

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKTİF DÖNEM VE REMİSYON DÖNEMİNDEKİ
ÜLSERATİF KOLİTLİ HASTALARDA TİYOL DİSÜLFİD
VE İSKEMİK MODİFİYE ALBUMİN DÜZEYLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

DR.AHMET KARAKARÇAYILDIZ

UZMANLIK TEZİ

KONYA 2018

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKTİF DÖNEM VE REMİSYON DÖNEMİNDEKİ
ÜLSERATİF KOLİTLİ HASTALARDA TİYOL DİSÜLFİD
VE İSKEMİK MODİFİYE ALBUMİN DÜZEYLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

DR.AHMET KARAKARÇAYILDIZ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF.DR.HAKKI POLAT

KONYA 2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yardım ve desteklerini esirgemeyen başta Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK olmak üzere tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine teşekkür ederim.

İhtisas hayatım boyunca şahsıma sabırlarını esirgemeyen, bilimselliğini örnek aldığım tez danışmanım Prof. Dr. Hakkı POLAT 'a teşekkür ederim.

Tez çalışmalarının başından sonuna kadar verilerin hazırlanmasında ve tez yazım süresince yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Ramazan Dertli ve Dr. Öğr. Üyesi Mehmet ASIL 'a teşekkür ederim.

İskemik modifiye albümin düzeyinin çalışılmasında verilen destekten dolayı TÜBİTAK'a teşekkür ederim.

Tez sürecinde isimlerinin bu bölümde yazılmış olması da dahil hiçbir beklenti içinde olmadan, yardımlarını esirgemeyen asistan doktor ve uzman doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim. Her konuda manevi desteğini hissettiğim eşim Funda ve kızım Ela' ya teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
KISALTMALAR.....	viii
ÖZET	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ÜLSERATİF KOLİT	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etyoloji ve Patogenez	3
2.1.4. Klinik bulgular	5
2.1.5. Laboratuvar bulguları	7
2.1.6. Görüntüleme yöntemleri	7
2.1.7. Tanı	9
2.1.8. Ayırıcı tanı.....	12
2.1.9. Ekstraintestinal bulgular.....	13
2.1.10. Tedavi	16
2.1.10.1. Medikal tedavi.....	16
2.1.10.2. Cerrahi tedavi.....	18
2.1.11. Komplikasyon	19
2.2. Oksidatif stres.....	21
2.2.1. Oksidatif stres kaynakları	21
2.2.2. Mitokondriyal oksidatif fosforilasyon	22
2.2.3. Tiyol-disülfid dengesi.....	24
2.2.4. İskemik modifiye albümin	25
3. MATERYAL ve METOD	27
3.1. Çalışmanın özellikleri.....	27

3.2. Çalışmaya dahil edilme kriterleri.....	27
3.3. Çalışmaya dahil edilmeme (dışlanma) kriterleri.....	27
3.4. Tiyol-disülfid homeostazis düzeyinin değerlendirilmesi	28
3.5. İskemik modifiye albümin düzeyinin değerlendirilmesi.....	29
3.6. İstatiksel analiz	29
4.BULGULAR.....	30
5.TARTIŞMA	38
6.SONUÇ	41
7.KAYNAKLAR.....	42



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Rachmilewitz indeksi	10
Tablo 2.2. Mayo Skorlama sistemi	11
Tablo 2.3. Mayo skorunun değerlendirilmesi	11
Tablo 2.4. Toksik megakolon tanı kriterleri.....	20
Tablo 4.1. Ülseratif kolit hasta özellikleri	30
Tablo 4.2. Hastaların sosyodemografik ve rutin laboratuvar verileri	31
Tablo 4.3. Ülseratif kolit ve kontrol grubunun tiyol/disülfid, albümin ve iskemik modifiye albümin verileri	32
Tablo 4.4. ROC analizi.....	37
Tablo 4.5. Pearson korelasyon analizi	37



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Ülseratif kolit ve kontrol grubunun native tiyol ve total tiyol düzeyleri.....	32
Şekil 4.2. Ülseratif kolit ve kontrol grubunun albümin seviyeleri	33
Şekil 4.3. Ülseratif kolit ve kontrol grubunun İMA ve İMAR düzeyleri	34
Şekil 4.4. Kan İMA ve İMAR ROC analizi	35
Şekil 4.5. Kan albümin, native tiyol ve total tiyol ROC analizi.....	36



KISALTMALAR

AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome
Ala	Alanin
ALP	Alkalen Fosfataz
ALT	Alanin aminotransferaz
ASCA	Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies
AST	Aspartat aminotransferaz
ATP	Adenosine triphosphate
BMI	Body mass index
BT	Bilgisayarlı tomografi
BUN	Blood urea nitrogen
CAT	Katalaz
CK-MB	Creatin kinase-muscle/brain
CMV	Cytomegalovirus
COX-2	Cyclooxygenase-2
CRP	C-reaktif protein
DNA	Deoksiribonükleik asit
DTNB	5,5'-dithiobis-2-nitrobenzoik asid
DTT	Dithiothreitol
EDTA	Etilendiamin tetraasetik asit
EKG	Elektrokardiyografi
ERCP	Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
ETC	Elektron transport zinciri
FDA	Food and Drug Administration
FRDA	Friedrich ataxia
FFA	Serbest yağ asidi
GPx	Glutasyon peroksidaz
GR	Glutasyon redüktaz
GSH	Glutasyon
GST	Glutasyon S-transferaz
His	Histidin

HLA	Human leukocyte antigen
IgG	İmmünglobülin G
IL	İnterlökin
İMA	İskemik modifiye albümin
İMAR	İskemik modifiye albümin/albumin oranı
İPAA	İleal-poş anal anostomoz
JAK	Janus kinaz
LTB ₄	Lökotrien B ₄
Lys	Lizin
MRG	Magnetik rezonans görüntüleme
MRCP	Magnetik rezonans kolanjiopankreatografi
NADPH	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
Nasp	N-aspartat
NO	Nitrik oksit
NOD2	Nucleotid-binding oligomerization domain 2
NSAID	Non steroid antiinflamatuvar ilaç
P-ANCA	Perinükleer anti-nötrofil sitoplazmik antikor
PSK	Primer sklerozan kolanjit
Prx III	Peroksiredoksin III
RNA	Ribonükleik asit
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROS	Reaktif oksijen ürünleri
SOD	Süperoksit dismutaz
TNF	Tümör nekrozis faktör
XO	Ksantin oksidaz
5-ASA	5-aminosalisilik asit

ÖZET

AKTİF DÖNEM VE REMİSYON DÖNEMİNDEKİ ÜLSERATİF KOLİTLİ HASTALARDA TİYOL DİSÜLFİD VE İSKEMİK MODİFİYE ALBÜMİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Giriş

Reaktif oksijen ürünleri aerobik hücrelerde sürekli üretilen moleküllerdir. Fizyolojik koşullarda reaktif oksijen ürünleri sinyal iletimi ve hücre içi homeostazda görev alırlar. Reaktif oksijen ürünleri ile antioