörü (1,2-2,0 arasında) cinsinden hesaplama yapılır. İntestinal obstrüksiyon veya sindirimde spesifik bir problem gibi nedenler olmaksızın diyet kısıtlamaları önerilmemektedir. Enerji gereksinimi tavsiye edilen diyet alımının %5-35 üzerine çıkmaktadır. Hastanın bulgularını göz önünde bulundurarak beslenme tedavisi yüksek enerjili olmalı ve öğün sayısı artırılmalıdır (Bozkurt ve Yıldız, 2008; Besler, 2008; Kleinman ve ark., 2004).

Aşırı karbonhidrat alımının sindirim bozukluğuna yol açarak bağırsak mikrobiyotasını değiştirdiği ve hastalığın şiddetlenmesine neden olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle ülseratif kolitli hastalarda karbonhidrat kısıtlamasının semptomların azaltılmasında etkili olduğu bildirilmiştir (Chan ve ark., 2014). Ayrıca, karbonhidrat malabsorbsiyonları İBH'de sıklıkla görülür ve semptomların artışına neden olabilir (Gearry ve ark., 2009). Hastalara laktoz tolerans testi uygulandıktan sonra eğer intolerans varsa laktoz içeren besinler diyetten çıkarılmalıdır (Bozkurt ve Yıldız, 2008). Düşük lifli diyet ise özellikle striktürü olan Crohn hastalığında ve şiddetli ülseratif kolit ataklarında önerilmektedir (Massironi ve ark., 2013). Hastalık evrelerine göre posa önerisi Tablo 2.3'de gösterilmiştir.

Ülseratif kolitli hastaların enerji gereksinimleri arttığı için protein gereksinimleri de artmaktadır. Bu hastaların protein ihtiyaçlarını giderebilmek için, protein alımları 1,5 g/kg'a kadar yükseltilebilir (Di Sabatino ve ark., 2012; Schicho ve ark., 2012). Fakat fazla miktarda et ve yumurta tüketimi ülseratif kolit ve Crohn hastalığı riskini artırmaktadır (Sakamoto ve ark., 2005). Ülseratif kolitin ve Crohn hastalığının beslenme tedavisinde bazı amino asitlerin işlevlerinin ve gereksinimlerinin değiştiği dikkat çekmektedir. Örneğin, sistein, glisin ve glutamin gibi aminoasitler önemli bir antioksidan olan GSH sentezinde kullanılırken, glisin, serin, metiyonin ve sistein gibi

amino asitler inflamatuvar yanıtta sentezi artan bazı protein ve polipeptidlerin (kollajen, metalotiyonin, fosfolipaz A₂, serum amiloid A gibi) sentezinde kullanılmaktadır. Ayrıca glutamin ve argininin immün sistem üzerine önemli etkileri bulunmaktadır. İmmün sistem hücrelerinin temel enerji kaynağı glutamindir. İnflamatuvar karakter taşıyan hastalıklarda bu hücrelerin proliferasyon hızı düşünülürse, glutaminin önemi anlaşılabacaktır (Bozkurt ve Yıldız, 2008; Besler, 2008).

Tablo 2.3. İBH’de posa önerisi (Brown ve ark., 2011).

Hastalık Evreleri	Öneri
Orta/ağır aktif dönem	- Düşük posalı diyet <i>Özellikle kaçınılması gerekenler;</i> - Tam buğday - Kurubaklagiller - Kabuklu meyveler - Kuruyemiş
Semptom görülmeyen/düşük hastalık aktivite dönemi	Yeterli posa için yavaş yavaş posa miktarını artırmak
Remisyon dönemi	- Kabızlık durumunda: Yüksek posalı - Kabızlık olmadığı durumda: Gereksinim kadar

Diyetteki yağ türü ve miktarı sitokin biyolojisini etkileyeceği için inflamatuvar kaynaklı hastalıkların seyrinde oldukça önemlidir (Besler, 2008; Saka ve ark., 2014). Örneğin, diyetin lipit içeriğinin yüksek olması immün sistemi baskılayarak bağırsak bakterilerinin lenf sistemine translokasyonunu artırmaktadır (Besler, 2008). Diğer yandan, orta zincirli yağ asitleri ile eikosapentaenoik asit ve dekozahegzoenoik asit içeren balık yağı, immün sistemi olumlu yönde etkilemesi ve anti-inflamatuvar etkileri olması nedeniyle ülseratif kolitin güncel beslenme tedavisinde sıkça kullanılmaktadır (Bozkurt ve Yıldız, 2008). Diyetteki linolenik asit (n-3)/linoleik asit (n-6) çoklu doymamış yağ asitleri oranının artmasıyla ülseratif kolit riskinin belirgin şekilde azaldığı, trans doymamış yağ asidi alımının artmasıyla da riskin yükselme eğiliminde olduğu gösterilmiştir (Ananthakrishnon ve ark., 2013; John ve ark., 2010). Hayvan çalışmalarında da n-3 yağ asitleri, proinflamatuvar mediyatörlerin üretimini

baskılayarak deneysel kolit bulgularını iyileştirmektedir (Tyagi ve ark., 2012). İnflamatuvar hastalıklarda, ayçiçek ve mısır özü yağı gibi kaynaklarda bulunan n-6 yağ asitlerinin proinflamatuvar sitokin düzeylerini artırdığı, zeytinyağı kaynaklı oleik asitin (n-9) ise immün sistem üzerine olumlu etkileri olduğu belirlenmiştir (Besler, 2008).

İnflamatuvar kaynaklı hastalıklarda mikrobesein öğeleri de önemli fonksiyonlara sahiptir. Örneğin, A, C ve E vitaminlerinin, bazı karotenoidlerin ve flavonoidlerin immün sistem, sitokinler ve antioksidan kapasite üzerine yararlı etkileri olduğu bilinmektedir (Besler, 2008). Ülseratif kolitli hastaların mutlaka mikrobesein öğeleri alım düzeylerine dikkat etmeleri gerekir. Ayrıca enfeksiyon durumlarında özellikle antioksidan mekanizmalarda görev alan selenyum ile E ve C vitamini alım miktarları önerilenin 2 katı şeklinde olmalıdır (Besler, 2008). İBH'li hastalarda ishalin şiddetine bağlı olarak; serum potasyum, magnezyum, kalsiyum ve fosfat konsantrasyonlarında da düşüklük tanımlanmıştır. İlâveten, steatore süresine bağlı olarak yağda eriyen vitamin eksikliklikleri görülebilir. Diyetteki mikrobesein öğelerinin oluşan bu yetersizlikler doğrultusunda düzenlenmesi gerekir (Saka ve ark., 2014).

2.1.6.1.1. Enteral ve parenteral beslenme

Ülseratif kolitte günlük kalori ihtiyacının %50'sinin enteral yol ile karşılandığı olgularda remisyona devam ettiği saptanmıştır (Takagi ve ark., 2006). Farklı formüllerde enteral beslenmenin ve glukokortikoid tedavi etkinliğinin karşılaştırıldığı bir metaanaliz çalışmasında, tek başına enteral beslenme ile hastaların %49'unda remisyona sağlanırken bu oran glukokortikoid verilen hastalarda %75 olarak hesaplanmıştır (Zachos ve ark., 2007). Pediatrik çalışmalar da bu sonucu desteklemektedir (Day ve ark., 2008). Fakat, özellikle uzun süreli remisyona dönemlerinde (>1 yıl), malnütrisyona ve besin alımında azalma saptanmadıysa enteral beslenmenin etkili olmadığı bildirilmiştir (Lochs ve ark., 2006). Ayrıca tek başına enteral beslenme ile remisyona sağlandığı hastalarda, 6 ay içerisinde relaps oranının yaklaşık %50 olduğu da tespit edilmiştir (Richman ve Rhodes, 2013).

Genel olarak enteral beslenme, beslenme durumunu iyileştirerek, proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını azaltarak, epitel iyileşmeyi uyararak, bağırsak

permeabilitesini azaltarak, bağırsakta antijenik yükü düşürerek ve mikrobiyotayı düzenleyerek İBH'de remisyonu sağlamaktadır (Hartman ve ark., 2009).

Total parenteral beslenme (TPN) ise enteral yol kullanılmadığı zaman endikedir. Ülseratif kolitte TPN endikasyonları;

1. İntestinal obstrüksiyon
2. Toksik megakolon
3. Enterokütanöz fistüller
4. Dirençli kusma
5. Gastrointestinal perforasyon ve
6. Kısa bağırsak sendromudur (Massironi ve ark., 2013).

Enteral yolla beslenemeyen ve kortikosteroid tedavisine rağmen remisyonun sağlanamadığı hastalarda TPN temel beslenme tedavisi olarak tercih edilmektedir. Malnütrisyonlu hastalarda preoperatif TPN tedavisi, postoperatif komplikasyonların azaltılmasında son derece etkilidir (Massironi ve ark., 2013; Kleinman ve ark., 2004).

Genel olarak, beslenme tedavisinde temel ilkeler şunlardır;

1. Diyetin karbonhidrat içeriği genellikle %50-60 arasında tutulmalıdır. Glikoz infüzyonu yapılıyorsa 3 g/kg/gün seviyesini aşmamalıdır. Aksi takdirde birey artan hepatik lipojenesizden dolayı hepatomegali ve kolestaz riski ile karşılaşacak ve lipoprotein metabolizmasında (özellikle VLDL) önemli sorunlar yaşayacaktır. Ayrıca, hiperosmolar karbonhidratlar azaltılmalıdır. Laktoz, früktoz ve sorbitolün fazla alımı abdominal kramp, gaz ve diyareye neden olmaktadır.
2. Diyetin yağ içeriği %30 civarında tutulmalıdır. n-6 gibi çoklu doymamış yağ asitlerinden zengin bitkisel sıvı yağlar günlük gereksinmesi yaklaşık 2-4 g olacak şekilde verilmeli ve diyet enerjisinin n-6 yağ asitlerinden gelen oranı %4 civarında tutulmaya çalışılmalıdır. Normal koşullarda n-6/n-3 oranının 5/1-10/1 arasında olması istenmektedir. Zeytinyağı gibi n-9'dan zengin yağ türlerinin ise günlük enerji içindeki oranını artırarak %10-15'lere çıkarmak olumlu bir yaklaşım olarak görülmektedir. Geniş ileal rezeksiyonu veya ileal hastalığı olanların az yağlı diyetle diyare yakınması azalmaktadır.

3. Diyetin protein içeriğinin toplam enerji içindeki payı %18-20 civarında olmalıdır. Ayrıca, diyetteki total nitrojen miktarının total enerjiye oranının en az 1/150 (g/kkal) olması sağlanmalıdır.
4. Hastanın vitamin ve mineral gereksinmesi tavsiye edilen günlük miktarın 2-3 katı olacak şekilde tutulmalı ve sıvı gereksinmesi 30 ml/kg veya 1500 ml/m² vücut yüzeyi olacak şekilde karşılanmalıdır.
5. Uyarıcı ve tahriş edici etkileri nedeniyle acılı baharatlar, alkollü içecekler, kızartmalar, yağlı yiyecekler, çok soğuk besinler, koyu çay-kahve tüketimi azaltılmalıdır.
6. Relaps sırasında diyet bireye özgü oluşturulmalıdır (Besler, 2008; Bozkurt ve Yıldız, 2008; Saka ve ark., 2014).

Sonuç olarak, beslenme tedavisi İBH'nin seyrini etkilemektedir (Brown ve ark., 2011). Tıbbi beslenme tedavisi düzenlenirken bireysel farklılıklar ve hastaların durumu göz önünde bulundurulmalı, mümkün olabildiğince hasta ağızdan beslenmeye çalışılmalıdır. Ayrıca, hastanın enerji ve tüm esansiyel besin öğelerinden yeterli miktarda almasını desteklemek amacıyla uygun bir beslenme protokolü düzenlenmelidir (Brown ve ark., 2011).

2.1.6.1.2. Tıbbi beslenme tedavisinde güncel yaklaşımlar

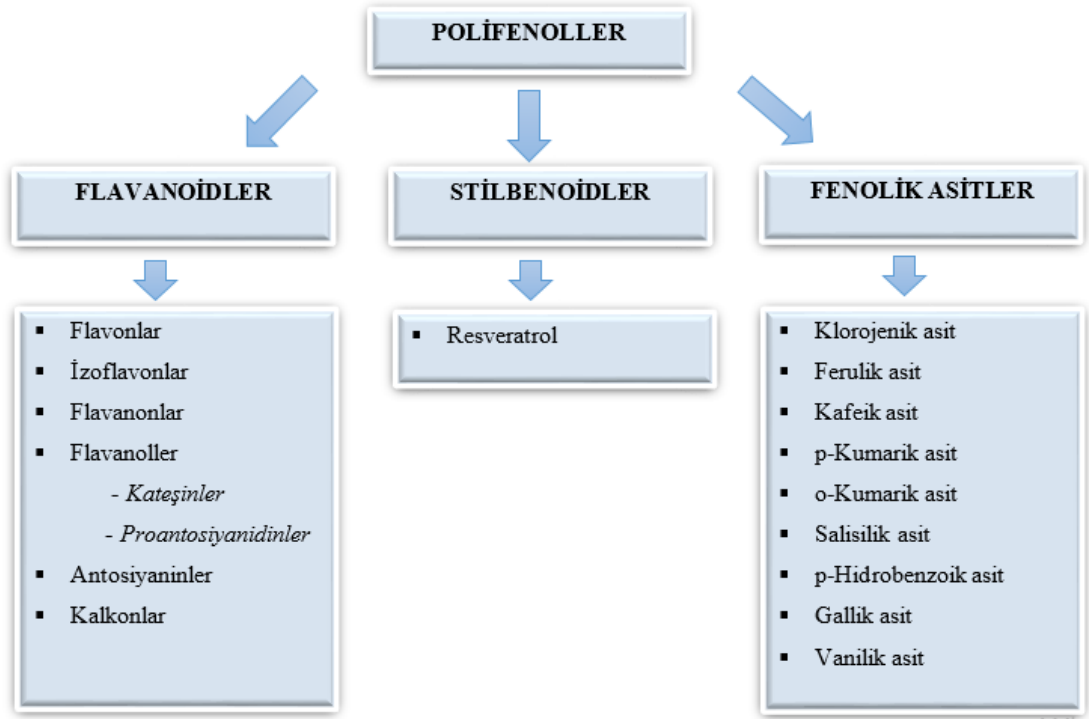
Besin öğelerinin İBH üzerine olan etkilerine dayanarak, beslenme immünoterapisi diyet tedavisinin temelini oluşturmalıdır (Besler, 2008). Bu sebeple, ülseratif kolitte kanıtlanmış beslenme tedavisine ek olarak fonksiyonel besinlerin inflamatuvar yanıtı etkisi araştırılmalı ve yeni oluşturulacak kanıtlar ışığında güncel alternatif beslenme tedavileri ortaya konulmalıdır.

İBH'de remisyonun sağlanmasında, yararlı canlı bakterileri içeren probiyotik ve/veya belirli yararlı mikroorganizmaların gelişmesini sağlayan tamamlayıcı diyet ürünlerini içeren prebiyotik kullanımının etkili olabileceği düşünülmektedir. Bazı bakteri türlerinin, *invitro* ve hayvan çalışmalarında proinflamatuvar sitokinlerin salgısını baskılayarak veya anti-inflamatuvar faktörleri uyararak intestinal inflamasyona karşı koruyucu oldukları gösterilmiştir (Bringiotti, 2014).

Crohn hastalığı ve ülseratif kolit tedavisinde kullanılan probiyotikler içerisinde en çok çalışma *Bifidobakter*, *Laktobasil* ve *Streptokok* içeren VSL#3 adı verilen formül ile yapılmıştır. Bu formülün Crohn hastalığının postoperatif erken döneminde kullanılması ile orta derecede yararlılık tespit edilmiştir (Gionchetti, 2017). Yine aynı formülün ülseratif kolitte remisyonun sağlanması ve korunmasında yararlı olduğu gösterilmiştir (Dignass, 2012). Ülseratif kolit tedavisinde *Escherichia coli* (*E. coli*) içeren formül olan *Nissle 1917* de önerilmektedir (Dignass, 2012). Ayrıca, prebiyotik takviyesinin İBH'li hastalarda etkisinin araştırıldığı farklı bir çalışmada, 3 hafta boyunca 15 g fruktooligosakkarit (FOS) alımının, hastalık aktivitesini azaltıp *Bifidobakter* konsantrasyonunu anlamlı şekilde artırdığı bildirilmiştir (Benjamin ve ark., 2011). Başka bir çalışmada ise, Crohn hastalığında FOS alımının belirgin bir klinik fayda sağlamadığı bulunmuştur (Lindsay ve ark., 2006;).

Fenolikler veya fenolik bileşikler olarak da bilinen polifenoller, vücutta hücresel hasarı önlemek için çalışan antioksidanların bir parçası olarak, doğal bitki besin kaynaklarında bol miktarda bulunan polihidroksilatlı fitokimyasallardır. Aromatik veya fenol halka yapısı ile karakterize ikincil bitki metabolitleri olan polifenoller, flavonoidler, stilbenoidler ve fenolik asitler olarak üç gruba ayrılabilir (Şekil 2.1). Üzüm, şarap, çay, çikolata, kahve ve çeşitli meyve ve sebzelerde bol miktarda bulunurlar (Manach ve ark., 2004). Polifenoller hücre sinyal yollarını düzenler, ayrıca antioksidan, anti-inflamatuvar, antikarsinojenik ve immünomodülatör etkilere sahiptirler (Hounscome ve ark., 2008; Cadenas ve Packer, 1996; Atasever, 2003). Epigallocateşin gallat, resveratrol, kurkumin gibi antioksidan özellikli polifenollerin sıçanda deneysel kolit modelinde yararlı etkileri gösterilmiştir (Kohlstadt, 2009; Richman ve Rhodes, 2013). Özellikle, kırmızı üzümde, bazı meyvelerde ve yer fıstığı gibi gıdalarda bol miktarda bulunan resveratrol üzerine çok fazla çalışma yapılmıştır. Deneysel kolit modellerinde farklı resveratrol uygulamalarının, kolonik malondialdehit (MDA) ve myeloperoksidaz (MPO) seviyelerinde ve iNOS ve NF-kB'nin mRNA ekspresyonlarında azalma meydana getirdiği saptanmıştır (Abdallah ve Ismael, 2011; Sanchez-Fidalgo ve ark., 2010; Youn ve ark., 2009). Fakat resveratrolün karaciğerden hızlı emilmesi ve metabolize edilmesi nedeniyle biyoyararlılığının düşük olması kullanımını sınırlamaktadır (Das ve ark., 2011; Abdin ve Sarhan, 2011). Kuersetinin de kolonda MPO ve MDA aktivitelerini ve serum NO seviyelerini

azalttığı, GSH'yi artırdığı tespit edilmiştir (Guazelli ve ark., 2013). İBH'de mirisetin, naringenin, kolaviron ve amentoflavon iyileştirici etkiler göstermiş ve serbest radikalleri ortadan kaldırmıştır (Dodda ve ark., 2014; Al-Rejaie ve ark., 2013). Antosiyanin bakımından zengin yabanmersini ekstresi sıçanda TNBS ile oluşturulan kolit modelinde makroskopik ve mikroskopik hasar skorlarını ve MPO aktivitesini azaltırken, kolite bağlı kilo kaybını ve ishal bulgularını düzeltmiştir. Ayrıca kolonda IL-12, TNF- α ve IFN- γ seviyelerini de düşürmüştür (Wu ve ark., 2011). Flavonoidlerin alt sınıflaması ve besin örnekleri Tablo 2.4'te verilmiştir. Klorojenik asit, sentetik olarak üretilmeyen ancak doğal bitki ve meyvelerden elde edilebilen, antioksidan, antidiyabetik, anti-inflamatuvar, antimikrobiyal ve antihiperlipidemik aktiviteleri olan fenolik bir bileşiktir. İnce bağırsakta emilmeden önce kafeik aside hidrolize olmaktadır (Del Rio ve ark., 2010). Klorojenik asit, kafeik asit, hidrokafeik asit ve sodyum ferulatın farklı deneysel kolit modellerinde kilo kaybını önlediği, makroskopik ve mikroskopik hasar skorlarını azalttığı ve kolonda TNF- α , IFN- γ ve IL-8 seviyelerini düşürerek anti-inflamatuvar etki gösterdiği tespit edilmiştir (Ye ve Liu, 2009; Shin ve ark., 2015; Larrosa ve ark., 2009).



Şekil 2.1. Polifenollerin sınıflandırılması (Manach ve ark., 2004'ten uyarlanmıştır).

Tablo 2.4. Flavonoid alt sınıflaması ve besin örnekleri (Kahraman ve ark., 2002).

Alt sınıf	Antioksidan ön madde	Besin örnekleri
Flavonlar	Luteolin, epigenin, tangeretin	Maydanoz, kereviz, soğan, marul, elma, portakal, çay, adaçayı, kekik
İzoflavonlar ve izoflavanlar	Genistein	Soya fasulyesi, nohut
Flavanonlar	Naringenin, hesperedin, eriodisol	Turunçgiller, üzüm, domates
Flavonoller	Kaempferol, kuersetin, mirisetin, izoramnetin	Çay, soğan, domates, brokoli, kiraz, greyfurt
Flavanoller	Kateşin, epikateşin	Yeşil çay, siyah çay
Antosiyaninler	Siyanidin, maividin, dalfinin, pelargonidin, petunidin	Kırmızı meyveler, portakal, muz, lahana

2.2. Gilaburu (*Viburnum opulus L.*)

Gilaburu (*Viburnum opulus L.*), *Caprifoliaceae* familyasından, kışın yaprağını döken, 2-4 m uzunluğunda bir bitki türüdür (Özer, 2000) (Resim 2.1).

Alem: *Plantae*

Şube: *Magnoliophyta*

Sınıf: *Magnoliopsida*

Takım: *Dipsacales*

Familya: *Caprifoliaceae* (Hanımeligiller)

Cins: *Viburnum*

Tür: *Viburnum opulus L.* (Gilaburu)

Avrupa, Kuzey Asya, Kuzey Afrika ve Rusya'da yetişir (Velioğlu ve ark., 2006). İngilizcede “Guelder Rose”, “Snowball Bush”, “European Cranberry”, “Highbush

Cranberry”, “Stagbush” ve “Cranberry Viburnum” adlarıyla; Almancada “Gemeiner Schneeball” adıyla bilinmektedir (Aksoy, 2004).



Resim 2.1. Gilaburu (*Viburnum opulus* L.).

Viburnum cinsi Türkiye florasında dört türle temsil edilir; *Viburnum opulus* L., *V. orientale* Pallas, *V. lantana* L. ve *Viburnum tinus* L. (Davis, 1972; Davis ve ark., 1988). Türkiye’nin farklı yörelerinde “Gilaburu”, “Gilabu”, “Gilaboru”, “Gilabba”, “Girabolu” gibi isimlerle bilinen *Viburnum opulus* L., Kuzey ve Orta Anadolu’da nemli yerlerde yetişmektedir (Velioğlu ve ark., 2006) (Resim 2.2).

Yaprakları oval ve 3 loblu, çiçekleri ise beyazdır. Salkım halindeki kırmızı meyveleri sonbaharda olgunlaştıktan sonra toplanır, doğrudan yenilebilir veya suyu sıkılarak tüketilebilir (Arslan, 2007; Baytop, 1999). Fakat, meyveleri ağızda acımsı bir tat bıraktığı için salamura yöntemi daha çok tercih edilir (Velioğlu ve ark., 2006; Soylak, 2002; Çam ve Hışıl, 2007). Salamurası yapılan meyveler yaklaşık bir ay sonra suya acılığını bırakır, salamuradan çıkartılır, sıkılır, su ilavesi ile 1:1 oranında seyreltilir ve tercihe göre şeker ilave edilerek içilir (Arslan, 2007; Baytop, 1999). Bu şekilde meyveler 5-15°C’de tazeliğini 1 yıl süreyle koruyabilmektedir. Bu salamuraya meyve turşusu da denilir (Baytop, 1984).



Resim 2.2. Gilaburunun (*Viburnum opulus* L.) Türkiye’de dağılımı.

Gilaburu, reçel ve marmelat hazırlamak için de kullanılmaktadır. Taze meyvelerin doğal pektin içeriğinin çok fazla olmasından dolayı reçel ve marmelat üretiminde ilave pektine ihtiyaç duyulmamaktadır (Ezov ve Koncejou, 2000).

2.2.1. Gilaburunun (*Viburnum opulus* L.) besin içeriği

Gilaburunun zengin makro ve mikrobesein içeriği Tablo 2.5’te verilmiştir.

Tablo 2.5. Gilaburunun (*Viburnum opulus* L.) besin içeriği (Baytop, 1984; Tuğlu, 2014).

Besin içeriği	100 g’de
Enerji	46 kkal
Karbonhidrat	12 g
<i>Lif</i>	4,6 g
<i>Glikoz</i>	4 g
Protein	0,4 g
Yağ	0,1 g
A vitamini	60 IU
C vitamini	13,3 mg
E vitamini	1,2 mg
K vitamini	5,1 µg
B₆ vitamini	0,1 µg
Folat	1 mg

Tablo 2.5. Gilaburunun (*Viburnum opulus L.*) besin içeriği (Devamı).

Niasin	0,1 mg
Kolin	5,5 mg
Betain	0,2 mg
Kalsiyum	8 mg
Demir	0,3 mg
Magnezyum	26 mg
Fosfor	13 mg
Sodyum	2 mg
Potasyum	85 mg
Mangan	0,4 mg
Selenyum	0,1 µg
Sitrat	65,27±5,86 mmol/L
pH	4,02±0,16

Gilaburu, flavonoidler başta olmak üzere, klorojenik asit, kafeik asit, p-kumarik asit, gallik asit, protokateşik asit, şirincik asit ve elajik asit gibi fenolik asitleri de oldukça fazla içerir (Turek ve Cisowski, 2007) (Tablo 2.6). Fenolik bileşiklerden zengin içeriği gilaburuya yüksek antioksidan kapasite kazandırır (Cesoniene ve ark., 2008; Rop ve ark., 2010; Altun ve ark., 2009, Erdoğan ve ark., 2011; Sever Yılmaz ve ark., 2013). Fenolik bileşiklerin antioksidan özellikleri halka yapıları ve hidroksil gruplarının sayıları ile ilişkilidir (Patha ve ark., 2001; Ross ve Kasum, 2002).

Tablo 2.6. Gilaburunun (*Viburnum opulus L.*) kimyasal bileşik içeriği.

Alt sınıf	Çeşitleri	Kaynakça
Flavonoidler	Proantosiyanidinler	Baytop, 1984
	Kateşin	Baytop, 1984
	Kuarsetin	Cadenas ve Packer, 1996; Atasever 2003; Middleton, 1998
	Kaempferol	Cadenas ve Packer, 1996; Atasever, 2003; Middleton, 1998
	Amentoflavon	Baytop, 1984
	Hidrokinonlar	Baytop, 1984
	Arbutin	Baytop, 1999
	Metilarbutin	Baytop, 1999
	Skopolin	Baytop, 1999
	Skopoletin	Baytop, 1999
Fenolik asitler	Klorojenik asit	Baytop, 1984; Turek ve Cisowski, 2007
	Valerianik asit	Baytop, 1984

Tablo 2.6. Gilaburunun (*Viburnum opulus L.*) kimyasal bileşik içeriği (Devamı).

	İsovalerianik asit	Bolat ve Özcan, 1995
	Salik asit	Bolat ve Özcan, 1995
	Kafeik asit	Turek ve Cisowski, 2007
	p-Kumarik asit	Turek ve Cisowski, 2007
	Gallik asit	Turek ve Cisowski, 2007
	Protokateşik asit	Turek ve Cisowski, 2007
	Şirincik asit	Turek ve Cisowski, 2007
	Elajik asit	Turek ve Cisowski, 2007
Fenolik terpenler		Soycan Önenç ve Açıkgöz, 2005
Aminoasitler	Aspartik asit, glutamik asit, glisin, arginin, valin, lösin, izölösin vb	Yunusova ve ark., 2014; Karimova ve ark., 2000; Baytop, 1984

2.2.2. Etnobotanik kullanımı

Gilaburunun kiraza benzeyen meyveleri Kayseri ve çevresinde birçok hastalığın geleneksel tedavisinde kullanılmaktadır. Özellikle böbrek hastalıklarının tedavisinde, böbrek taşının düşürülmesinde ve böbrek taşı oluşumunun azaltılmasında taze meyveleri yaygın olarak tüketilmektedir (Sezik ve ark., 2001; Soylak ve ark., 2002). İlaveten, meyvelerinin suyu safra ve karaciğer hastalıklarının tedavisinde kullanılmakta olup, kabızlığı önleyici ve idrar sökücü etkilerinden de yararlanılmaktadır (Baytop, 1984). Halk arasında, hafif astım, epilepsi nöbetleri, yüksek tansiyon, bazı kalp rahatsızlıkları, kramplar, menstrüel sancılar, doğum sonrası sancılar, kabakulak, uyku bozuklukları, romatizmal ve bazı sinir sistemi rahatsızlıklarında dahili olarak, egzema gibi bazı cilt problemlerinde ise harici olarak kullanılır (İkinci, 2011; Nicholson ve ark., 1972; Arslan, 2007; Baytop, 1999). Ayrıca, antidiyabetik olarak, öksürük ve soğuk algınlığında, uterus ve mide kramplarının azaltılmasında meyvenin suyundan faydalanılmaktadır (Lobstein ve ark., 1999). Spazm çözücü, bağışıklığı güçlendirici, antioksidan, antimikrobiyal, antikarsinogenik, ağrı kesici ve diş çürüklerini önleyici etkilere de sahiptir (Hergenç, 2014). Fakat suyu fazla miktarda tüketildiğinde ishal ve mide şikâyetlerine yol açabilir. Aspirin ve varfarin gibi kan sulandırıcı ilaç kullananların dikkatli tüketmesi gerekmektedir (Hergenç, 2014).

2.2.3. Çeşitli deneysel modeller üzerine etkileri

Son yıllarda yapılan çalışmalarda gilaburunun kimyasal bileşik içeriğine bağlı olarak antioksidan, anti-inflamatuvar, antibakteriyel ve antimikrobiyal özellikleri açısından yüksek bir potansiyele sahip olduğu ortaya konulmuştur (Rop ve ark., 2010; Altun, 2008; Andreeva, 2004; Zayachkivska, 2006; Yılmaz ve ark., 2008; Moldovan ve ark., 2017). Gilaburu meyve ekstresinin 100 ve 200 mg/kg dozlarında intraperitoneal uygulanması farelerde antinosiseptif ve analjezik etki göstermiştir (Altun ve ark., 2009). Ayrıca gilaburunun hepatoprotektif ve hipoglisemik aktivitelere sahip olduğu da saptanmıştır (Altun ve ark., 2010). Sıçanlarda sodyum oksalat ile oluşturulan deneysel ürolitiazis modelinde gilaburunun liyofilize ekstresinin önemli ölçüde antiürolitiyatik etki gösterdiği tespit edilmiştir (İlhan ve ark., 2014). Ürolitiazis üzerine etkisinde antioksidan özelliklerinin yanı sıra, sitrat ve potasyum içeriğinin de rolü olduğuna dair bulgular mevcuttur (Tuğlu, 2014). Cerrahi olarak oluşturulan sıçan endometriyozis modelinde oral verilen gilaburu meyve ekstresinin antiendometriyotik ve anti-inflamatuvar etki gösterdiği ve bu etkide içerdiği klorojenik asitin rol oynadığı saptanmıştır (Saltan ve ark., 2016). Ayrıca, sıçanlarda kemoterapi ajanları ile oluşturulan testis ve sperm hasarlarında gilaburu meyve ekstresinin uzun süreli oral uygulanması, üreme organları üzerine antioksidan etkiler göstermiştir (Sariözkan ve ark., 2017). Sıçanlarda stres ile oluşturulan gastrointestinal mukozal hasarda, meyve içeriğinde bulunan proantosiyaninlerin, endojen NO miktarını artırarak, lipid peroksidasyonunu baskılayarak ve antioksidan aktiviteye neden olarak gastroduodenal mukozada koruyucu etkileri olduğu bildirilmiştir (Zayachkivska, 2006). Gilaburu meyve suyunun farelerde 1,2-dimetilhidrazin ile oluşturulan kolon kanseri modelinde tümör lezyon sayısını anlamlı şekilde azalttığı bulunmuştur. Bu çalışma ile gilaburu meyve suyunun yerleşik tümörlerin ilerlemesini engelleyebileceği ve başlangıç aşamasında kolon kanserinin önlenmesinde yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır (Ülger ve ark., 2013). Gilaburu meyve suyunun farelerde *Ehrlich Ascites* tümör hücreleri üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, meyve suyunun tümör hücre sayısını azalttığı, tümör ağırlığında azalmaya neden olduğu, karaciğer ve böbrekte SOD ve CAT seviyelerini artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada ince bağırsak ve kolonda histopatolojik hasarda düzelme tespit edilmiştir (Ceylan ve ark., 2018).

Sonuç olarak, zengin polifenol içeriğine sahip olan gilaburunun deneysel ülseratif kolit modelindeki rolü üzerine bugüne kadar herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bu çalışmada lkemizde etnobotanik kullanımı yaygın olan gilaburunun deneysel ülseratif kolitte olası tedavi edici ve koruyucu etkileri araştırılmıştır. Elde edilen bulgular ışığında, günümüzde önemli sağlık sorunu olmaya devam eden ülseratif kolitte gilaburunun da rol alabileceği farklı bir beslenme tedavisi yaklaşımı oluşturulabilir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları

Çalışmada ağırlıkları 200-300 gram arasında değişen erkek ve dişi Sprague-Dawley sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar ısı ve ışık kontrolü sağlanmış ortamda standart sıçan yemi ile beslendiler. Kolit oluşturulmasından 12 saat öncesinden itibaren sıçanlar sadece su içebilecek şekilde aç bırakıldılar. Deney süresince ışık düzeni 12 saat gündüz, 12 saat gece olacak şekilde ayarlandı. Bu çalışma Marmara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Onay No: 84.2017.mar).

3.2. Bitkisel Materyal

Viburnum opulus L. bitkisinin teşhisi Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı'nda yapılmış ve bitki Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Herbaryumu'nda saklanmıştır (MARE No: 19163).

3.3. Ekstrelerin Hazırlanması

Viburnum opulus L. bitkisine ait meyveler, içerdikleri sekonder metabolitlerin enzimlerin etkisiyle değişikliğe uğramaması için oda sıcaklığında kurutuldular. Kurutulan meyveler toz haline getirilerek sırasıyla n-hekzan ve metanol çözücülerini maserasyona bırakıldı. Maserasyondan sonra sıvı kısım süzgeç kağıdından süzülerek alındı ve organik çözücüsü rotaevaporatörde 50°C'yi aşmayan sıcaklıkta uçuruldu (İlhan ve ark., 2014). Elde edilen ham ekstratlar çalışılacakları güne kadar buzdolabında 4°C'de muhafaza edildiler.

3.4. *Viburnum opulus L.* Bitkisinin Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC)

Schimidzu HPLC sistemi (LC-20 AT) Waters Nova-Pak C18 kolon, 4 µm (3,9 x 150 mm) 30 °C'de korundu. Mobil faz: A fazı H₂O-%0,1 TFA; B fazı CH₃CN-%0,1

TFA. Toplam akış hızı: 0,5 mL/dk. Enjeksiyon miktarı: 20 µL olacak şekilde ayarlandı (Tablo 3.1.).

Tablo 3.1. HPLC’de kullanılan gradient elüsyon profili (Halpine, 1996).

Zaman (dk)	Akış hızı (mL/dk)	H ₂ O-%0,1 TFA	CH ₃ CN-%0,1 TFA
0,0	0,5	95	5
1,0	0,5	95	5
20	0,5	70	30
25	0,5	40	60
28	0,5	40	60
33	0,5	5	95
35	0,5	5	95
40	0,5	95	5

3.5. Deney Protokolü

Gece açlığını takiben, hafif eter anestezisi altında kontrol grubundaki sıçanlara polietilen katater ile intrarektal (i.r.) olarak anüsün 8 cm proksimaline serum fizyolojik (SF; 1 ml) uygulandı. Kolit grubunu oluşturan sıçanlara ise %5’lik (hacim/hacim; pH: 2,3) asetik asit (AA; 1 ml) i.r. uygulandı (MacPherson ve Pfeiffer, 1978). Her grupta 8 sıçan olacak şekilde randomize 5 grup oluşturuldu;

1. Kontrol Grubu
2. Asetik Asit (AA) Grubu
3. Asetik Asit (AA)+Gilaburu (GB) Grubu
4. Gilaburu (GB)+Asetik Asit (AA)+Gilaburu (GB) Grubu
5. Asetik Asit (AA)+Sülfasalazin (SS) Grubu

Kontrol grubundaki sıçanlara oral gavaj tüp yardımıyla SF 1 ml hacminde verildi. AA kolit gruplarını oluşturan sıçanlara ise kolit oluşturulmasını takiben SF (AA Grubu) veya GB (AA+GB grubu; 100 mg/kg/gün) veya SS (AA+SS grubu; 100 mg/kg/gün) 3 gün boyunca, günde 1 kez olacak şekilde ve 1 ml hacminde oral yoldan verildi. GB+AA+GB grubunda ise kolit oluşturulmadan bir hafta önce başlanacak şekilde, günde 1 kez ve 1 ml hacminde GB (100 mg/kg/gün; oral) ön tedavisi alan sıçanların tedavilerine koliti takiben 3 gün boyunca, günde 1 kez olacak şekilde ve 1

ml hacminde devam edildi. Gilaburunun seçilen dozu daha önce ürolitiyazis modelinde koruyucu etkisi olduğu gösterilen çalışmaya göre belirlenmiştir (İlhan ve ark., 2014). Tüm sıçanlar koliti takiben 3. günde dekapite edildi. Kolonlarının, anüsten itibaren 8 cm'lik segmenti çıkartılıp fizyolojik tuzlu su ile yıkandıktan sonra tartıldı. Dokuların yaş ağırlıkları gram (g) cinsinden ifade edildi. Kolon mukozasındaki lezyonlar makroskopik ve mikroskopik olarak değerlendirildi. Ayrıca doku örnekleri -80 °C'de saklanarak, bu dokularda nötrofil infiltrasyonunun göstergesi olan MPO aktivitesi ve oksidan hasarın göstergesi olan MDA ve GSH ölçümleri yapıldı. Kolonik doku örneklerinde ROT ölçümü kemiluminesans yöntemi ile, apoptoz tayini kaspaz-3 ve oksidatif DNA hasarı 8-OHdG ölçümleri ile belirlendi. Ayrıca kolonik doku örneklerinde TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 ve IFN- γ ile TGF- β_1 , smad-3 ve MMP-9 seviyeleri ölçüldü.

3.6. Kolitin Değerlendirilmesi

3.6.1. Makroskopik skorlama

Makroskopik hasarın skorlamasında aşağıdaki kriterler kullanıldı (McCafferty ve ark., 1994).

0 = Hasar yok

1 = Fokal hiperemi var, ülser yok

2 = Hiperemi veya kolon duvarında kalınlaşma olmaksızın lineer ülserasyon

3 = Bir bölgede inflamasyon ile beraber lineer ülserasyon

4 = İki ya da daha fazla bölgede ülserasyon ve inflamasyon bölgesi

5 = İki ya da daha fazla majör ülserasyon ve inflamasyon, bir ya da daha fazla yerdeki hasarın kolonun 1 cm'den daha fazla uzunluğunu tutması

6-10 = Ülser ve inflamasyon bölgesinin 2 cm'den daha fazla kolon uzunluğunu tutması (her 1 cm'lik hasar için skor bir birim artırılır).

3.6.2. Histolojik değerlendirme ve analiz

Kolondan rastgele alınan yaklaşık 1 cm uzunluğundaki doku örnekleri %10'luk nötral tamponlu formaldehit içinde 24 saat süre ile fikse edildi. Fikse edilen doku parçaları parafin bloklaması ve mikroskopik kesitlerin (5 μ m) elde edilmesini takiben

histolojik inceleme için Hematoksilen ve Eozin (H+E) ile boyandı. Tüm örnekler ışık mikroskobu altında (Olympus-BX51), deney gruplarını bilmeyen bir gözlemci tarafından incelenerek ve aşağıdaki skorlama sistemine göre değerlendirildi (Gué ve ark., 1997).

Nekroz / ülserasyon:	Yok: 0	Lokelize: 1	Orta: 2	Yaygın: 3
İnflamatuvar hücre infiltrasyonu:	Yok: 0	Hafif: 1	Orta: 2	Şiddetli: 3
Vaskülit:	Yok: 0	Hafif: 1	Orta: 2	Şiddetli: 3
Submukozal ödem:	Yok: 0	Hafif: 1	Orta: 2	Şiddetli: 3
Perforasyon:	Yok: 0	Var: 1		
Maksimum Skor:	13			

3.6.3. Doku myeloperoksidaz (MPO) aktivitesi ölçümü

Doku MPO aktivitesi, 0,2-0,3 g doku örneklerinde ölçüldü. Dokular ilk önce 20 mM K_2HPO_4 (pH:7,4) çözeltisi ile 10 kez sulandırılıp homojenize edildikten sonra 12000 devirde 10 dakika süre ile 4 °C'de santrifüje edildi. Pellet, aynı hacimde %0,5'lik heksadesiltrimetilamonyum hidroksit içeren 50 mM K_2HPO_4 ile yeniden homojenize edildi. MPO aktivitesi, o-dianizidin.2HCl'nin H_2O_2 'e bağımlı oksidasyonunun spektrofotometrik ölçülmesi ile saptandı. Bir ünite enzim aktivitesi, 37 °C'de, 460 nm absorbansda (1,0 ml/dk) meydana gelen değişiklik olarak ifade edildi (Bradley ve ark., 1982).

3.6.4. Malondialdehit (MDA) ve glutatyon (GSH) ölçümü

MDA ölçümü için doku örneklerinden %10'luk trikloroasetik asit ile homojenat hazırlandı. Bu homojenatlar santrifüje edildikten sonra süpernatant örnekleri %0,67'lik tiyobarbitürik asit ile kaynar su banyosunda inkübe edildi ve absorbans değerleri 535 nm dalga boyunda okundu. Sonuçlar nmol MDA/g doku şeklinde ifade edildi (Casini ve ark., 1986). GSH ölçümlerinde de aynı süpernatantlardan faydalanıldı. Süpernatant örneklerine 0,3 M Na_2HPO_4 ve Ellman ayırıcı (DTNB ve sodyum sitrat tamponu) eklendi. Karanlıkta 10 dakika bekletilen tüpler 412 nm dalga boyunda köre karşı okundu. Sonuçlar μ mol GSH/g doku şeklinde ifade edildi (Aykaç ve ark., 1985).

3.6.5. Kemiluminesans yöntemi

Doku örneklerindeki ROT ölçümü kemiluminesans yöntemi ile yapıldı. Bu amaçla hücre süspansiyonlarına luminol (5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindion, 0,2 mM) veya lusigenin (bis-N-metillakridinyum nitrat, 0,2 mM) problemleri eklendi. Lusigenin süperoksit radikaline, luminol ise hidroksil anyonu, hidrojen peroksit, hipoklorit ve hidroperoksil radikallerine duyarlıdır (Davies ve ark., 1992). Luminol veya lusigenin probu eklenen tüpler luminometrede (EG & G Berthold Junior LB 9509, Germany) 15 saniyelik aralıklar ile 5 dakika süreyle sayıldı ve sonuçlar eğri altında kalan alan (AUC) rölatif ışık ünitesi (rlu) olarak ifade edildi (Haklar ve ark., 2001).

Nitrik oksit ölçümü için saflaştırılmış luminol-hidrojen peroksit sistemi kullanıldı. Bu amaçla, 2 ml PBS+HEPES (0,5 M PBS ve 20 mM HEPES) tamponu içine alınan doku örneklerinin üzerine sırasıyla K_2CO_3 (0,4 mM), desferal (60 μ M), H_2O_2 (4 mM) ve saflaştırılmış luminol (3,6 μ M) eklendi ve luminometrede sayım gerçekleştirildi. Doku örneklerinde peroksinitrit oluşumunu tayin etmek için nitrik oksit ölçümünden sonra ortama 0,5 mM karboksi-PTIO [2-(4-carboxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethylimidazoline-1-oxyl-3-oxide] eklendi ve ölçüm tekrarlandı. Aradaki fark peroksinitrit oranını belirledi. Ölçüm sonunda dokular sayım tüplerinden alındı, sıvıları filtre kağıdına emdirildikten sonra kuru ağırlıkları ölçüldü ve sonuçlar AUC rlu/mg doku cinsinden ifade edildi (Davies ve ark., 1992).

3.6.6. Doku 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG), kaspaz-3, sitokin, transforme edici büyüme faktörü (TGF)- β_1 , smad-3 ve matriks metalloproteinaz (MMP)-9 düzeylerinin ölçülmesi

Doku örneklerinde kaspaz-3 ve 8-OHdG düzeyleri, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 ve IFN- γ sitokin seviyeleri ve TGF- β_1 , smad-3 ve MMP-9 ölçümleri ticari olarak elde edilen ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) kitleri kullanılarak tespit edildi.

3.7. İstatiksel Analiz

Tüm veriler ortalama $\pm$ standart hata şeklinde ifade edildi. Gruplar arasındaki farklılığı karşılaştırmak için, Student'ın *t* testi veya varyans analizi (ANOVA) sonrası Tukey-Kramer çoklu test kullanıldı. *P* değerinin 0,05'den küçük olması ($p < 0,05$)

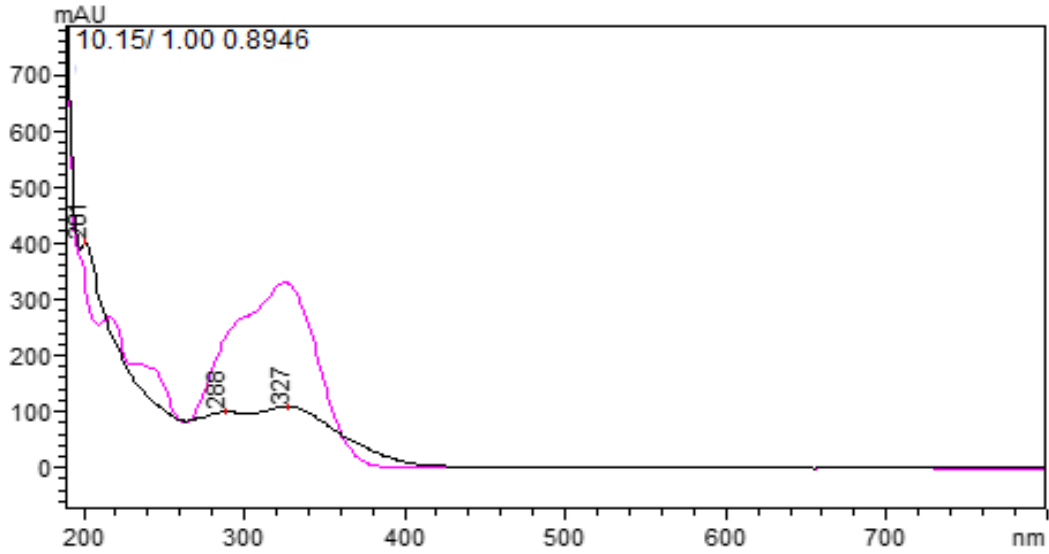
halinde veriler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizler için GraphPadPrism 7.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) programı kullanıldı.



4. BULGULAR

4.1. *Viburnum opulus L.* Bitkisinin Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC)

Bitkinin meyvesinden elde edilen metanol ekstresinin içeriği HPLC-DAD sistemi ile analiz edildi. Elde edilen verilere göre bitki meyvesinin siyanidin, kinik asit, klorojenik asit ve klorojenik asit izomeri bileşiklerini içerdiği tespit edildi. Bu bileşiklerden klorojenik asitin majör bileşik olarak bulunduğu saptandı (Şekil 4.1). Ekstrenin biyolojik aktivitesinin içerdiği bu bileşiklerden kaynaklandığı düşünülmektedir.

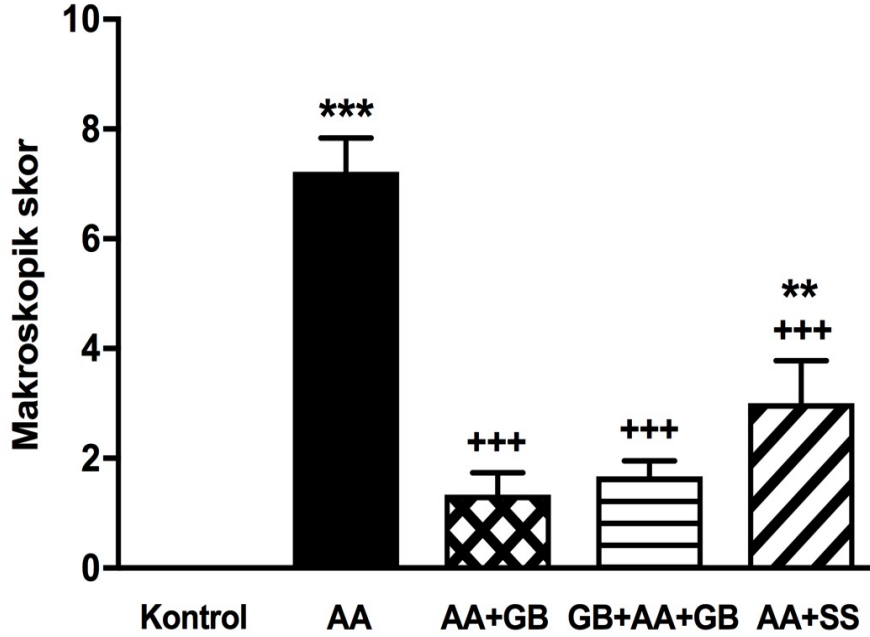


Şekil 4.1. Klorojenik asit molekülünün spektrumu.

4.2. Makroskopik Lezyon Skorları

Kontrol grubundaki sıçanların lezyon skorlarıyla (0) karşılaştırıldığında AA kolit grubunda ($7,22 \pm 0,62$) makroskopik lezyon skorlarının anlamlı şekilde arttığı görüldü ($p < 0,001$). Diğer taraftan, GB tedavisi (AA+GB grubu) veya GB ön tedavisi (GB+AA+GB grubu) alan sıçanlardaki makroskopik skor değerleri (sırası ile; $1,33 \pm 0,41$ ve $1,67 \pm 0,29$) AA kolit grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma

gösterdi ($p<0,001$). Benzer şekilde, SS tedavisi (AA+SS grubu) alan sıçanlarda da makroskopik skor ($3,00\pm0,78$) AA kolit grubuna göre anlamlı şekilde azaldı ($p<0,001$) (Şekil 4.2). Deney gruplarına ait anüsten itibaren 8 cm'lik kolonların görüntüleri Resim 4.1'de verilmiştir.



Şekil 4.2. Deney gruplarına ait makroskopik skor değerleri. AA, asetik asit; GB, gilaburu; SS, sülfasalazin. ** $p<0,01$ ve *** $p<0,001$ kontrol grubuna göre; +++ $p<0,001$ AA grubuna göre.

4.3. Kolon Yaş Ağırlıkları

Kontrol grubu ($0,47\pm0,02$ g) ile karşılaştırıldığında, AA kolit grubundaki ($0,77\pm0,03$ g) kolon yaş ağırlıkları istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0,001$). GB tedavisi (AA+GB grubu) veya GB ön tedavisi (GB+AA+GB grubu) veya SS tedavisi (AA+SS grubu) alan sıçanlardaki kolon yaş ağırlığı değerleri (sırası ile; $0,57\pm0,04$ g, $0,55\pm0,06$ g ve $0,57\pm0,07$ g) AA kolit grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldı ($p<0,05$) (Tablo 4.1).



Kontrol Grubu



AA Grubu



AA+GB Grubu



GB+AA+GB Grubu



AA+SS Grubu

Resim 4.1. Deney gruplarına ait kolonların görüntüleri (AA, asetik asit; GB, gilaburu; SS, sülfasalazin).

Tablo 4.1. Deney gruplarına ait doku yağ ağırlıkları değerleri (g).

Deney Grupları	Doku Yağ Ağırlığı (g/100 g vücut ağırlığı)
Kontrol	0,47±0,02
AA	0,77±0,03 ^{***}
AA+GB	0,57±0,04 ⁺
GB+AA+GB	0,55±0,06 ⁺
AA+SS	0,57±0,07 ⁺

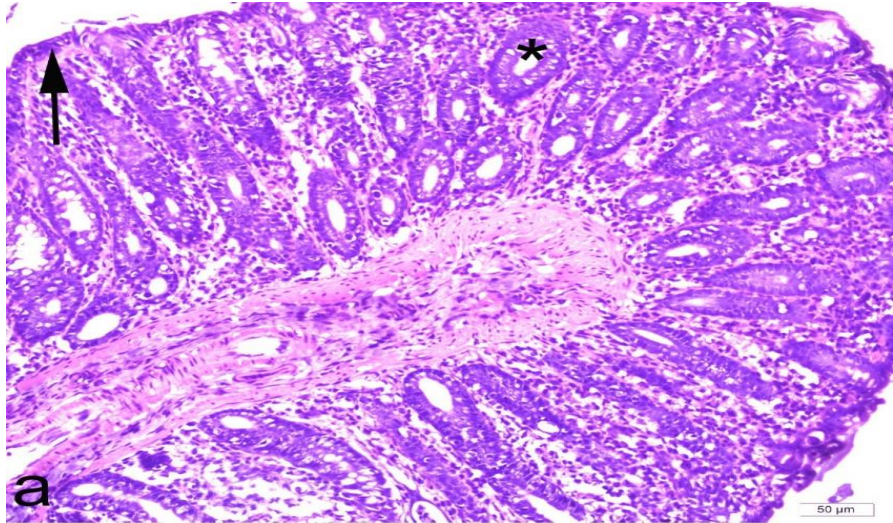
AA, asetik asit; GB, gilaburu; SS, sülfasalazin. ^{***}p<0,001 kontrol grubuna göre;

⁺p<0,05 AA grubuna göre.

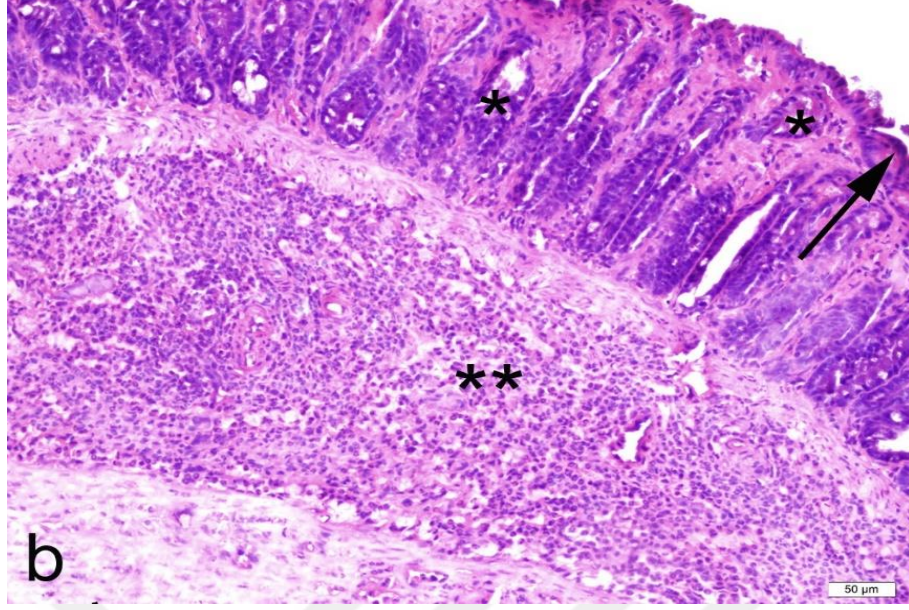
4.4. Mikroskopik Lezyon Skorları

Kontrol grubundaki sıçanlardan alınan kolonik doku örneklerinde herhangi bir mikroskopik hasar tespit edilmedi (Resim 4.2.1). AA kolit grubundaki örneklerde ise, mukozada hasar, submukozal alanlara doğru ağır inflamasyon ve ödem ile karakterize geniş lezyonlar görüldü (Resim 4.2.2). GB tedavili AA kolit grubunda (AA+GB), lokal olarak devam eden mukozal hasar ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu saptandı. Yine bu grupta submukozada ödem ile birlikte kan damarlarında konjesyon gözlemlendi (Resim 4.2.3). GB ön tedavili (GB+AA+GB) (Resim 4.2.4) veya SS tedavili (AA+SS) (Resim 4.2.5) AA kolit gruplarında ise nispeten düzenli mukozal yüzey, hafif inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve daha az ödem ile birlikte bulgulara iyileşme belirlendi.

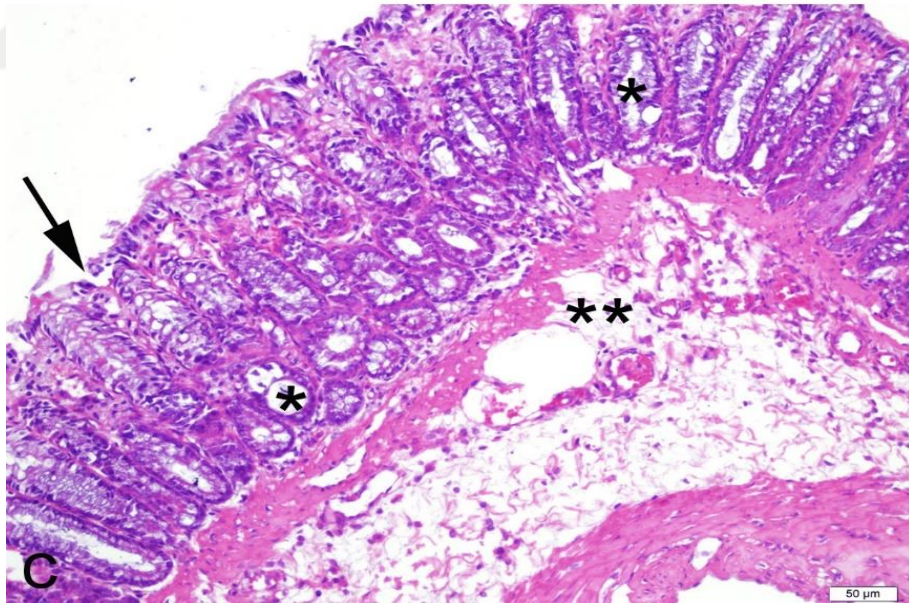
Bu histolojik özellikler mikroskopik skorumla değerlendirildiğinde ise, AA kolit grubunun skoru ($10,00 \pm 0,41$) kontrol grubuna ait skordan (0) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,001$). AA+GB ve GB+AA+GB gruplarında ise (sırası ile; $7,63 \pm 0,53$ ve $4,67 \pm 0,37$) bu değerin anlamlı şekilde azaldığı görüldü (sırası ile; $p < 0,01$ ve $p < 0,001$). Benzer şekilde, AA+SS grubunda ($4,88 \pm 0,48$) mikroskopik skor AA kolit grubuna göre anlamlı şekilde azaldı ($p < 0,001$). Ayrıca, GB ön tedavili kolit grubunda (GB+AA+GB), AA+GB grubuna göre mikroskopik skordaki azalma daha belirgindi ($p < 0,001$) (Şekil 4.3).



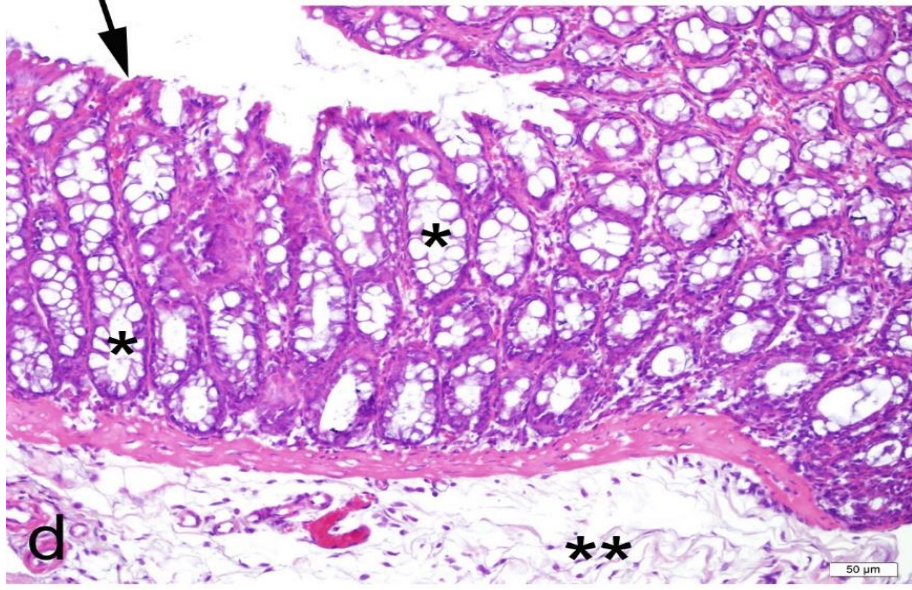
Resim 4.2.1. Kontrol grubuna ait doku örneğinin histolojik görünümü. Düzenli epitel yüzey (ok) ve kript yapısı (*). H+E Boyası.



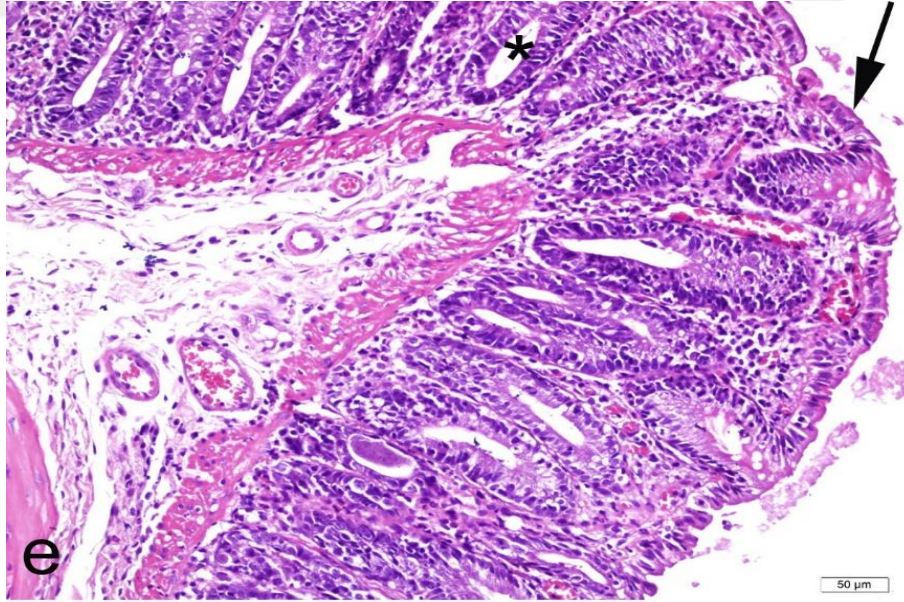
Resim 4.2.2. Asetik asit (AA) kolit grubuna ait doku örneğinin histolojik görünümü. Epitel yüzeyde harabiyet (ok), glandüler yapılarda bozulma ve kayıp (*) ve yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile birlikte submukozal ödem (**). H+E Boyası.



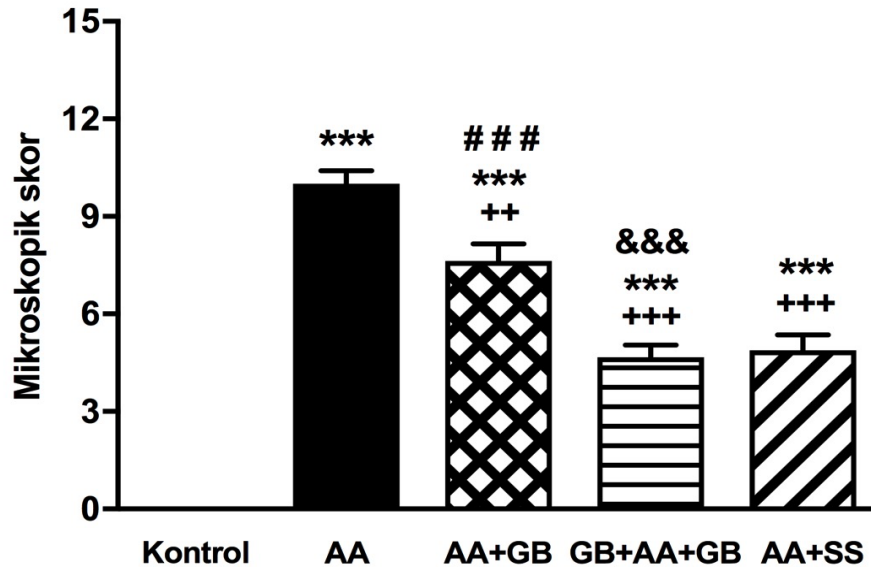
Resim 4.2.3. Gilaburu (GB) tedavili asetik asit (AA) kolit grubuna (AA+GB) ait doku örneğinin histolojik görünümü. Epitel yüzeyde harabiyet (ok), bazı alanlarda kriptler (*) ve orta dereceli inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile birlikte submukozal ödem (**). H+E Boyası.



Resim 4.2.4. Gilaburu (GB) ön tedavili asetik asit (AA) kolit grubuna (GB+AA+GB) ait doku örneğinin histolojik görünümü. Düzenli epitel yüzey (ok), glandüler yapılarda rejenerasyon (*) ve azalmış inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile birlikte hafif submukozal ödem (**). H+E Boyası.



Resim 4.2.5. Sülfasalazin (SS) tedavili AA kolit grubuna (AA+SS) ait doku örneğinin histolojik görünümü. Düzenli epitel yüzey (ok) ve kriptler (*). H+E Boyası.



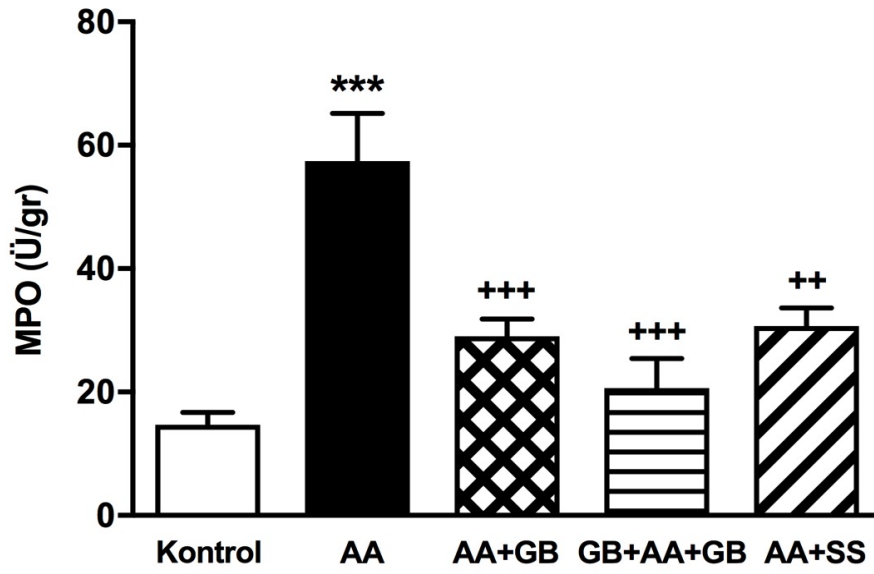
Şekil 4.3. Deney gruplarına ait mikroskopik skor değerleri. AA, asetik asit; GB, gilaburu; SS, sülfasalazin. *** $p<0,001$ kontrol grubuna göre; ++ $p<0,01$ ve +++ $p<0,001$ AA grubuna göre; &&& $p<0,001$ AA+GB grubuna göre; ### $p<0,001$ AA+SS grubuna göre.

4.5. Doku Myeloperoksidaz (MPO) Aktivitesi

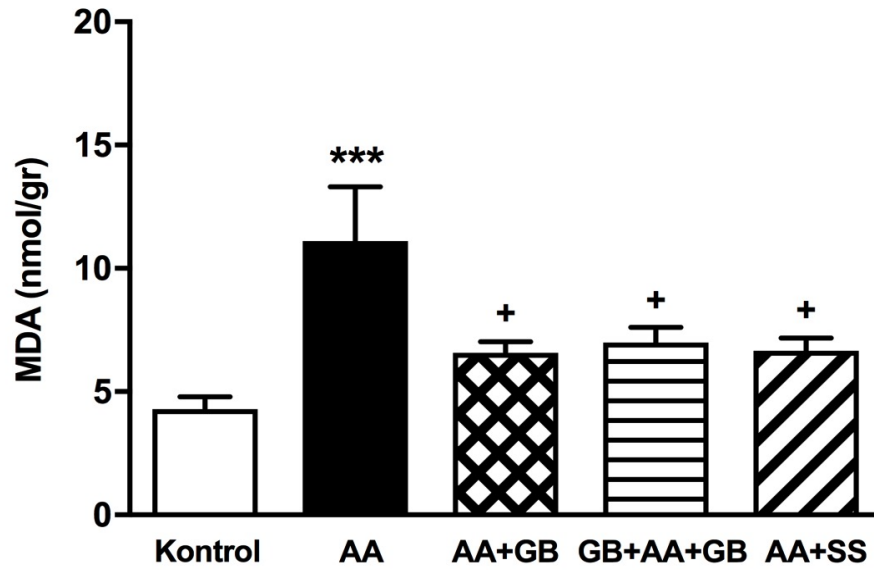
Kolit (AA) grubunda saptanan MPO değeri ($57,46 \pm 7,68$ Ü/g), kontrol grubuna ($14,68 \pm 2,03$ Ü/g) göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$). GB tedavisi (AA+GB grubu) veya GB ön tedavisi (GB+AA+GB grubu) alan sıçanlardaki doku MPO değerleri ise (sırası ile; $29,04 \pm 2,82$ Ü/g ve $20,62 \pm 4,79$ Ü/g) AA kolit grubuna göre belirgin derecede azaldı ($p<0,001$). SS tedavisi de (AA+SS grubu) MPO değerini ($30,73 \pm 2,89$ Ü/g) AA kolit grubuna göre anlamlı şekilde azalttı ($p<0,01$) (Şekil 4.4).

4.6. Doku Malondialdehit (MDA) Seviyesi

Doku MDA seviyesi, AA kolit grubunda ($11,12 \pm 2,20$ nmol/g) kontrol grubuna göre ($4,29 \pm 0,51$ nmol/g) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$). GB tedavisi (AA+GB grubu) veya GB ön tedavisi (GB+AA+GB grubu) alan sıçanlardaki MDA değerleri ise (sırası ile; $6,57 \pm 0,46$ nmol/g ve $6,99 \pm 0,61$ nmol/g) AA kolit grubuna göre anlamlı şekilde azaldı ($p<0,05$). Benzer şekilde, SS tedavisi (AA+SS grubu) alan sıçanlardaki MDA değeri ($6,65 \pm 0,53$ nmol/g) AA kolit grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulundu ($p<0,05$) (Şekil 4.5).



Şekil 4.4. Deney gruplarına ait myeloperoksidaz (MPO) aktivitesi değerleri. AA, asetik asit; GB, gilaburu; SS, sülfasalazin. ***p<0,001 kontrol grubuna göre; **p<0,01 ve ***p<0,001 AA grubuna göre.

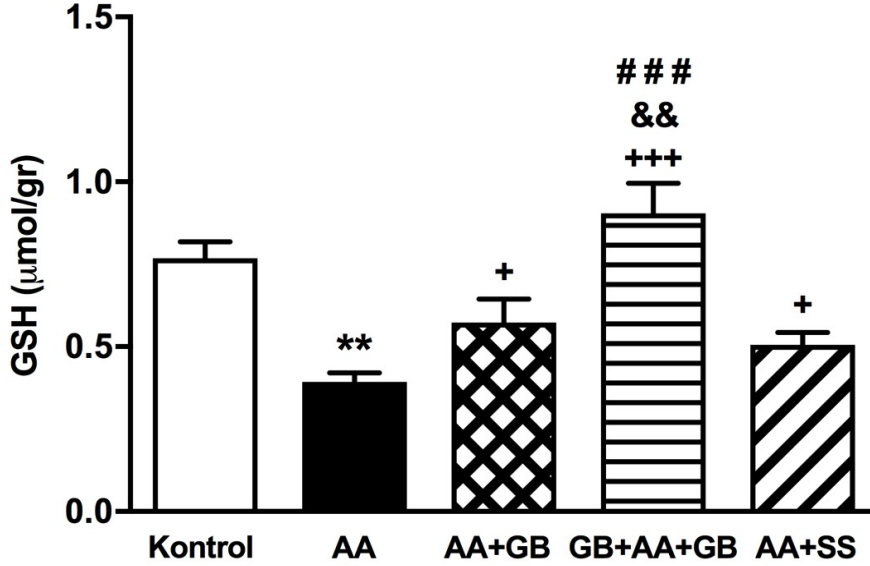


Şekil 4.5. Deney gruplarına ait malondialdehit (MDA) seviyeleri. AA, asetik asit; GB, gilaburu; SS, sülfasalazin. ***p<0,001 kontrol grubuna göre; +p<0,05 AA grubuna göre.

4.7. Doku Glutasyon (GSH) Seviyesi

Doku GSH seviyesi AA kolit grubunda ($0,39 \pm 0,03$ $\mu\text{mol/g}$) kontrol grubu ($0,77 \pm 0,05$ $\mu\text{mol/g}$) ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede azalma gösterdi ($p < 0,01$).

AA+GB ($0,57 \pm 0,07$ $\mu\text{mol/g}$) ve AA+SS ($0,51 \pm 0,04$ $\mu\text{mol/g}$) gruplarında GSH seviyeleri AA kolit grubuna göre anlamlı şekilde artarken ($p < 0,05$), bu artış GB+AA+GB grubunda ($0,90 \pm 0,09$ $\mu\text{mol/g}$) daha belirgindi ($p < 0,001$) (Şekil 4.6).



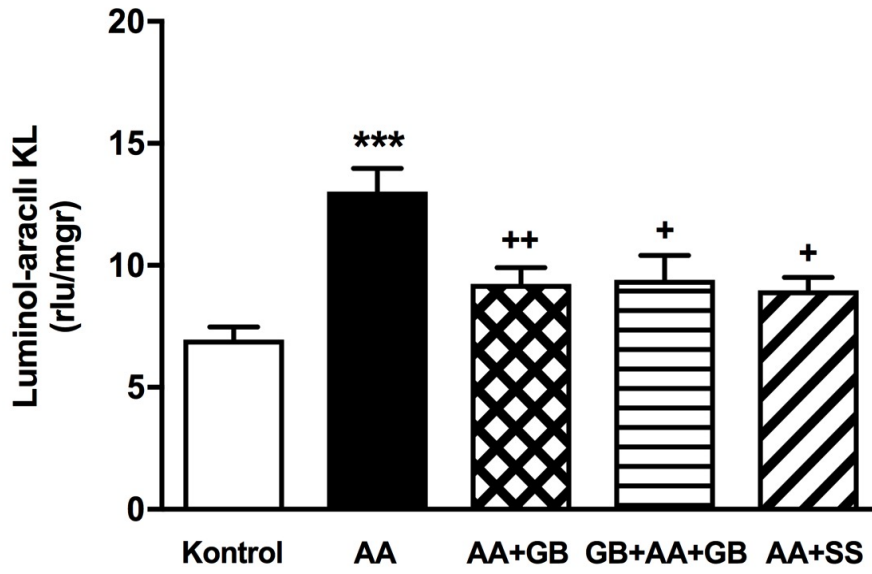
Şekil 4.6. Deney gruplarına ait glutatyon (GSH) seviyeleri. AA, asetik asit; GB, gilaburu; SS, sülfasalazin. ** $p < 0,01$ kontrol grubuna göre; + $p < 0,05$ ve +++ $p < 0,001$ AA grubuna göre; && $p < 0,01$ AA+GB grubuna göre; ### $p < 0,001$ AA+SS grubuna göre.

4.8. Luminol-aracılı Kemiluminesans (KL)

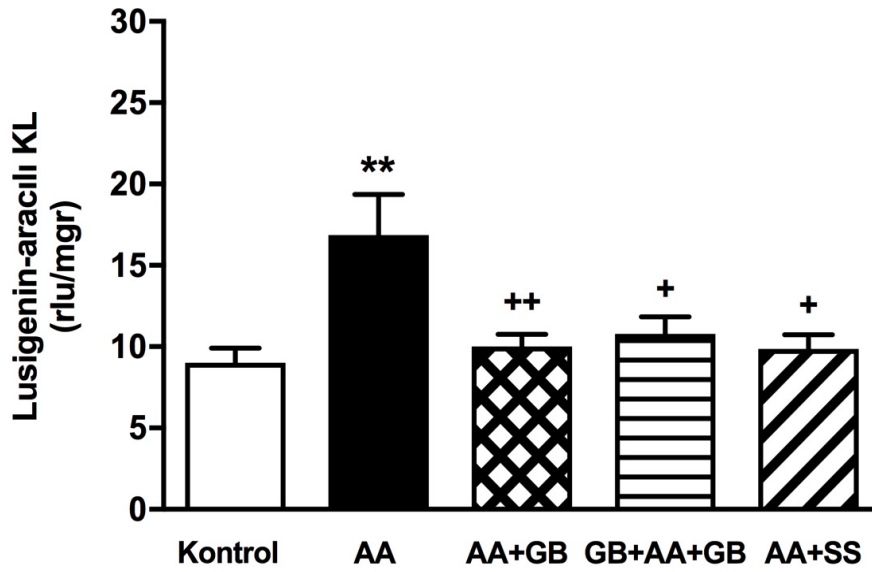
Kontrol grubu ($6,96 \pm 0,51$ rlu/mg) ile karşılaştırıldığında AA kolit grubunda ($13,03 \pm 0,96$ rlu/mg) luminol-aracılı KL ölçümlerinde anlamlı bir artış gözlemlendi ($p < 0,001$) ve bu artış AA+GB ($9,23 \pm 0,68$ rlu/mg), GB+AA+GB ($9,40 \pm 1,01$ rlu/mg) ve AA+SS ($8,97 \pm 0,53$ rlu/mg) gruplarında anlamlı derecede azaldı ($p < 0,05-0,01$) (Şekil 4.7).

4.9. Lusigenin-aracılı Kemiluminesans (KL)

Kontrol grubu ($9,00 \pm 0,92$ rlu/mg) ile karşılaştırıldığında AA kolit grubunda ($16,86 \pm 2,50$ rlu/mg) lusigenin-aracılı KL ölçümlerinde anlamlı olacak şekilde bir artış saptandı ($p < 0,01$). AA+GB ($10,02 \pm 0,74$ rlu/mg), GB+AA+GB ($10,79 \pm 1,04$ rlu/mg) ve AA+SS ($9,87 \pm 0,86$ rlu/mg) gruplarında lusigenin-aracılı KL ölçümleri AA kolit grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı şekilde azalma gösterdi ($p < 0,05-0,01$) (Şekil 4.8).



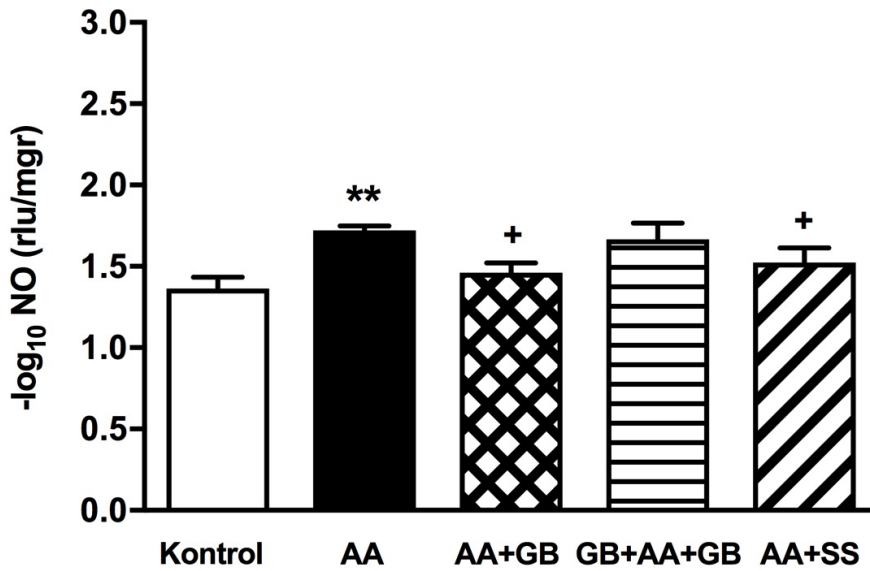
Şekil 4.7. Deney gruplarına ait luminol-araçılı kemiluminesans (KL) değerleri. AA, asetik asit; GB, gilaburu; SS, sülfasalazin; rlu = rölatif ışık ünitesi. *** $p < 0,001$ kontrol grubuna göre; + $p < 0,05$ ve ++ $p < 0,01$ AA grubuna göre.



Şekil 4.8. Deney gruplarına ait lusigenin-araçılı kemiluminesans (KL) değerleri. AA, asetik asit; GB, gilaburu; SS, sülfasalazin; rlu = rölatif ışık ünitesi. ** $p < 0,01$ kontrol grubuna göre; + $p < 0,05$ ve ++ $p < 0,01$ AA grubuna göre.

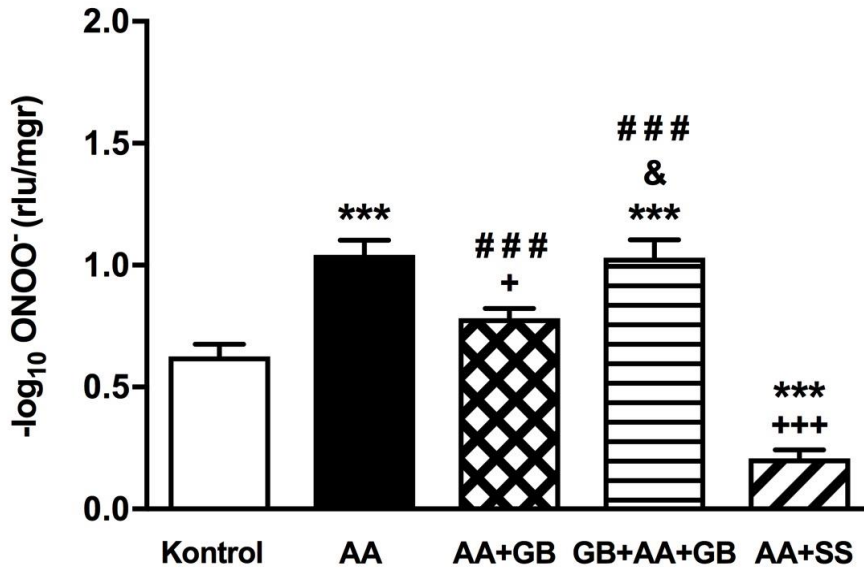
4.10. Nitrik Oksit (NO) ve Peroksinitrit (ONOO⁻) Kemiluminesans (KL) Ölçümleri

Kolit (AA) grubuna ait ($1,72 \pm 0,03$ rlu/mg) NO KL değeri kontrol grubundan ($1,36 \pm 0,07$ rlu/mg) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulundu ($p < 0,01$). GB tedavisi (AA+GB grubu) veya SS tedavisi (AA+SS grubu) alan sıçanlara ait doku örneklerinde NO KL değerleri (sırası ile; $1,46 \pm 0,06$ rlu/mg ve $1,52 \pm 0,09$ rlu/mg) AA kolit grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterirken ($p < 0,05$), GB ön tedavisi (GB+AA+GB grubu) KL değerlerini ($1,66 \pm 0,10$ rlu/mg) değiştirmede (Şekil 4.9.1).



Şekil 4.9.1. Deney gruplarına ait nitrik oksit (NO) kemiluminesans (KL) değerleri. AA, asetik asit; GB, gılaburu; SS, sülfasalazin; rlu = rölatif ışık ünitesi. ** $p < 0,01$ kontrol grubuna göre; + $p < 0,05$ AA grubuna göre.

Kolit (AA) grubunda ölçülen ONOO⁻ KL değeri ($1,04 \pm 0,06$ rlu/mg), kontrol grubuna ($0,63 \pm 0,05$ rlu/mg) göre anlamlı olacak şekilde yüksek bulundu ($p < 0,001$). ONOO⁻ KL değerleri, AA+GB ($0,78 \pm 0,04$ rlu/mg) ve AA+SS ($0,21 \pm 0,03$ rlu/mg) gruplarında ise AA kolit grubuna göre anlamlı şekilde azaldı (sırası ile; $p < 0,05$ ve $p < 0,001$). Diğer taraftan, GB ön tedavisi (GB+AA+GB grubu) alan sıçanlara ait doku örneklerinde ONOO⁻ KL değeri ($1,03 \pm 0,07$ rlu/mg) AA kolit grubundan farklı bulunmadı (Şekil 4.9.2).



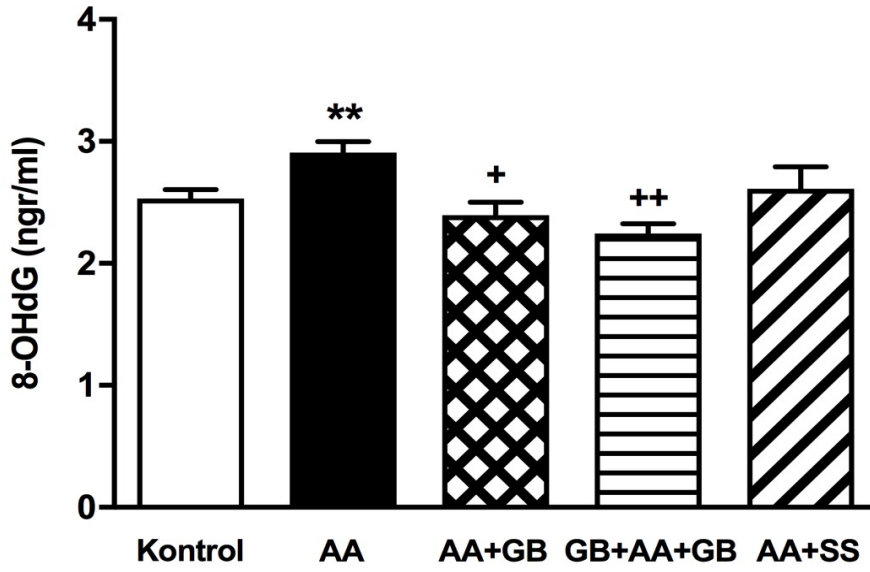
Şekil 4.9.2. Deney gruplarına ait peroksinitrit (ONOO⁻) kemiluminesans (KL) değerleri. AA, asetik asit; GB, gilaburu; SS, sülfasalazin; rlu = rölatif ışık ünitesi. ***p<0,001 kontrol grubuna göre; +p<0,05 ve +++p<0,001 AA grubuna göre; &p<0,05 AA+GB grubuna göre; ###p<0,001 AA+SS grubuna göre.

4.11. Doku 8-Hidroksi-2'-Deoksiguanozin (8-OHdG) Ölçümü

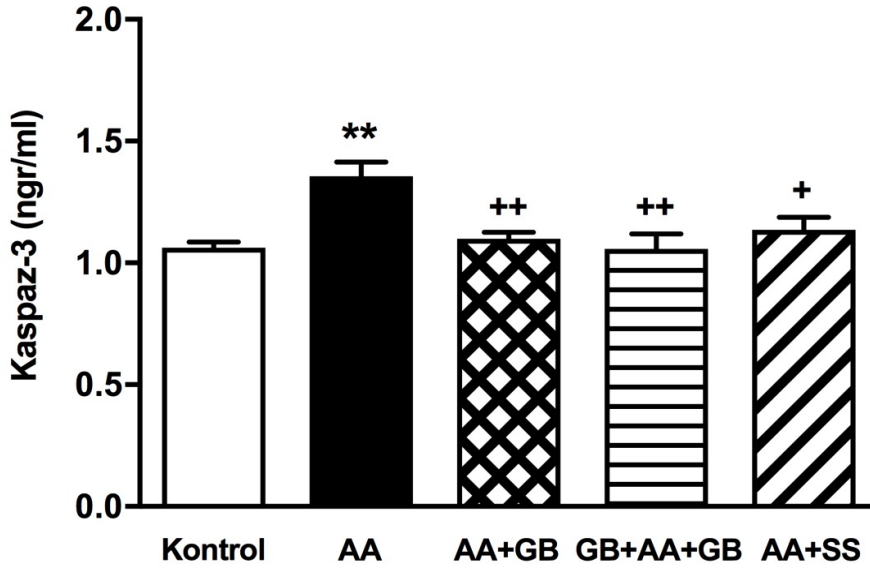
Kolit (AA) grubu 8-OHdG düzeyi (2,91±0,09 ng/ml) kontrol grubundan (2,53±0,07 ng/ml) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0,01). AA+GB (2,40±0,11 ng/ml) ve GB+AA+GB (2,25±0,08 ng/ml) gruplarında ise bu değer anlamlı şekilde azaldığı görüldü (sırası ile; p<0,05 ve p<0,01). AA+SS grubunda (2,61±0,18 ng/ml) AA kolit grubu ile karşılaştırıldığında 8-OHdG düzeyi değişmedi (Şekil 4.10).

4.12. Doku Kaspaz-3 Aktivitesi

Doku kaspaz-3 seviyesi AA kolit grubunda (1,36±0,06 ng/ml) kontrol grubu (1,06±0,02 ng/ml) ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0,01). AA+GB (1,10±0,03 ng/ml), GB+AA+GB (1,06±0,06 ng/ml) ve AA+SS (1,14±0,05 ng/ml) gruplarında ise AA kolit grubu ile karşılaştırıldığında kaspaz-3 değerleri anlamlı şekilde azaldı (p<0,05-0,01) (Şekil 4.11).



Şekil 4.10. Deney gruplarına ait 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) değerleri. AA, asetik asit; GB, gilaburu; SS, sülfasalazin. **p<0,01 kontrol grubuna göre; +p<0,05 ve ++p<0,01 AA grubuna göre.



Şekil 4.11. Deney gruplarına ait kaspaz-3 değerleri. AA, asetik asit; GB, gilaburu; SS, sülfasalazin. **p<0.01 kontrol grubuna göre; +p<0.05 ve ++p<0.01 AA grubuna göre.

4.13. Doku Sitokin [Tümör Nekroz Faktör (TNF)- α , İnterlökin (IL)-1 β , IL-6, IL-8 ve İnterferon (IFN)- γ] Düzeyleri

Kontrol gruplarına ait doku sitokin düzeyleri (TNF- α ; 87,53 $\pm$ 3,88 ng/ml, IL-1 β ; 863,70 $\pm$ 30,86 pg/ml, IL-6; 4,47 $\pm$ 0,13 ng/ml, IL-8; 141,10 $\pm$ 3,91 ng/ml) ile

karşılaştırıldığında, AA kolit gruplarındaki sitokin düzeyleri (TNF- α ; 112,2 $\pm$ 3,01 ng/ml, IL-1 β ; 1196,00 $\pm$ 29,24 pg/ml, IL-6; 5,41 $\pm$ 0,14 ng/ml, IL-8; 186,70 $\pm$ 5,07 ng/ml) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0,05-0,001$). IFN- γ düzeyi ise kontrol grubu (33,43 $\pm$ 1,19 ng/ml) ile karşılaştırıldığında AA kolit grubunda (37,03 $\pm$ 1,16 ng/ml) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi. AA+GB (TNF- α ; 93,41 $\pm$ 3,54 ng/ml, IL-1 β ; 934,60 $\pm$ 29,30 pg/ml, IL-6; 4,43 $\pm$ 0,29 ng/ml, IL-8; 152,70 $\pm$ 5,34 ng/ml, IFN- γ ; 31,04 $\pm$ 1,28 ng/ml) ve GB+AA+GB (TNF- α ; 94,91 $\pm$ 4,33 ng/ml, IL-1 β ; 950,30 $\pm$ 52,56 pg/ml, IL-6; 4,82 $\pm$ 0,08 ng/ml, IL-8; 150,90 $\pm$ 4,36 ng/ml, IFN- γ ; 29,61 $\pm$ 1,17 ng/ml) gruplarında ise doku sitokin düzeyleri AA kolit grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı şekilde azaldı ($p<0,05-0,01$). Diğer yandan, AA+SS gruplarına ait doku örneklerinde TNF- α (98,15 $\pm$ 3,57 ng/ml), IL-1 β (1026,00 $\pm$ 60,72 pg/ml) ve IL-6 (4,76 $\pm$ 0,24 ng/ml) düzeylerinde AA kolit grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı bir azalma saptandı ($p<0,05$), IL-8 (166,00 $\pm$ 9,57 ng/ml) ve IFN- γ (33,44 $\pm$ 1,32 ng/ml) düzeylerinin ise değişmediği görüldü (Tablo 4.2).

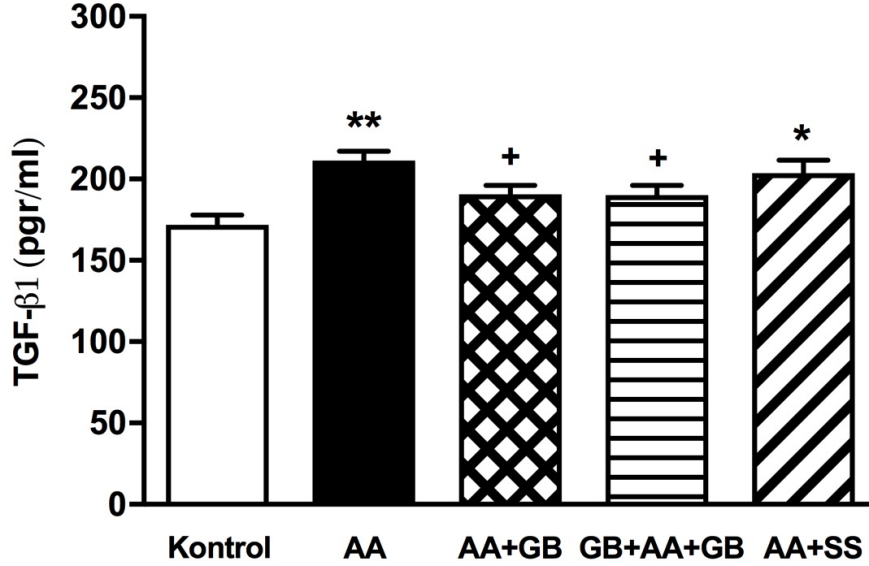
4.14. Doku Transforme Edici Büyüme Faktörü (TGF)- β_1 , Smad-3 ve Matris Metalloproteinaz (MMP)-9 Düzeyleri

Kontrol grubu (171,90 $\pm$ 6,07 pg/ml) ile karşılaştırıldığında AA kolit grubunda (211,30 $\pm$ 5,78 pg/ml) TGF- β_1 düzeylerinin anlamlı şekilde arttığı görüldü ($p<0,01$). Diğer taraftan, GB tedavisi (AA+GB grubu) veya GB ön tedavisi (GB+AA+GB grubu) alan sıçanlardaki doku TGF- β_1 düzeyleri (sırası ile; 190,60 $\pm$ 5,60 pg/ml ve 190,20 $\pm$ 5,76 pg/ml) AA kolit grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdi ($p<0,05$). SS tedavisi (AA+SS grubu) alan sıçanlarda ise doku TGF- β_1 düzeyleri (203,70 $\pm$ 7,83 pg/ml) AA kolit grubuna göre farklı bulunmadı (Şekil 4.12.1).

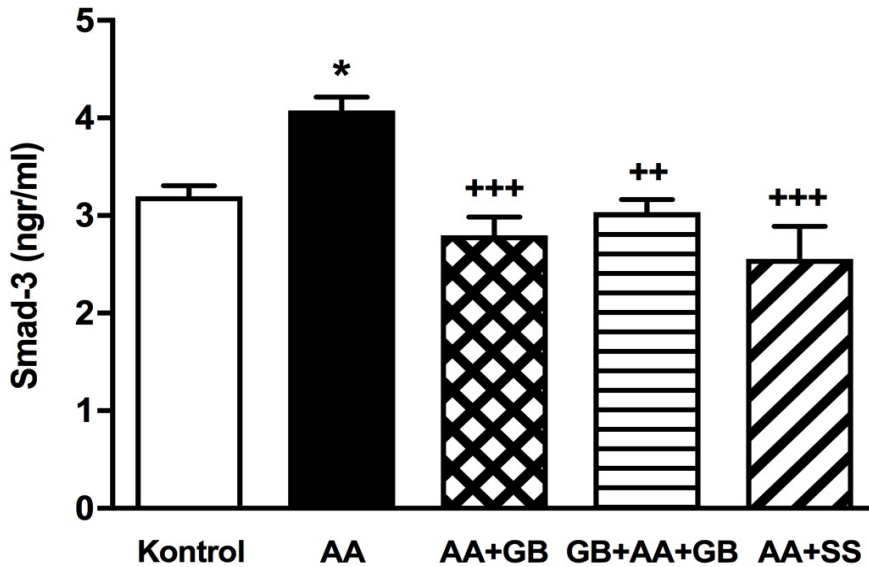
Smad-3 düzeyleri, AA kolit grubunda (4,07 $\pm$ 0,14 ng/ml) kontrol grubuna (3,20 $\pm$ 0,11 ng/ml) göre anlamlı derecede yüksek bulunurken ($p<0,05$), AA+GB (2,80 $\pm$ 0,19 ng/ml), GB+AA+GB (3,03 $\pm$ 0,13 ng/ml) ve AA+SS (2,56 $\pm$ 0,33 ng/ml) gruplarında AA kolit grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı şekilde düşük bulundu ($p<0,01-0,001$) (Şekil 4.12.2).

Kontrol grubuna ait MMP-9 değerleri (1,25 $\pm$ 0,06 ng/ml) ile karşılaştırıldığında AA kolit grubuna (1,44 $\pm$ 0,02 ng/ml) ait değerlerde anlamlı bir artış gözlemlendi ($p<0,05$).

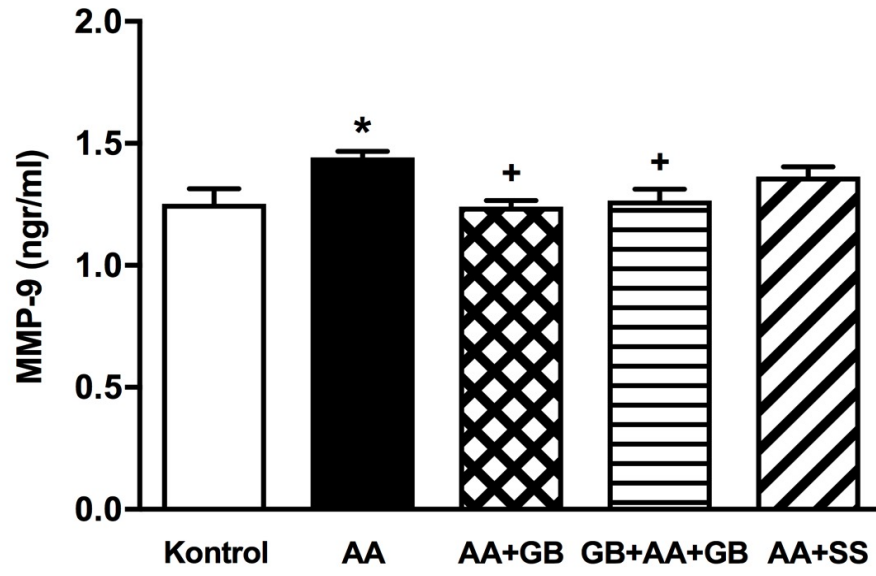
AA+GB ($1,24 \pm 0,03$ ng/ml) ve GB+AA+GB ($1,27 \pm 0,05$ ng/ml) gruplarında ise MMP-9 düzeyleri AA kolit grubuna göre anlamlı şekilde azalırken ($p < 0,05$), AA+SS grubuna ait MMP-9 düzeyleri ($1,36 \pm 0,04$ ng/ml) AA kolit grubundan farklı bulunmadı (Şekil 4.12.3).



Şekil 4.12.1. Deney gruplarına ait transforme edici büyüme faktörü (TGF)- β_1 değerleri. AA, asetik asit; GB, gilaburu; SS, sülfasalazin. * $p < 0,05$ ve ** $p < 0,01$ kontrol grubuna göre; + $p < 0,05$ AA grubuna göre.



Şekil 4.12.2. Deney gruplarına ait smad-3 değerleri. AA, asetik asit; GB, gilaburu; SS, sülfasalazin. * $p < 0,05$ kontrol grubuna göre; ++ $p < 0,01$ ve +++ $p < 0,001$ AA grubuna göre.



Şekil 4.12.3. Deney gruplarına ait matriks metalloproteinaz (MMP)-9 değerleri. AA, asetik asit; GB, gilaburu; SS, sülfasalazin. * $p < 0,05$ kontrol grubuna göre; + $p < 0,05$ AA grubuna göre.

Tablo 4.2. Deney gruplarına ait doku tümör nekroz faktör (TNF)- α , interlökin (IL)-1 β , IL-6, IL-8 ve interferon (IFN)- γ düzeyleri.

	Kontrol	AA	AA+GB	GB+AA+GB	AA+SS
TNF-α (ng/ml)	87,53 $\pm$ 3,88	112,20 $\pm$ 3,01 ^{***}	93,41 $\pm$ 3,54 ⁺	94,91 $\pm$ 4,33 ⁺	98,15 $\pm$ 3,57 ⁺
IL-1β (pg/ml)	863,70 $\pm$ 30,86	1196,00 $\pm$ 29,24 ^{***}	934,60 $\pm$ 29,30 ⁺⁺	950,30 $\pm$ 52,56 ⁺⁺	1026,00 $\pm$ 60,72 ⁺
IL-6 (ng/ml)	4,47 $\pm$ 0,13	5,41 $\pm$ 0,14 [*]	4,43 $\pm$ 0,29 ⁺	4,82 $\pm$ 0,08 ⁺⁺	4,76 $\pm$ 0,24 ⁺
IL-8 (ng/ml)	141,10 $\pm$ 3,91	186,70 $\pm$ 5,07 ^{***}	152,70 $\pm$ 5,34 ⁺⁺	150,90 $\pm$ 4,36 ⁺⁺	166,00 $\pm$ 9,57
IFN-γ (ng/ml)	33,43 $\pm$ 1,19	37,03 $\pm$ 1,16	31,04 $\pm$ 1,28 ⁺	29,61 $\pm$ 1,17 ⁺⁺	33,44 $\pm$ 1,32

AA, asetik asit; GB, gilaburu; SS, sülfasalazin. ^{*}p<0.05 ve ^{***}p<0.001 kontrol grubuna göre; ⁺p<0.05 ve ⁺⁺p<0.01 AA grubuna göre.

5. TARTIŞMA

İBH'nin etiopatogeneğinde genetik, alerjik, çevresel, enfeksiyöz ve immünolojik faktörler rol oynamaktadır. Tedavisinde seçenekler hala kısıtlı olup, tam olarak bir iyileşme sağlanamamaktadır (Rutgeers ve ark., 2007; Sandborn ve ark., 2005; Peyrin-Biroulet ve Lemann, 2011). Tıbbi tedavideki yetersizlikler ve ortaya çıkan yan etkiler beslenme bozukluklarına yol açabilmektedir. Örneğin, İBH tedavisinde kullanılan indometazin, aspirin gibi non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar midede ülser riskinin artmasına neden olmakta (Cryer ve Feldman, 1992) ve bu ilaçların kullanımına bağlı beslenme yetersizlikleri görülebilmektedir (Ünal ve Fırat, 2012). Hastalarda remisyonun sağlanması ve beslenme yetersizliklerinin giderilmesi için tıbbi tedaviye ek olarak beslenme tedavisinde güncel yaklaşımlar geliştirmek önemli bir hal almaya başlamıştır.

Kayseri ve çevresinde yetişen ve halk arasında özellikle böbrek taşlarının düşürülmesinde kullanılan gilaburunun, antioksidan, antimikrobiyal ve antikarsinojenik etkilerinin olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Altun ve Yılmaz, 2007; Hergenç, 2014; Ülger ve ark., 2013). Fenolik bileşiklerden son derece zengin olan gilaburunun (Cesoniene ve ark., 2008; Rop ve ark., 2010; Sever ve ark., 2013) İBH patogeneğinde antioksidan ve anti-inflamatuvar etkilere sahip olabileceğini ve İBH'nin beslenme tedavisinde yer alabileceğini düşünmekteyiz.

Bu çalışmada gilaburunun ülseratif kolitte olası tedavi edici ve koruyucu etkilerini araştırmak için sıçanda deneysel AA kolit modeli kullanılmıştır. Bu model, histopatolojik olarak insandaki ülseratif kolit ile benzerlik göstermesi, kolay ve tekrarlanabilir olması ve oluşan akut inflamatuvar yanıtın süresinin 7 güne kadar uzaması nedeniyle uygun bir model olarak kabul edilmektedir (Yamada ve ark., 1992).

Çalışmada AA ile oluşturulan koliti takiben 3. gündeki değerlendirmemizde, kolon dokusunda makroskopik ve mikroskopik hasar skorlarının ve doku yaş ağırlığının kontrol grubuna göre belirgin şekilde arttığı gözlenmiştir. Ayrıca, AA

uygulanması ile kolonik doku örneklerinde epitel yüzeyde kayıp ve yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile birlikte submukozal ödem tespit edilmiştir. Bu bulgular daha önce yapılmış benzer çalışmalar ile uyumludur (Karakoyun ve ark., 2018; Ran ve ark., 2008). Gilaburu tedavisi (AA+GB grubu) veya ön tedavisi (GB+AA+GB grubu) alan sıçanlarda ise makroskopik ve mikroskopik hasar skorlarının ve doku yaş ağırlığının azaldığı, submukozal ödemde ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunda da azalma olduğu saptanmıştır. Farklı deneysel kolit modellerinde, fenolik bileşiklerin histopatolojik bulgulara iyileşmeye neden olduğu bildirilmiştir (Boussenna ve ark., 2016; Gupta ve ark., 2018; Ran ve ark., 2008). Çalışmamızda, makroskopik ve mikroskopik düzeyde görülen iyileşmenin gilaburunun zengin fenolik bileşik içeriğinden kaynaklandığı düşünülebilir. Ayrıca, elde ettiğimiz bu sonuçlar günümüzde ülseratif kolitin tıbbi tedavisinde kullanılan sülfasalazin ile benzerlik göstermektedir.

İBH’de proinflamatuvar sitokinler ve kemokinler, nötrofil infiltrasyonunu artırarak intestinal bütünlüğün bozulmasına neden olur (Walanaa ve Yea, 2018). Sıçanlarda oluşturulan AA kolit modellerinde kolonik TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 ve IFN- γ seviyelerinin artması ile inflamasyonun indüklendiği saptanmıştır (Palla ve ark., 2016; Ghasemi-Pirbaluti ve ark., 2017; Niu ve ark., 2015). Çalışmamızda AA uygulaması ile artan kolonik TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-8 seviyelerinin AA+GB ve GB+AA+GB gruplarında anlamlı derecede azaldığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada HPLC ile gilaburunun majör bileşeni olarak belirlediğimiz klorojenik asitin ve diğer fenolik bileşiklerin de TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-8 seviyelerinde azalmaya neden olduğu başka çalışmalarda gösterilmiştir (Gupta ve ark., 2018; Larrosa ve ark., 2009; Tan ve ark., 2016; Palocz ve ark., 2016). Bu azalma sülfasalazin tedavili kolit grubu ile benzerlik göstermektedir.

ROT ve RNT, inflamatuvar durumlarda aşırı miktarlarda üretilerek hücre hasarına yol açan moleküler oksidasyon mekanizmalarını tetikler (Chew ve ark., 2008; Borody ve ark., 2011). Çalışmamızda basit ve tekrarlanabilir bir yöntem olan luminol- ($\cdot\text{OH}$, HOCl , H_2O_2 , NO türevlerini ölçer) ve lusigenin- ($\text{O}_2^{\cdot-}$ seviyesini ölçer) aracılı KL yönteminin kullanılması ROT’un ve RNT’nin değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Bu çalışmada AA uygulanan sıçanlarda kontrol grubuna göre luminol- ve lusigenin-

aracılı KL, NO ve ONOO⁻ KL seviyelerinin arttığı tespit edilmiş ve bu artış gilaburu tedavisi ile AA+GB grubunda geri dönmüştür. Daha önce yapılan çalışmalarda gilaburu meyve ekstresinin *in vitro* koşullarda O₂^{·-} ve ·OH seviyelerini azalttığı bildirilmiştir (Rop ve ark., 2010; Bae ve Suh, 2007). Diğer yandan gilaburunun içeriğinde bulunan proantosiyaninlerin, endojen NO miktarını artırarak koruyucu etki gösterebileceğine dair bulgular da mevcuttur (Zayachkivska, 2006). Fakat çalışmamızda gilaburu ön tedavisi (GB+AA+GB grubu) luminol- ve lusigenin- aracılı KL seviyelerini azaltırken, NO ve ONOO⁻ KL seviyeleri üzerinde etki göstermemiştir. Bu durum, kolit oluşturulmadan önce 1 hafta süreyle uygulanan gilaburunun antioksidan savunma sistemlerini (GSH gibi) harekete geçirerek ve/veya spesifik NOS türleri aracılığı ile salınan NO üzerinden koruyucu etki gösterebileceği şeklinde yorumlanabilir.

Endojen bir antioksidan olan GSH, reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin toplayıcılığını yaparak İBH'de iyileştirici etkiler göstermektedir (Rahman ve ark., 2012). Bu çalışmada AA uygulanan sıçanlarda kolonik GSH seviyelerinin kontrol grubuna göre belirgin bir şekilde azalması daha önce yapılmış çalışmalar ile uyumludur (Hengstermann ve ark, 2008; Gupta ve ark., 2018). Çalışmamızda, azalan GSH seviyelerinin, kontrol grubundan farklı olmayacak şekilde, gilaburu tedavi (AA+GB) ve ön tedavi (GB+AA+GB) gruplarında geri döndüğü tespit edilmiştir. Bu geri dönüş ön tedavi grubunda (GB+AA+GB) daha belirgindir. Daha önce yapılan çalışmalarda klorojenik asit ve diğer fenolik bileşiklerin antioksidan savunma mekanizmasında görev alan SOD, CAT ve GSH seviyelerini yükselterek yararlı etkiler gösterdiği saptanmıştır (Chen ve ark., 2018; Guazelli ve ark., 2013; Xu ve Wang, 2014). Çalışmamızda, klorojenik asit içeriği yüksek bulunan gilaburunun kolite bağlı artan oksidatif stres yanıtında doku GSH düzeyini artırarak antioksidan etki gösterdiği söylenebilir. Bu yanıt sülfasalazin tedavili kolit grubu ile uyumludur.

Lipid peroksidasyonu, İBH'de inflamasyonlu dokuda nötrofiller tarafından salınan ROT ve RNT seviyelerinin artması ile hücre zarında başlar (Selvam, 2002). İBH'de artan lipit peroksidasyonu MDA ölçümü ile değerlendirilmektedir (Bouزيد ve ark., 2013). Bu çalışmada intrarektal AA uygulaması ile artan kolonik MDA seviyeleri gilaburu tedavi (AA+GB) ve ön tedavi (GB+AA+GB) gruplarında belirgin şekilde

azalmıştır. Bu azalma polifenollerden zengin *Sesbania grandiflora* bitki ekstresinin AA kolit modelinde artan kolonik MDA seviyesini azalttığını gösteren çalışma ile uyumludur (Gupta ve ark., 2018).

Nötrofiller tarafından salgılanan ve nötrofil infiltrasyonunun bir göstergesi olan MPO enzimi, İBH'de ROT üretimini uyarmaktadır (Zhu ve Li, 2012; Joo ve ark., 2015). Bu çalışmada AA uygulanan sıçanlarda MPO aktivitesi kontrol grubuna göre diğer çalışmalar ile desteklenecek şekilde yüksek bulunmuştur (Ghazanfari ve ark., 2007; Ghafari ve ark., 2006). Çalışmamızda MPO aktivitesindeki artış gilaburu tedavi gruplarında belirgin şekilde azalmıştır. Bu sonuç nötrofil infiltrasyonunun azaldığını gösteren histolojik bulgularımız ile de desteklenmektedir. Ayrıca, Gupta ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da zengin polifenol içeriğine sahip *Sesbania grandiflora* bitki ekstresinin AA kolit modelinde artan MPO aktivitesini azalttığı saptanmıştır (Gupta ve ark., 2018). Çalışmamızda sülfasalazin tedavisi de kolite bağlı artan MPO aktivitesinde azalmaya neden olmuştur.

İBH'de, reaktif oksijen ve nitrojen türleri, DNA ile reaksiyona girerek oksidatif DNA hasarının bir göstergesi olan 8-OHdG seviyelerini artırır (Collins ve ark., 2004; Pereira ve ark., 2015). Çalışmamızda AA uygulanan sıçanlarda kontrol grubuna kıyasla 8-OHdG seviyelerinin belirgin şekilde arttığı ve gilaburu tedavisi (AA+GB grubu) veya ön tedavisi (GB+AA+GB grubu) alan sıçanlarda bu artışın geri döndüğü gözlenmiştir. Yapılan çalışmalarda da flavonoidlerin antioksidan özellik göstererek 8-OHdG seviyelerini azalttığı belirlenmiştir (Kanazawa ve ark., 2006; Zhao ve ark., 2017; Xu ve Wang, 2014). Çalışmamızda gilaburunun oksidatif DNA hasarı üzerine iyileştirici etki göstermesi zengin flavonoid içeriğinden kaynaklanıyor olabilir.

İBH'de inflamasyonla ortaya çıkan NO makrofajlarda apoptozu indüklemektedir (Grisham ve ark., 2002). Kaspazlar apoptotik hücre ölümü sırasında önemli rol oynayan sistein-proteaz grubu enzimlerdir. Kaspaz-2, -3 ve -7'nin apoptotik süreçte önemli görev üstlendikleri bilinmektedir (Nicholson ve ark., 1999). Bu çalışmada AA uygulaması ile artan kaspaz-3 seviyeleri gilaburu tedavileri ile kontrolden farklı olmayacak şekilde geri dönmüştür. Yapılan bir çalışmada flavonoidlerin sıçanda oluşturulan akut pankreatit modelinde apoptozu önleyerek koruyucu etki sağladığı tespit edilmiştir (Zhang ve ark., 2009). Çalışmamızda da gilaburunun kaspaz-3 üzerine

olan bu etkisinde zengin flavonoid içeriğine sahip olmasının katkısı olduğu düşünülebilir.

İBH’de artan TGF- β_1 , smad-3 aracılığıyla bağırsakta fibrotik süreci uyarır (Mohammadi ve ark., 2018). Ayrıca, İBH’de TGF- β_1 ve smad-3 ekspresyonu ile MMP-9 seviyeleri arasında pozitif ilişki gösterilmiştir (Di Sabatino ve ark., 2009; Kobayashi ve ark., 2014). Benzer şekilde çalışmamızda kolit oluşturulmasına bağlı doku TGF- β_1 , smad-3 ve MMP-9 düzeylerinde anlamlı bir artış tespit edilmiş ve gilaburu tedavileri ile bu artış belirgin şekilde azalmıştır. Deneysel karaciğer fibrozis modelinde klorojenik asitin TGF- β_1 seviyelerini azaltarak kollajen yapımını sınırladığı gösterilmiştir (Yang ve ark., 2017). Bu çalışmada da gilaburunun yüksek klorojenik asit içeriği nedeniyle TGF- β_1 seviyelerindeki azalmadan sorumlu olduğu düşünülebilir. Ayrıca, çalışmamızda intrarektal AA uygulamasına bağlı doku MMP-9 seviyesindeki artış daha önce yapılan çalışmalar ile uyumludur (Garg ve ark., 2009; Pujada ve ark., 2017). Bu artışın gilaburu tedavisi (AA+GB grubu) veya ön tedavisi (GB+AA+GB grubu) ile belirgin düzeyde azalması tedavi seçeneklerimizin terapötik potansiyeli olduğunu düşündürmektedir.

Polifenoller sahip oldukları antioksidan ve anti-inflamatuvar etkiler nedeniyle inflamatuvar hastalıkların tedavisinde alternatif bir seçenek olarak düşünülmektedir (Biasi ve ark., 2011; Shapiro ve ark., 2007; Romier ve ark., 2007). Daha önce yapılan hayvan çalışmalarında polifenollerin hücre sinyal yollarını düzenleyerek intestinal inflamasyonu engellediğine dair bulgular mevcuttur (Azuma ve ark., 2013; Suzuki, 2013; Suzuki ve Hara, 2011). Fakat İBH’li hastalarda polifenoller ile ilgili çalışma bulunmadığından klinik araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Polifenollerin bağırsak bariyer fonksiyonu ve inflamasyon mekanizmaları üzerine etkilerinin araştırılması İBH’de alternatif beslenme tedavilerinin oluşturulmasına katkı sağlayacaktır.

Bu çalışmanın sınırlılıkları şunlardır; ilk olarak, sıçanlarda oluşturulan AA kolit modeli insanlardaki ülseratif kolitin akut evresini taklit etmekte olup, oluşan inflamatuvar yanıt insanlardaki gibi immünolojik değildir. Ayrıca, insanlardaki ülseratif kolit akut ve kronik inflamasyonun tüm unsurlarını içerirken, bu model içermez. İkinci olarak, bu çalışmada NO ölçümü için saflaştırılmış luminol-hidrojen peroksit sistemi kullanıldı. Bu sistemde kolonik inflamasyonda salınan NO’nun NOS

kaynağı saptanamamaktadır. Bu nedenle, spesifik NOS ölçümlerinin yapılacağı yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



6. SONUÇ

Sonuç olarak, AA kolit modelinde antioksidan ve anti-inflamatuvar etkilerini dokuya nötrofil göçünü engelleyerek, reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve apoptozu baskılayarak, endojen glutasyonu koruyarak, oksidatif DNA hasarını düzelterek ve inflamatuvar mediyatörleri düzenleyerek gerçekleştiren gılaburu, gelecekte ülseratif kolitin önlenmesi ve tedavisinde dikkate alınmalıdır.



7. KAYNAKLAR

Abdallah DM, Ismael NR. Resveratrol abrogates adhesion molecules and protects against TNBS-induced ulcerative colitis in rats. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2011;89(11):811–818.

Abdin AA, Sarhan NI. Intervention of mitochondrial dysfunction-oxidative stress-dependent apoptosis as a possible neuroprotective mechanism of α -lipoic acid against rotenone-induced parkinsonism and L-dopa toxicity, *Neurosci. Res.* 2011;71(4):387–395.

Aksoy A, Güvensan A, Akçiçek E, Öztürk M. Ethnoecology of *Viburnum opulus* L. International Symposium on Medicinal Plants: Linkages Beyond National Boundaries, Islamabad 7-9 September 2004; pp 65–70.

Aktan H, Paykoç Z, Ertan A. Ulcerative colitis in Turkey: clinical review of sixty cases. *Dis Colon Rectum.* 1970;13:62-5.

Alex P, Zachos TNC, Nguyen, Gonzales L, Chen TE, Conklin LS, Centola M, Li X. Distinct cytokine patterns identified from multiplex profiles of murine DSS and TNBS-induced colitis. *Inflamm. Bowel Dis.* 2009;15:341–352.

Al-Rejaie SS, Abuhashish HM, Al-Enazi MM, Al-Assaf AH, Parmar MY, Ahmed MM. Protective effect of naringenin on acetic acid-induced ulcerative colitis in rats. *World J. Gastroenterol.* 2013;19(34):5633–5644.

Altun ML, Citoglu GS, Yilmaz BS, Coban T. Antioxidant properties of *Viburnum opulus* and *Viburnum lantana* growing in Turkey. *Int J Food Sci Nutr*. 2008;5:1-6.

Altun ML, Özbek H, Çitoğlu GS, Cengiz N, Yılmaz BS, Bayram İ. Hepatoprotective and hypoglycemic activities of *viburnum opulus* L. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2010;7(1):35-48.

Altun ML, Saltan Çitoğlu G, Sever Yılmaz B, Özbek H. Antinociceptive and anti-inflammatory activities of *Viburnum opulus*. *Pharmaceutical Biology*. 2009;47(7):653-658.

Altun ML, Yilmaz BS. HPLC method for the analysis of salicin and chlorogenic acid from *Viburnum opulus* and *V. lantana*. *Chemistry of Natural Compounds*. 2007;43:205-207.

Alzoghaibi MA. Concepts of oxidative stress and antioxidant defense in Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19:6540-7.

Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Korzenik JR, Fuchs CS, Willett WC, Richter JM, Chan AT. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2013;145(5):970-977.

Andersen V, Olsen A, Carbonnel F, Tjønneland A, Vogel U. Diet and risk of inflammatory bowel disease. *Digestive and Liver Disease*. 2012;44(3):185-94.

Andreeva TI, Komarova EN, Yusubov MS, Korotkova EI. Antioxidant activity of cranberry tree (*Viburnum opulus* L.) bark extract. *Pharma Chem J*. 2004;38:548-550.

Arslan Burnaz N. *Viburnum opulus* ve *V. orientale* Bitki Ekstraktlarının Kimyasal Bileşimi ve Biyolojik Aktiviteleri, K.T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2007, Trabzon (Danışman: Assoc. Prof. Küçük M).

Atasever B, Akgün Dar K, Erdem Kuruca S, Turan N, Seyhanlı V, Meriçli A. *Cynara Syriaca*'dan elde edilen flavonoidlerin lösemi hücreleri üzerine etkisi. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*. 2003;32(3):143-150.

Auvin S, Molinie F, Gower-Rousseau C, Brazier F, Merle V, Grandbastien B, Marti R, Lerebours E, Dupas JL, Colombel JF, Salomez JL, Cortot A, Turck D. Incidence, clinical presentation and location at diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease: a prospective population-based study in northern France (1988–1999). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:49.

Aykaç G, Uysal M, Yalçın AS, Koçak-Toker N, Sivas A, Öz H. The effect of chronic ethanol ingestion on hepatic lipid peroxide, glutathione peroxidase and glutathione transferase in rats. *Toxicology*. 1985;36:71-76.

Azad Khan AK, Guthrie G, Johnston HH, Truelove SC, Williamson DH. Tissue and bacterial splitting of sulphasalazine. *Clin Sci (Lond)*. 1983;64(3):349-54.

Azuma T, Shigeshiro M, Kodama M, Tanabe S, Suzuki T. Supplemental naringenin prevents intestinal barrier defects and inflammation in colitic mice. *J. Nutr.* 2013;143:827–834.

Bae SH, Suh HJ. Antioxidant activities of five different mulberry cultivars in Korea. *LWT-Food Sci. Technol.* 2007;40:955-962.

Balmus IM, Ciobica A, Trifan A, Stanciu C. The implications of oxidative stress and antioxidant therapies in inflammatory bowel disease: Clinical aspects and animal models. *Saudi J Gastroenterol.* 2016;22:3-17.

Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: Cause and immunobiology. *Lancet.* 2007;369:1627-40.

Baytop T, Türkiye’de Bitkilerle Tedavi Geçmişte ve Bugün. İstanbul Üniversitesi. 1984.

Baytop T. Türkiye’de Bitkilerle Tedavi Geçmişte ve Bugün. İlaveli ikinci baskı. İstanbul: Nobel Yayınları: 1999; pp:3-210.

Becker C, Neurath MF, Wirtz S. The intestinal microbiota in inflammatory bowel disease. *ILAR J.* 2015;56(2):192-204.

Beckman JS, Beckman TW, Chen J, Marshall PA, Freeman BA. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: Implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990;87:1620-25.

Benjamin JL, Hedin CR, Koutsoumpas A, Ng SC, McCarthy NE, Hart, AL, Kamm MA, Sanderson JD, Knight SC, Forbes A, Stagg AJ, Whelan K, Lindsay JO. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of fructo-oligosaccharides in active Crohn's disease. Gut. 2011;60(7):923-929.

Besler T. İnflamasyon ve Enfeksiyon Hastalıklarında Beslenme Ed. Baysal A. Diyet El Kitabı. Hatiboğlu Yayınları: 116, Yükseköğretim Dizisi: 36, Ankara; 2008, s: 365-373.

Biasi F, Astegiano M, Maina M, Leonarduzzi G, Poli G. Polyphenol Supplementation as a Complementary Medicinal Approach to Treating Inflammatory Bowel Disease. Curr. Med. Chem. 2011;18(31):4851–4865.

Bicks RO, Rosenberg EW. A chronic delayed hypersensitivity in the guinea pig colon. Gastroenterology. 1964;46:543-549.

Boirivant M, Fuss IJ, Chu A, Strober W. Oxazolone colitis: A murine model of T helper cell type 2 colitis treatable with antibodies to interleukin 4. J Exp Med. 1998;188:1929-1939.

Bolat S, Özcan M. Gilaburu (*Viburnum opulus* L.) Meyvesinin Morfolojik, Fenolojik ve Pomolojik Özellikleri ile Kimyasal Bileşimi. Türkiye II. Ulusal Bahçe Bitkileri Kongresi, ÇÜ Ziraat Fak. Yay. Cilt IS, 1995. p.772.

Borody TJ, Campbell J, Torres M, Nowak A, Leis S. Reversal of idiopathic thrombocytopenic purpura [ITP] with fecal microbiota transplantation [FMT]. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:S352.

Bosani M, Ardizzone S, Porro GB. Biologic targeting in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Biologics: Targets and Therapy*. 2009;3:77-97.

Boussenna A, Joubert-Zakeyh J, Fraisse D, Pereira B, Vasson MP, Texier O, Felgines C. Dietary Supplementation with a Low Dose of Polyphenol-Rich Grape Pomace Extract Prevents Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis in Rats. *J Med Food*. 2016;1–4.

Bouزيد D, Gargouri B, Mansour RB, Amouri A, Tahri N, Lassoued S, Masmoudi H. Oxidative stress markers in intestinal mucosa of Tunisian inflammatory bowel disease patients. *Saudi J Gastroenterol*. 2013;19(3):131-5.

Bozkurt N, Yıldız E. Sindirim Sistemi Hastalıklarında Beslenme Ed. Baysal A. *Diyet El Kitabı*. Hatiboğlu Yayınları: 116, Yükseköğretim Dizisi: 36, Ankara; 2008, s:143-178.

Bradley PP, Priebat DA, Christensen RD, Rothstein G. Measurement of cutaneous inflammation: Estimation of neutrophil content with an enzyme marker. *J Invest Dermatol*. 1982;78:206-209.

Bringiotti R, Ierardi E, Lovero R, Losurdo G, Di Leo A, Principi M. Intestinal microbiota: The explosive mixture at the origin of inflammatory bowel disease? *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014;15;5(4):550-9.

Brown AC, Rampertab SD, Mullin GE. Existing dietary guidelines for Crohn's disease and ulcerative colitis. *Journal Expert Review of Gastroenterology & Hepatology.* 2011;5(3):411-425.

Cadenas E, Packer L. handbook of antioxidants. 1996:409-469.

Casini A, Ferrali M, Pompella AS, Maellaro E, Comporti M. Lipid peroxidation and cellular damage in extrahepatic tissues of bromobenzene toxicated mice. *Am J Pathol.* 1986;123:520-531.

Cesoniene L, Daubaras R, Vencloviene J, Viškelis P. Biochemical and agro-biological diversity of *Viburnum opulus* genotypes. *Cent Eur J Biol* 2010;5:864-871.

Cesoniene L, Daubaras R, Viskelis P. Evaluation of productivity and biochemical components in fruit of different *Viburnum* accessions. *Biologia.* 2008;54:93-96.

Ceylan D, Aksoy A, Ertekin T, Hanım Yay A, Nisari M, Şeker Karatoprak G, Ülger H. The effects of gilaburu (*Viburnum opulus*) juice on experimentally induced Ehrlich ascites tumor in mice. *Journal of Cancer Research and Therapeutics.* 2018;14(2):314-20.

Chan SS, Luben R, van Schaik F, Oldenburg B, Bueno-de-Mesquita HB, Hallmans G, Karling P, Lindgren S, Grip O, Key T, Crowe FL, Bergmann MM, Overvad K, Palli D, Masala G, Khaw KT, Racine A, Carbonnel F, Boutron-Ruault MC, Olsen A, Tjønneland A, Kaaks R, Tumino R, Trichopoulou A, Hart AR. Carbohydrate intake in the etiology of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(11):2013-2021.

Chen J, Li Y, Yu B, Chen D, Mao X, Zheng P1, Luo J, He J. Dietary chlorogenic acid improves growth performance of weaned pigs through maintaining antioxidant capacity and intestinal digestion and absorption function. *J Anim Sci*. 2018; 96(3):1108-1118.

Chew YL, Lim YY, Omar M, Khoo KS. Antioxidant activity of three edible seaweeds from two areas in South East Asia. *LWT-Food Sci. Technol*. 2008;41:1067-1072.

Chidlow JH Jr, Langston W, Greer JJ, Ostanin D, Abdelbaqi M, Houghton J, Senthilkumar A, Shukla D, Mazar AP, Grisham MB, Kevil CG. Differential angiogenic regulation of experimental colitis. *The American Journal of Pathology*. 2006;169(6):2014-30.

Chidlow JH Jr, Shukla D, Grisham MB, Kevil CG. Pathogenic angiogenesis in IBD and experimental colitis: New ideas and therapeutic avenues. *Am J Physiol Gastrointest Liver. Physiol* 2007;293:5-G18.

Cho JH, Brant SR. Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;140:1704-12.

Clemente TR, Dos Santos AN, Sturaro JN, Gotardo EM, de Oliveira CC, Acedo SC, Caria CR, Pedrazzoli J Jr, Ribeiro ML, Gambero A. Infliximab modifies mesenteric adipose tissue alterations and intestinal inflammation in rats with TNBS induced colitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2012;8-9(47):943-50.

Collins AR, Cadet J, Moller L, Poulsen HE, Viñae J. Are we sure we know how to measure 8-oxo-7,8-dihydroguanine in DNA from human cells? *Arch Biochem Biophys*. 2004;423:57–65.

Cometa MF, Parisi L, Palmery M, Meneguz A, Tomassini L. In vitro relaxant and spasmolytic effects of constituents from *Viburnum prunifolium* and HPLC quantification of the bioactive isolated iridoids. *Journal of Ethnopharmacology*. 2009;123:201-207.

Corridoni, D, Arseneau KO, Cominelli F. Inflammatory bowel disease. *Immunol Lett*. 2014; 161(2):231-5.

Cromer WE, Mathis JM, Granger DN, Chaitanya GV, Alexander JS. Role of endothelium in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2011;17(5):578-593.

Cryer B, Feldman M. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on endogenous gastrointestinal prostaglandins and therapeutic strategies for prevention and treatment of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced damage. *Arch. Intern. Med*. 1992;152:1145-1155.

Çadırcı E, Süleyman H, Aksoy H, Halıcı Z, Özgen U, Koç A, Öztürk N. Effects of *Onosma armeniacum* root extract on ethanol-induced oxidative stress in stomach tissue of rats, *Chemico-biol. Interact.* 2007;170(1):40–48.

Çam M, Hışıl Y. Comparison of chemical characteristics of fresh and pasteurised juice of gilaburu (*Viburnum opulus* L.). *Acta Aliment Hung.* 2007;36:381-385.

Çam M. Kayseri Bölgesi’nde Tüketilen Gilaburu (*Viburnum opulus*) Meyve Suyunun Organik asit ve Fenolik Bileşiklerinin Yüksek basınç sıvı kromatografisi (HPLC) ile belirlenmesi. Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2005, İzmir (Danışman: Prof. Dr. Hışıl Y).

Dağlı Ü, Törüner M, Hamzaoglu H, Tezel A, Ensari A. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları El Kitabı Ed. Dağlı Ü, 2006.

Daig R, Andus T, Aschenbrenner E, Falk W, Schölmerich J, Gross V. Increased interleukin 8 expression in the colon mucosa of patients with inflammatory bowel disease. *Gut.* 1996;38: 216-222.

Das S, Chaudhury A, Ng KY. Preparation and evaluation of zinc-pectinchitosan composite particles for drug delivery to the colon: role of chitosan in modifying in vitro and in vivo drug release. *Int. J. Pharm.* 2011;406(1–2);11–20.

Davies GR, Simmonds NJ, Stevens TRJ, Grandison A, Blake DR, Rampton DS. Mucosal reactive oxygen metabolite production in duodenal ulcer disease. *Gut.* 1992;33:1467-1472.

Davis PH, Mill RR, Tan K. Flora of Turkey and the East Aegean Islands. vol.10. Edinburgh: Edinburgh University Press; 1988, pp:154.

Davis PH. Flora of Turkey and the East Aegean Islands. vol.4. Edinburgh: Edinburgh University Press; 1972, pp:543.

Day AS, Whitten KE, Sidler M, Lemberg DA. Systematic review: nutritional therapy in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:293-307.

Decker GA, Loftus EV Jr, Pasha TM, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Crohn's disease of the esophagus: clinical features and outcomes. *Inflamm Bowel Dis*. 2001;7:113-184.

Dedon PC, Tannenbaum SR. Reactive nitrogen species in the chemical biology of inflammation. *Arch Biochem Biophys*. 2004;423:12–22.

Del Rio D, Stalmach A, Calani L, Crozier A. Bioavailability of coffee chlorogenic acids and green tea flavan-3-ols. *Nutrients*. 2010;2:820–833.

Di Sabatino A, Jackson C.L, Pickard KM, Buckley M, Rovedatti L, Leakey NA, Picariello L, Cazzola P, Monteleone G, Tonelli F, Corazza GR, MacDonald TT, Pender SL. Transforming growth factor β signaling and matrix metalloproteinases in the mucosa overlying Crohn's disease strictures. *Gut*. 2009;58:777–789.

Di Sabatino A, Liberato L, Marchetti M et al. Optimal use and cost effectiveness of biologic therapies in inflammatory bowel disease. *Intern Emerg Med*. 2012;1:17-27.

Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, d'Haens G, d'Hoore A, Mantzanas G, Novacek G, Öresland T, Reinisch W, Sans M, Stange E, Vermeire S, Travis S, van Assche G. Second European evidencebased consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis*. 2012;6(10):991-1030.

Dodda D, Chhajed R, Mishra J, Padhy M. Targeting oxidative stress attenuates trinitrobenzene sulphonic acid induced inflammatory bowel disease like symptoms in rats: role of quercetin. *Indian J. Pharmacol*. 2014;46(3):286–291.

Eberhart, CE, Dubois, RN. Eicosanoids and the gastrointestinal tract. *Gastroenterology*. 1995;109:285-301.

Erdoğan Orhan I, Altun ML, Sever Yılmaz B, Saltan G. Anti-acetylcholinesterase and antioxidant assets of the major components (salicin, amentoflavone, and chlorogenic acid) and the extracts of *Viburnum opulus* and *Viburnum lantana* and their total phenol and flavonoid contents. *J Med Food*. 2011;14(4):434-40.

Escher JC, Ten KF, Lichtenbelt K, Schornagel I, Buller H, Derkx B. Value of rectosigmoidoscopy with biopsies for diagnosis of inflammatory bowel disease in children. *Inflamm Bowel Dis*. 2002;8:16-22.

Ezov LA, Koncejev MG. Vse o jagodach – Novaja enciklopedia dachnika, 1st ed. Moscow: Ripoll Klasik. 2000, p:311-387.

Fang YZ, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition*. 2002;18:872-9.

Farmadex güncel ilaç rehberi, 6. Basım, İstanbul;nobel tıp kitapevi. 2015. pp.1619.

Farmer RG. The clinical evolution of inflammatory bowel disease, 1960- 2010: an eyewitness account. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1922-4.

Fernández-Bañares F, Hinojosa J, Sánchez-Lombrana JL, Navarro E, Martínez-Salmerón JF, García-Pugés A, González-Huix F, Riera J, González-Lara V, Domínguez-Abascal F, Giné JJ, Moles J, Gomollón F, Gassull MA. Randomized clinical trial of *Plantago ovata* seeds (dietary fiber) as compared with mesalamine in maintaining remission in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:427-33.

Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology*. 1998;115:182-205.

Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J*. 2012;33(7):829-37.

Fu YTN, Chatur N, Cheong-Lee C, Salh B. Hypovitaminosis D in adults with inflammatory bowel disease: potential role of ethnicity. *Digestive Diseases and Science*. 2012;57(8):2144-2148.

Garg P, Sarma D, Jeppsson S, Patel NR, Gewirtz AT, Merlin D, Sitaraman SV. Matrix metalloproteinase-9 functions as a tumor suppressor in colitis-associated cancer. *Cancer Res.* 2010;70:792–801.

Garg P, Vijay-Kumar M, Wang L, Gewirtz AT, Merlin D, Sitaraman SV. Matrix metalloproteinase-9-mediated tissue injury overrides the protective effect of matrix metalloproteinase-2 during colitis, *Am. J. Physiol Gastrointest. Liver Physiol.* 2009;296:175–184.

Gearry RB, Irving PM, Barrett JS, Nathan DM, Shepherd SJ, Gibson PR. Reduction of dietary poorly absorbed short-chain carbohydrates (FODMAPs) improves abdominal symptoms in patients with inflammatory bowel disease-a pilot study. *J Crohns Colitis.* 2009;3(1):8-14.

Geissler C, Powers HJ, Garrow JS. *Human nutrition* 11th ed. Edinburgh: New York: Elsevier/Churchill Livingstone. 2005.

Gentschew L, Ferguson LR. Role of nutrition and microbiota in susceptibility to inflammatory bowel disease. *Molecular Nutrition & Food Research.* 2012;56(4):524-535.

Gersch C, Palii SP, Imaram W, Kim KM, Karumanchi A, Angerhofer A, Johnson RJ, Henderson GN. Reactions of peroxynitrite with uric acid. Formation of reactive intermediates, alkylated products and triuret, and in vivo production of triuret under conditions of oxidative stress. *Nucleoside Nucleotides Nucleic Acids.* 2009;28:118–49.

Ghafari H, Yasa N, Mohammadirad A, Dehghan G, Zamani MJ, Nikfar S, Khorasani R, Minaie B, Abdollahi M. Protection by *Ziziphora clinopoides* of acetic acid-induced toxic bowel inflammation through reduction of cellular lipid peroxidation and myeloperoxidase activity. *Hum Exp Toxicol*. 2006;25:325-32.

Ghasemi-Pirbalutia M, Motaghib E, Najafic A, Hosseini MJ. The effect of theophylline on acetic acid induced ulcerative colitis in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017;90:153–159.

Ghazanfari G, Minaie B, Yasa N, Nakhai LA, Mohammadirad A, Nikfar S et al. Biochemical and histopathological evidences for beneficial effects of *Satureja Khuzestanica* Jamzad essential oil on the mouse model of inflammatory bowel diseases. *Toxicol Mech Methods*. 2007;16:365-72.

Gil A. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory diseases. *Biomed Pharmacother*. 2002;56:388-96.

Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Magro Dias FJ, Rogler G, Lakatos PL, Adamina M, Ardizzone S, Buskens CJ, Sebastian S, Laureti S, Sampietro GM, Vucelic B, van der Woude CJ, Barreiro-de Acosta M, Maaser C, Portela F, Vavricka SR, Gomollón F, ECCO. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 2: surgical management and special situations. *J Crohns Colitis*. 2017;11(2):135-149.

Goodhand JR, Kamperidis N, Joshi NM, Wahed M, Koodun Y, Cantor EJ, Croft NM, Langmead FL, Lindsay JO, Rampton DS. The phenotype and course of inflammatory

bowel disease in UK patients of Bangladeshi descent. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2012;35(8):929-940.

Göktürk S, Karaca Ç, İnflamatuvar bağırsak hastalıkları epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics*. 2012;5(3):11-6.

Gözükara EM. *Biyokimya*. 5.baskı. İstanbul; Nobel Tıp Kitabevi, 2011, s:881-899.

Grisham MB, Pavlick KP, Laroux FS, Hoffman J, Bharwani S, Wolf RE. Nitric oxide and chronic gut inflammation: controversies in inflammatory bowel disease. *J investing Med*. 2002;50:272-83.

Guan Q, Zhang J. Recent advances: The imbalance of cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:4810258.

Guazelli CFS, Fattori V, Colombo BB, Georgetti SR, Vicentini FTMC, Casagrande R, Baracat MM, Verri WA, Quercetin-loaded microcapsules ameliorate experimental colitis in mice by anti-inflammatory and antioxidant mechanisms. *J. Nat. Prod*. 2013;76(2):200–208.

Gué M, Bonbonne C, Fioramonti J, Moré J, Del Rio-Lachèze C, Coméra C, Buéno L. Stress-induced enhancement of colitis in rats: CRF and arginine vasopressin are not involved. *Am J Physiol*. 1997;272:G84-91.

Gupta RA, Motiwala MN, Mahajan UN, Sabre SG. Protective effect of Sesbania grandiflora on acetic acid induced ulcerative colitis in mice by inhibition of TNF- α and IL-6. Journal of Ethnopharmacology. 2018;219:222–232.

Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology Çeviren: Çağlayan Yeğen B. Tıbbi Fizyoloji. 12. basım, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul; 2013.

Hakkinen S. Flavonols and Phenolic Acids in Berries and Berry Products. Kuopio University Publications D. Medical Sciences, Doctoral Thesis, 2000, Kuopio.

Haklar G, Özveri ES, Yüksel M, Aktan AÖ, Yalçın AS. Different kinds of reactive oxygen and nitrogen species were detected in colon and breast tumors. Cancer Letters. 2001;165:219-224.

Hallgren R, Colombel JF, Dahl R, Fredens K, Kruse A, Jacobsen NO, Venge P, Rambaud JC. Neutrophil and eosinophil involvement of the small bowel in patients with celiac disease and Crohn's disease: studies on the secretion rate and immunohistochemical localization of granulocyte granule constituents. Am J Med. 1989;86:56-64.

Halliwell B, Gutteridge JM. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: An overview. Methods Enzymol. 1990;186:1-85.

Halpine SM. An improved dye and lake pigment analysis method for high-performance liquid chromatography and diode-array detector. Journal Studies in Conservation. 1996;41(2):76-94.

Hartman C, Eliakim R, Shamir R. Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2009;15(21):2570- 2578.

Hassan V, Hassan S, Seyed-Javad P, Ahmad K, Asieh H, Maryam S, Farid F, Siavash A. Association between serum 25 (OH) Vitamin D concentrations and inflammatory bowel diseases (IBDs) activity. *Medical Journal of Malaysia*. 2013;68(1):34-8.

Hengstermann S, Valentini L, Schaper L, Buning C, Koernicke T, Maritschnegg M, Buhner S, Tillinger W, Regano N, Guglielmi F, Winklhofer-Roob BM, Lochs H. Altered status of antioxidant vitamins and fatty acids in patients with inactive inflammatory bowel disease. *Clin Nutr*. 2008;27:571-8.

Hergenç G. En Son Bilimsel Verilerin Işığında Beslenme, Sağlık ve Hastalıkta Bitkiler. 1st ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2014.

Hermaowicz A, Gibson PR, Jewell DP. The role of phagocytes in inflammatory bowel disease. *Clin Sci*. 1985;69:241-249.

Higa A, Eto T, Nawa Y. Evaluation of the role of neutrophils in the pathogenesis of acetic acid-induced colitis in mice. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32:564-8.

Hounsome N, Hounsome B, Tomos D, Edwards-Jones G. Plant metabolites and nutritional quality of vegetables. *J. Food Sci*. 2008;73:48–65.

İkinci N. Gamma-diversity of vascular plant taxa of the surrounding of Lake Suennet (Bolu, NW Turkey) compared with other regions in Bolu. *Biological Diversity and Conservation*. 2011;4(1):107-121.

İlhan M, Ergene B, Süntar I, Özbilgin S, Saltan Çitoğlu G, Demirel MA, Keleş H, Altun L, Küpeli Akkol E. Preclinical evaluation of antiurolithiatic activity of *Viburnum opulus* L. on sodium oxalate-induced urolithiasis rat model. *Evid Based Complement Altern Med*. 2014;578103.

İşeri SO, Şener G, Sağlam B, Gedik N, Ercan F, Yeğen BC. Oxytocin ameliorates oxidative colonic inflammation by a neutrophil-dependent mechanism. *Peptides*. 2005;26:483-491.

Jess T, Riis L, Jespersgaard C, Hougs L, Andersen PS, Orholm MK, Binder V, Munkholm P. Disease concordance, zygosity, and NOD2/CARD15 status: follow-up of a population-based cohort of Danish twins with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(11):2486–92.

John S, Luben R, Shrestha SS, Welch A, Khaw KT, Hart AR. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and the aetiology of ulcerative colitis: a UK prospective cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22(5):602-606.

Joo M, Kim HS, Kwon TH, Palikhe A, Zaw TS, Jeong JH. Anti-inflammatory effects of flavonoids on TNBS-induced colitis of rats, *Korean J. Physiol. Pharmacol*. 2015;19:43–50.

Kahraman A, Serteser M, Koken T. Flavonoidler. Kocatepe Tıp Dergisi. 2002;3:01-08.

Kanazawa K, Uehara M, Yanagitani H, Hashimoto T. Bioavailable Xavonoids to suppress the formation of 8-OHdG in HepG2 cells. Archives of Biochemistry and Biophysics. 2006;455:197–203.

Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2015;12:720-7.

Karakoyun B, Ertaş B, Yüksel M, Akakın D, Çevik Ö ve Şener G. Ameliorative effects of riboflavin on acetic acid-induced colonic injury in rats. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2017;1–10.

Karimova A, Yunusova SG, Maslennikov SI, Galkin EG, Yunusov TS, Shereshovets VV, et al. Lipids, lipophilic components, and biologically active fractions of Viburnum opulus L. seeds. Chemistry of Natural Compounds. 2000;36(6):560-564.

Karp SM, Koch TR. Oxidative stress and antioxidants in inflammatory bowel disease. Dis Mon. 2006;52:199–207.

Khodayari S, Salehi Z, Fakhrieh Asl S, Aminian K, Mirzaei Gisomi N, Torabi Dalivandan S. Catalase gene C-262T polymorphism: importance in ulcerative colitis. J Gastroenterol Hepatol. 2013;28:819–822.

Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011;474(7351):307–17.

Kim SC, Ferry GD. Inflammatory bowel diseases in pediatric and adolescent patients: clinical, therapeutic, and psychosocial considerations. *Gastroenterology*. 2004;126:1550.

Kleinman RE, Baldassano RN, Caplan A, Griffiths AM, Heyman MB, Issenman RM, Lake AM, Motil KJ, Seidman E, Udall JN; North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology And Nutrition. Nutrition support for pediatric patients with inflammatory bowel disease: a clinical report of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology And Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39(1):15-27.

Kliegman R, Nelson WE. *Nelson textbook of pediatrics* 18th ed. Philadelphia: Saunders. 2007.

Kobayashi T, Kim H, Liu X, Sugiura H, Kohyama T, Fang Q. Matrix metalloproteinase-9 activates TGF- β and stimulates fibroblast contraction of collagen gels. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2014;306(11):1006-15.

Kohlstadt, I. *Food and nutrients in disease management*. Boca Raton: CRC Press; 2009.

Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(3):501-23.

Krinsky NI. Mechanism of action of biological antioxidants. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1992;200:248-54.

Larrosa M, Luceri C, Vivoli E, Pagliuca C, Lodovici M, Moneti G, Dolaro P. Polyphenol metabolites from colonic microbiota exert anti-inflammatory activity on different inflammation models. *Mol. Nutr. Food Res*. 2009;53:1044–1054.

Lindsay JO, Whelan K, Stagg AJ, Gobin P, Al-Hassi HO, Rayment N, Kamm MA, Knight SC, Forbes A. Clinical, microbiological, and immunological effects of fructo-oligosaccharide in patients with Crohn's disease. *Gut*. 2006;55(3):348-355.

Liu ZJ, Yadav PK, Su JL, Wang JS, Fei K. Potential role of Th17 cells in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *World. J Gastroenterol*. 2009;15:5784.

Lobstein A, Haan-Archipoff G, Englert J, Kuhry JG, Anthon R. Chemotaxonomical investigation in the genus *Viburnum*. *Phytochemistry*. 1999;50:1175-80.

Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F, Hebutterne X, Leon-Sanz M, Schutz T, van Gemert W, van Gossum A, Valentini L; DGEM (German Society for Nutritional Medicine), Lübke H, Bischoff S, Engelmann N, Thul P; ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). ESPEN guidelines on enteral nutrition: Gastroenterology. *Clin Nutr*. 2006;25(2):260-274.

Louis E. The immuno-inflammatory reaction in Crohn's disease and ulcerative colitis: characterisation, genetics and clinical application. Focus on TNF alpha. *Acta Gastroenterol Belg.* 2001;64:1-5.

MacPherson B, Pfeiffer C. Experimental production of diffuse colitis in rats. *Digestion.* 1978;17:135-150.

Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2004;79(5):727–747.

Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004;79:727–747.

Mannon, P.J. Hornung RL, Yang Z, Yi C, Groden C, Friend J, Yao M, Strober W, Fuss IJ. Suppression of inflammation in ulcerative colitis by interferon-beta-1a is accompanied by inhibition of IL-13 production. *Gut.* 2011;60(4):449-55.

Martinez FO, Sica A, Mantovani A, Locati M. Macrophage activation and polarization. *Front Biosci.* 2008;13:453–61.

Massironi S, Rossi RE, Cavalcoli FA, Della Valle S, Fraquelli M, Conte D. Nutritional deficiencies in inflammatory bowel disease: therapeutic approaches. *Clin Nutr.* 2013;32(6):904-910.

McCafferty DM, Sharkey KA, Wallace JL. Beneficial effects of local or systemic lidocaine in experimental colitis. *Am J Physiol.* 1994;266:G560-567.

Middleton E Jr. Effect of plant flavonoids on immune and inflammatory cell function. *Adv. Xp. Med. Biol.* 1998;439:175-82.

Moldovan B, David L, Vulcu A, Olenic L, Perde-Schrepler M, Fischer-Fodor E, Baldea I, Clichici S, Filip GA. In vitro and in vivo anti-inflammatory properties of green synthesized silver nanoparticles using *Viburnum opulus* L. fruits extract. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2017;1(79):720-727.

Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology.* 2012;142:46–54.

Morris GP, Beck PL, Herridge MS, Depew WT, Szewczuk MR, Wallace JL. Hapten-induced model of chronic inflammation and ulceration in the rat colon. *Gastroenterology.* 1989;96:795-803.

Murphy MP, Packer MA, Scarlett JL, Martin SW. Peroxynitrite: a biologically significant oxidant. *Gen Pharmacol.* 1998;31:179–186.

Nagaishi T, Watanabe M. Paradigm of T Cell Differentiation in IBD, in: *Crohn's Disease and Ulcerative Colitis*, Springer International Publishing, 2017, pp. 141–148.

Nicholson DW. Caspase structure, proteolytic substrates, and function during apoptotic cell death. *Cell Death Differ.* 1999;6:1028-1042.

Nicholson JA, Darby TD, Jarboe CH. Viopudial, a hypotensive and smooth muscle antispasmodic from *Viburnum opulus*. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1972;140(2):457-61.

Niu X, Zhang H, Li W, Wang Y, Mu Q, Wang X, He Z, Yao H. Protective effect of cavidine on acetic acid-induced murine colitis via regulating antioxidant, cytokine profile and NF- κ B signal transduction pathways. *Chemico-Biological Interactions*. 2015;239:34–45.

O’Sullivan S, Gilmer JF, Medina C. Matrix metalloproteinases in inflammatory bowel disease: an update. *Mediators Inflamm*. 2015.

Oliva-Hemker M, Fiocchi C. Etiopathogenesis of inflammatory bowel disease: The importance of the pediatric perspective. *Inflamm Bowel Dis*. 2002;8(2):112-28.

Omatsu T, Naito Y, Handa O, Mizushima K, Hayashi N, Qin Y, Harusato A, Hirata I, Kishimoto E, Okada H, Uchiyama K, Ishikawa T, Takagi T, Yagi N, Kokura S, Ichikawa H, Yoshikawa T. Reactive oxygen species-quenching and anti-apoptotic effect of polaprezinc on indomethacin-induced small intestinal epithelial cell injury. *J Gastroenterol*. 2005;45:692-702.

Ordas I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012;380:1606–19.

Özer E. Gilaburu (*Viburnum opulus* L.)’nun Yeşil Çelikle Çoğaltılma İmkanlarının Araştırılması. Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2000, Konya.

Özkan BT. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları. Güncel Pediatri. 2003;1:79-91.

Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev.* 2007;87:315–424.

Palla AH, Iqbal NT, Minhas K, Gilani AH. Flaxseed extract exhibits mucosal protective effect in acetic acid induced colitis in mice by modulating cytokines, antioxidant and antiinflammatory mechanisms. *International Immunopharmacology.* 2016;38:153–166.

Palocz O, Paszti-Gere E, Galfi P, Farkas O. Chlorogenic Acid Combined with *Lactobacillus plantarum* 2142 Reduced LPS-Induced Intestinal Inflammation and Oxidative Stress in IPEC-J2 Cells. *Plos ONE.* 2016;8:1-15.

Patel RP, McAndrew J, Sellak H, White CR, Jo H, Freeman BA, Darley-Usmar VM. Biological aspects of reactive nitrogen species. *Biochim Biophys Acta.* 1999;1411:385–400.

Patha S, Multani AS, Narayan S, Kumar V, Newman RA. Anvirzel, an extract of *Nerium oleander*, induces cell death in human but not murine cancer cells. *Anticancer Drugs.* 2001;12(7):635-8.

Peppercorn MA, Goldman P. The role of intestinal bacteria in the metabolism of salicylazosulfapyridine. *J Pharmacol Exp Therapeutics* 1972;181(3):555-62.

Pereira C, Gracio D, Teixeira JP, Magro F. Oxidative stress and DNA damage: Implications in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(10):2403-17.

Peyrin-Biroulet L, Lemann M. Review article: remission rates achievable by current therapies for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:870-9.

Pham-Huy LA, He H ve Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci*. 2008;4:89–96.

Polito JM, Childs B, Mellis ED, Tokayer AZ, Harris ML, Bayless TM. Crohn's disease: influence of age at diagnosis on site and clinical type of disease. *Gastroenterology*. 1996;111:580–6.

Pujada A, Walter L, Patel A, Bui TA, Zhang Z, Zhang Y, Denning TL, Garg P. Matrix metalloproteinase MMP9 maintains epithelial barrier function and preserves mucosal lining in colitis associated cancer. *Oncotarget*. 2017;8(55):94650-94665.

Qin HY, Wu JC, Tong XD, Sung JJ, Xu HX, Bian ZX. Systematic review of animal models of post-infectious/postinflammatory irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol*. 2011;46:164-174.

Rahman T, Hosen I, Islam MMT, Shekhar HU. Oxidative stress and human health. *Adv Biosci Biotechnol*. 2012;3:997–1019.

Ran ZH, Chen C, Xiao SD. Epigallocatechin-3-gallate ameliorates rats colitis induced by acetic acid. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2008;62(3):189-96.

Randhawa PK, Singh K, Singh N, Jaggi AS. A review on chemical-induced inflammatory bowel disease models in rodents. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2014;18:279-288.

Rao SS, Read NW, Davison PA, Bannister JJ, Holdsworth CD. Anorectal sensitivity and responses to rectal distention in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1987;93:1270.

Rice-Evans C, Burdon R. Free radical-lipid interactions and their pathological consequences. *Prog Lipid Res*. 1993;32:71-110.

Richman E, Rhodes JM. Evidence-based dietary advice for patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(10):1156-1171.

Romier B, Schneider YJ, Larondelle Y, During A. Dietary polyphenols can modulate the intestinal inflammatory response. *Nutr Rev*. 2007;67:363-78.

Rop O, Reznicek V, Valsikova M, Jurikova T, Mlcek J, Kramarova D. Antioxidant Properties of European Cranberrybush Fruit (*Viburnum opulus* var. *edule*). *Molecules*. 2010;15:4467-4477.

Ross JA, Kasum CM. Dietary flavonoids: Bioavailability metabolics effects and safety. *Annu. Rev. Nutr*. 2002;22:19-34.

Rovedatti L, Kudo T, Biancheri P Sarra M, Knowles CH, Rampton DS, Corazza GR, Monteleone G, Di Sabatino A, Macdonald TT. Differential regulation of interleukin 17 and interferon γ production in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2009;58:1629–1636.

Rutgeers P, Vermeire S, Assche GV. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: impossible ideal or therapeutic target. *Gut*. 2007;56:453-455.

Saka M, Köseler E, Metin S. Gastrointestinal Sistem Hastalıkları ve Beslenme Tedavisi. Ed. Tüfekçi Alphan E, Hastalıklarda Beslenme Tedavisi. Hatiboğlu Yayınları: 168, Beslenme Diyetetik Dizisi. Ankara; 2014, s:541-639.

Sakamoto N, Kono S, Wakai K, Fukuda Y, Satomi M, Shimoyama T, Inaba Y, Miyake Y, Sasaki S, Okamoto K, Kobashi G, Washio M, Yokoyama T, Date C, Tanaka H; Epidemiology Group of the Research Committee on Inflammatory Bowel Disease in Japan. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(2):154-163.

Saltan G, Süntar I, Ozbilgin S, Ilhan M, Demirel MA, Oz BE, Keleş H, Akkol EK. *Viburnum opulus* L.: A remedy for the treatment of endometriosis demonstrated by rat model of surgically-induced endometriosis. *J Ethnopharmacol*. 2016;4(193):450-455.

Sanchez-Fidalgo S, Cardeno A, Villegas I, Talero E, de la Lastra CA. Dietary supplementation of resveratrol attenuates chronic colonic inflammation in mice. *Eur. J. Pharmacol*. 2010;633(1-3):78–84.

Sandborn WJ, Colombel JF, Reinisch W, Feagan BG, Rachmilewitz D. Infliximab induces and maintains mucosal healing in ulcerative colitis patients: the ACT trials. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:310.

Sarıözkan S, Türk G, Eken A, Bayram LÇ, Baldemir A, Doğan G. Gilaburu (*Viburnum opulus* L.) fruit extract alleviates testis and sperm damages induced by taxane-based chemotherapeutics. *Biomed Pharmacother*. 2017;95:1284-1294.

Sarra M, Pallone F, MacDonald TT, Monteleone G. IL-23/IL-17 axis in IBD. *Inflamm. Bowel Dis*. 2010;16:1808–1813.

Sartor RB. Insights into the pathogenesis of inflammatory bowel diseases provided by new rodent models of spontaneous colitis. *Inflam. Bowel Dis*. 1995;1:64-75.

Sartor RB. Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: antibiotics, probiotics, and prebiotics. *Gastroenterology*. 2004;126:1620-33.

Schicho R, Shaykhtudinov R, Ngo J, Nazyrova A, Schneider C, Panaccione R, Kaplan GG, Vogel HJ, Storr M. Quantitative metabolomic profiling of serum, plasma, and urine by ¹H NMR spectroscopy discriminates between patients with inflammatory bowel disease and healthy individuals. *J Proteome Res*. 2012;11:3344-57.

Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2002;122:875.

Sedelnikova OA, Redon CE, Dickey JS, Nakamura AJ, Georgakilas AG, Bonner WM. Role of oxidatively induced DNA lesions in human pathogenesis. *Mutat Res.* 2010;704:152–159.

Selby, W. Enflamatuvar barsak hastalığı pratisyen hekimler için temel bilgiler. *Modern medicine.* 1999;7(10).

Selvam R. Calcium oxalate stone disease: role of lipid peroxidation and antioxidants. *Urol Res.* 2002;30:35-47.

Sever Yılmaz B, Altun ML, Orhan Erdoğan İ, Ergene B, Saltan Çitoğlu G. “Enzyme inhibitory and antioxidant activities of *Viburnum tinus* L. relevant to its neuroprotective potential”. *Food Chemistry.* 2013;141:582-588.

Sever Yılmaz B, Saltan Çitoğlu G, Altun ML, Özbek H, Bayram L, Cengiz N, Altinyay Ç. Hepato-protective and hypoglycemic activity of *Viburnum lantana* L. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2006;3:151-165.

Sezik E, Yeşilada E, Honda G, Takaishi Y, Takeda Y, Tanaka T. Traditional medicine in Turkey X. Folk medicine in Central Anatolia. *Journal of Ethnopharmacology.* 2001;75:95-115.

Shanahan F, Duerr RH, Rotter JI, Yang H, Sutherland LR, McElree C, Landers CJ, Targan SR. Neutrophil autoantibodies in ulcerative colitis: familial aggregation and genetic heterogeneity. *Gastroenterology.* 1992;103:456–61.

Shanahan F. Pathogenesis of ulcerative colitis. *Lancet*. 1993;342:407-411.

Shapiro H, Singer P, Halpern Z, Bruck R. Polyphenols in the treatment of inflammatory bowel disease and acute pancreatitis. *Gut*. 2007;56:426-35.

Shin HS, Satsu H, Bae MJ, Zhao Z, Ogiwara H, Totsuka M, Shimizu M. Anti-inflammatory effect of chlorogenic acid on the IL-8 production in Caco-2 cells and the dextran sulphate sodium-induced colitis symptoms in C57BL/6 mice. *Food Chem*. 2015;168:167–175.

Soufli I, Toumi R, Rafa H, Touil-Boukoffa C. Overview of cytokines and nitric oxide involvement in immuno-pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2016;7:353-60.

Soycan Önenç S, Açıkgöz Z. Aromatik bitkilerin hayvansal ürünlerde antioksidan etkileri. *Hayvansal Üretim*. 2005;46(1):50-55.

Soylak M, Elçi L, Saraçoğlu S, Divrikli U. Chemical analysis of fruit juice of European cranberry bush (*Viburnum opulus*) from Kayseri, Turkey. *Asian J Chem*. 2002;14:135-138.

Spooren CE, Pierik MJ, Zeegers MP, Feskens EJ, Masclee AA, Jonkers DM. The association of diet with onset and relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(10):1172-1187.

Stein RB, Hanauer SB. Comparative tolerability of treatments for inflammatory bowel disease. *Drug Safe.* 2000;23:429-48.

Stenson WF. The universe of arachidonic acid metabolites in inflammatory bowel disease: can we tell the good from the bad? *Curr Opin Gastroenterol.* 2014;30:347-51.

Strober W, Fuss IJ. Proinflammatory cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases, *Gastroenterology.* 2011, 140:1756–1767.

Strober W, Zhang F, Kitani A, Fuss I, Fichtner-Feigl S. Pro-inflammatory cytokines underlying the inflammation of Crohn's disease. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2010;26:310.

Suzuki T and Hara H. Role of flavonoids in intestinal tight junction regulation. *J. Nutr. Biochem.* 2011;22:401–408.

Suzuki T. Regulation of intestinal epithelial permeability by tight junctions. *Cell. Mol. Life Sci.* 2013;70:631–659.

Takagi S, Utsunomiya K, Kuriyama S, Yokoyama H, Takahashi S, Iwabuchi M, Takahashi H, Takahashi S, Kinouchi Y, Hiwatashi N, Funayama Y, Sasaki I, Tsuji I, Shimosegawa T. Effectiveness of an 'half elemental diet' as maintenance therapy for Crohn's disease: a randomized-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:1333-1340.

Tan Z, Luo M, Yang J, Cheng Y, Huang J, Lu C. Chlorogenic acid inhibits cholestatic liver injury induced by a-naphthylisothiocyanate: involvement of STAT3 and NFjB signalling regulation. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2016;68:1203–1213.

Tuğlu D, Yılmaz E, Yuvanç E, Ergüder İ, Kısa Ü, Bal F, Batislam E. *Viburnum opulus*: Could it be a new alternative, such as lemon juice, to pharmacological therapy in hypocitraturic stone patients? *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*. 2014;86:4.

Turek S, Cisowski W. Free and chemically bonded phenolic acids in barks of *Viburnum opulus* L. and *Sambucus nigra* L. *Acta poloniae pharmaceutica- Drug Research*. 2007;64(4):377-383.

Tyagi A, Kumar U, Reddy S, Santosh VS, Mohammed SB, Ehtesham NZ, Ibrahim A. Attenuation of colonic inflammation by partial replacement of dietary linoleic acid with alpha-linolenic acid in a rat model of inflammatory bowel disease. *Br J Nutr*. 2012;108(9):1612-1622.

Ülger H, Ertekin T, Karaca O, Canoz O, Nisari M, Unur E, Elmalı F. Influence of gilaburu (*Viburnum opulus*) juice on 1,2-dimethylhydrazine (DMH)-induced colon cancer. *Toxicology and Industrial Health*. 2013;29:824–829.

Ünal HÜ, Fırat D. İnflamatuvar barsak hastalıklarında nutrisyon. *Güncel Gastroenteroloji*. 2012;12(2):166-70.

Vaday GG, Lider O. Extracellular matrix moieties, cytokines, and enzymes: dynamic effects on immune cell behavior and inflammation. *J Leukoc Biol*. 2000;67:149-159.

Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39(1):44-84.

Velioglu YS, Ekici L, Poyrazoglu ES. Phenolic composition of European cranberrybush (*Viburnum opulus* L.) berries and astringency removal of its commercial juice. *Int. J. Food Sci. Tech.* 2006;41:1011-1015.

Ventham NT, Kennedy NA, Nimmo ER, Satsangi G. Beyond gene discovery in inflammatory bowel disease: the emerging role of epigenetics. *Gastroenterology.* 2013;145:293–308.

Verrecchia F, Mauviel A. Transforming growth factor-beta signalling through the Smad pathway: role in extracellular matrix gene expression and regulation. *J Invest Dermatol.* 2002;118:211-215.

Von Lampe B, Barthel B, Coupland SE, Riecken EO, Rosewicz S. Differential expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in colon mucosa of patients with inflammatory bowel disease. *Gut.* 2000;47:63–73.

Walanaa W, Yea Y. IL-8 antagonist, CXCL8(3-72)K11R/G31P coupled with probiotic exhibit variably enhanced therapeutic potential in ameliorating ulcerative colitis. *Biomedicine, pharmacotherapy.* 2018;103:253-261.

Wallace JL, McKnight W, Asfaha S, Liu DY. Reduction of acute and reactivated colitis in rats by an inhibitor of neutrophil activation. *Am J Physiol.* 1998;274:802-8.

Wendland B, Aghdassi E, Tam C, Carrier J, Steinhart AH, Wolman SL, Baron D, Allard JP. Lipid peroxidation and plasma antioxidant micronutrients in Crohn's disease. *Am J Clin. Nutr.* 2001;74:259-64.

Wiseman H, Halliwell B. Damage to DNA by reactive oxygen and nitrogen species: role in inflammatory disease and progression to cancer. *Biochem J.* 1996;313(1):17–29.

Wu LH, Xu ZL, Dong D, He SA, Yu HJ. Protective effect of anthocyanins extract from blueberry on TNBS-induced IBD model of mice. *Evidence-Based Complementary Altern. Med.* 2011;2011:525462.

Xavier RJ, Podolsky DK. Unraveling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2007;448:427-434.

Xu HC and Wang MY. Effect of flavonoids from Lotus (*Nelumbo nuficera* Gaertn) leaf on biochemical parameters related to oxidative stress induced by exhaustive swimming exercise of mice. *Biomedical Research.* 2014;25(1):1-5.

Yadav V, Varum F, Bravo R, Furrer E, Bojic D, Basit AW. Inflammatory bowel disease: exploring gut pathophysiology for novel therapeutic targets. *Transl Res.* 2016;176:38-68.

Yamada T, Marshall S, Specian RD, Grisham MB. A comparative analysis of two models of colitis in rats. *Gastroenterology.* 1992;102:1524-1534.

Yang F, Luo L, Zhu ZD, Zhou X, Wang Y, Juan X. Chlorogenic Acid Inhibits Liver Fibrosis by Blocking the miR-21-Regulated TGF- β 1/Smad7 Signaling Pathway in Vitro and in Vivo. *Frontiers in Pharmacology*. 2017;1-13.

Ye Z, Liu Z, Henderson A, Lee K, Hostetter J, Wannemuehler M, Hendrich S. Increased CYP4B1 mRNA Is Associated with the Inhibition of Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis by Caffeic Acid in Mice. *Exp. Biol. Med.* 2009;234:605–616.

Yilmaz N, Yali N, Misir G, Coskuncelebi K, Karaoglu S, Yayli N. Chemical composition and antimicrobial activities of the essential oils of *Viburnum opulus*, *Viburnum lantana* and *Viburnum orientala*. *Asian J. Chem.* 2008;20:3324-3330.

Youn J, Lee JS, Na HK, Kundu JK, Surh YJ. Resveratrol and piceatannol inhibit iNOS expression and NF- κ B activation in dextran sulfate sodium-induced mouse colitis. *Nutr. Cancer* 61. 2009;847–854.

Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;1:542.

Zanello, G. Kevans D. · Goethel A. · Silverberg M. · Tyler A. · Croitoru K. Genetics and Innate and Adaptive Immunity in IBD. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2014;79:41-55.

Zayachkivska OS, Gzhegotsky MR, Terletska OI, Lutsyk DA, Yaschenko AM, Dzhura OR. Influence of *Viburnum opulus* proanthocyanidins on stress-induced gastrointestinal mucosal damage. *J Physiol Pharmacol.* 2006;57(5):155-67.

Zemljic M, Pejkovic B, Krajnc I, Lipovsek S. Biological pathways involved in the development of inflammatory bowel disease. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2014;19-20(126):626–633.

Zhang X, Feng G, Weng W, Liang J, Lin N, Cai Y, Xu R, Zhou N, Yuan M, Yuan W, Xia X. Protective effects of baicalin and octreotide on intestinal mucosa of rats with severe acute pancreatitis. *Turk J Gastroenterol*. 2009;20(2):108-115.

Zhao H, Song L, Huang W, Liu J, Yuan D, Wang Y, Zhang C. Total flavonoids of *Epimedium* reduce ageing-related oxidative DNA damage in testis of rats via p53-dependent pathway. *Andrologia*. 2017:1-7.

Zhu H, Li YR. Oxidative stress and redox signaling mechanisms of inflammatory bowel disease: updated experimental and clinical evidence. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2012;237:474–480.

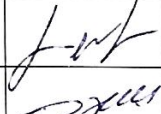
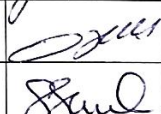
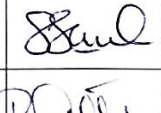
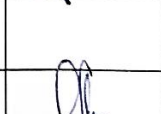
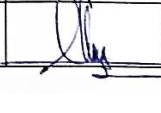
EKLER

EK-1 Etik Kurul Onayı



MARMARA ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

PROJE ONAY FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	84.2017.mar	ÇALIŞMA: Tez		
	PROJE ADI	Sıcanlarda deneysel kolit modelinde Gilaburu'nun (Viburnum opulus L.) olası tedavi edici ve koruyucu etkilerinin araştırılması			
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ ADI	Doç. Dr. Berna KARAKOYUN LAÇİN			
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	DEHAMER			
	DESTEKLEYİCİ				
KARAR BİLGİLERİ		TARİH: 06.11.2017 Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımçılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.			
ETİK KURUL BİLGİLERİ					
ÇALIŞMA ESASI		Deney hayvanları ile yapılacak olan bilimsel araştırma, test, sağlık hizmetleri uygulamaları ve eğitim-öğretim gibi temel etkinliklerde kullanılan yöntem ve materyaller ile ilgili etik standartları gözetmek, etik ilkeler doğrultusunda görüş bildirmek, araştırma önerilerini incelemek ve sertifikası olmayanların deney hayvanı kullanmalarını engellemektir.			
ÜYELER					
Ünvanı/ Adı/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu/ Ek Üyeliği	Onaylanan Proje ile İlişkisi Var Yok	Toplantıya Katılım Evet Hayır	İmza
Prof.Dr. Göksel ŞENER	Farmakoloji	M.Ü. Eczacılık Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Başkanı	Var Yok	Evet Hayır	Araştırmacı
Prof.Dr. Levent KABASAKAL	Farmakoloji	M.Ü. Eczacılık Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Üyesi	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Ayşen YARAT	Biyokimya	M.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Üyesi	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Serap ŞİRVANCI	Histoloji Embriyoloji ABD	M.Ü. Tıp Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Üyesi	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Rezzan GÜLHAN	Farmakoloji	M.Ü. Tıp Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Üyesi	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr. Gürkan SERT	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü. Tıp Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Üyesi	Var Yok	Evet Hayır	
Yrd. Doç. Dr. Dilek ÖZBEYLİ	Veteriner Hekim	M.Ü. Tıp Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Üyesi	Var Yok	Evet Hayır	
Bio. Arif GÜMÜŞ	Biyoloji	Sivil Toplum Kuruluşu Üyesi ve Kurumla ilişkisi olmayan TC vatandaşı üye	Var Yok	Evet Hayır	
Cihanşah MURATOĞLU	Serbest Danışmanlık	Kurumla ilişkisi olmayan TC vatandaşı üye	Var Yok	Evet Hayır	

ÖZGEÇMİŞ

Adı	Begümhan	Soyadı	Ömeroğlu Yel
Doğum Yeri	Kars	Doğum Tarihi	15.01.1992
Uyruğu	TC	Tel	0 (541) 229 53 05
E-mail	dyl_begum@hotmail.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Yıl
Yüksek Lisans	Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı	2016-
Lisans	Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü	2009-2013
Lise	İzzet Baysal Anadolu Lisesi	2005-2009

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Yıl
Araştırma Görevlisi	Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü	2015-Halen
Araştırma Görevlisi	Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü (35. Madde görevlendirme)	2016-2018
Diyetisyen	Tekirdağ Halk Sağlığı Müdürlüğü, Çorlu Toplum Sağlığı Merkezi	2013-2015

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama	Konuşma	Yazma
İngilizce	İyi	Orta	İyi

Yabancı Dil Sınav Notu									
YÖKDİL	YDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
	76,25								

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	82,31	78,2	73,9
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma Becerisi
MSOffice	İyi
Bebis	İyi
SPSS.22	İyi
GraphPad. Prism.6	Orta

Yayınlar

Makaleler

1. Ömeroğlu Yel B ve Güneş FE. Akne Vulgaris ile Beslenme İlişkisi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi. 2018;5(1) :46-59.

Bildiriler

1. Aktaş Ş, Ömeroğlu Yel B, Oğuz E, Cebeci A, Başoğlu İA. Factors Affecting The Consumption of Hospital Food in Pediatric Burn Patients. International Meeting on Education & Research in Health Sciences. 2017.
2. Aktaş Ş, Başoğlu İA, Cebeci A, Oğuz E, Ömeroğlu Yel B. Determination of Energy and Nutrient Intake Levels in Burned Children. International Meeting on Education & Research in Health Sciences. 2017.

**Sıçanlarda Asetik Asit ile Oluşturulan Kolit Modelinde Gilaburu
(*Viburnum opulus L.*) Meyve Ekstresinin Koruyucu ve İyileştirici Etkileri**

Begümhan Ömeroğlu Yel^{1*}, Muhammet Emin Çam², Meral Yüksel³, Göksel Şener², Berna Karakoyun⁴

¹Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Maltepe, İstanbul *E-Posta: dyt_begum@hotmail.com

²Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Haydarpaşa, İstanbul

³Marmara Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar Bölümü, Kartal, İstanbul

⁴Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Temel Sağlık Bilimleri Bölümü, Maltepe, İstanbul

ÖZET

Giriş ve Amaç: Gilaburu (*Viburnum opulus L.*, GB) ülkemizde etnobotanik kullanımı olan ve zengin flavonoid içeriğine sahip bir meyvedir. Çalışmanın amacı, sıçanda asetik asit (AA) ile oluşturulan ülseratif kolit modelinde GB meyve ekstresinin etkilerini araştırmaktır.

Yöntemler: Çalışmada her iki cinsiyetten Sprague-Dawley sıçanlar (n=40) kullanıldı. Kolit oluşturulduktan hemen sonra veya 1 hafta önce başlanacak şekilde sıçanlar GB (100 mg/kg/gün; oral) ile kolit sonrası 3 gün boyunca tedavi edildiler. Kontrol ve AA gruplarına serum fizyolojik (1 ml; oral), farklı gruba ise sülfasalazin (pozitif kontrol, 100 mg/kg/gün; oral) 3 gün boyunca uygulandı. 3. günde biyokimyasal değerlendirmeler için kolon örnekleri alındı. Veriler ANOVA ve Student'ın t testi ile değerlendirildi. Çalışma M.Ü. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (84.2017.mar).

Bulgular: AA grubundaki yüksek hasar skoru, artmış doku yaş ağırlığı, doku myeloperoksidaz aktivitesi, malondialdehit, 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG), kaspaz-3, sitokin [tümör nekroz faktör- α , interlökin (IL)-1 β , IL-6, -8], transforme edici büyüme faktörü- β 1, smad-3, matriks metalloproteinaz (MMP)-9 seviyeleri ve kemiluminesans değerleri ve antioksidan glutatyon seviyelerindeki belirgin düşüş GB tedavileri ile geri dönmüştür (p<0,05-0,001). 8-OHdG, IL-8 ve MMP-9 seviyeleri ise sülfasalazin tedavisi ile değişmemiştir.

Sonuç: AA kolit modelinde antioksidan ve anti-inflamatuvar etkilerini dokuya nötrofil göçünü engelleyerek, reaktif oksijen metabolitlerinin oluşumunu ve apoptozu baskılayarak, endojen glutatyonu koruyarak, oksidatif DNA hasarını düzelterek ve inflamatuvar mediyatörleri düzenleyerek gerçekleştiren gilaburu, gelecekte ülseratif kolit'in önlenmesi ve tedavisinde dikkate alınmalıdır.

Çalışmamız M.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimince desteklenmiştir (SAG-C-YLP-200318-0099).

Anahtar Kelimeler: Ülseratif kolit, Gilaburu, *Viburnum opulus L.*, Oksidatif hasar, Flavonoidler

Protective and Ameliorative Effects of Gilaburu (*Viburnum opulus L.*) Fruit Extract on Acetic Acid-Induced Colitis in Rats

Begümhan Ömeroğlu Yel^{1*}, Muhammet Emin Çam², Meral Yüksel³, Göksel Şener², Berna Karakoyun⁴

¹Marmara University, Faculty of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetics, Istanbul, Turkey *E-Mail: dyt_begum@hotmail.com

²Marmara University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Istanbul, Turkey

³Marmara University, Vocational School of Health-Related Professions, Department of Medical Laboratory, Istanbul, Turkey

⁴Marmara University, Faculty of Health Sciences, Department of Basic Health Sciences, Istanbul, Turkey

ABSTRACT

Aim: This study aimed to investigate the effects of gilaburu (*Viburnum opulus L.*, GB) fruit extract in a rat model of acetic acid (AA)-induced ulcerative colitis.

Methods: Forty Sprague-Dawley rats of both sexes were used in this study. Starting immediately after or 1 week before the colitis induction, the rats were treated with GB (100 mg/kg/d; p.o.) for 3 days following the colitis induction. The control and AA groups received saline (1 ml; p.o.), whereas another group received sulfasalazine (positive control, 100 mg/kg/d; p.o.) for 3 days. Colonic samples were taken for the biochemical assessments on the 3rd day.

Results: High damage score, elevated tissue wet weight, tissue myeloperoxidase activity, malondialdehyde, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG), caspase-3, cytokine [tumor necrosis factor- α , interleukin (IL)-1 β , IL-6, -8], transforming growth factor- β 1, smad-3, matrix metalloproteinase (MMP)-9 levels and chemiluminescence values, and a pronounced decrease in antioxidant glutathione levels of the AA group were all reversed by GB treatments ($p < 0.05-0.001$). 8-OHdG, IL-8 and MMP-9 levels were not statistically changed by sulfasalazine treatment.

Conclusions: Gilaburu exerts both the antioxidant and anti-inflammatory effects against AA-induced colonic inflammation by suppressing neutrophil accumulation, inhibiting reactive oxidant generation and apoptosis, preserving endogenous glutathione, improving oxidative DNA damage and regulating inflammatory mediators, suggesting a future potential role in the treatment and prevention of ulcerative colitis.

This work was supported by Marmara University Research Fund (SAG-C-YLP-200318-0099).

Keywords: Ulcerative colitis, Gilaburu, *Viburnum opulus L.*, Oxidative damage, Flavonoids

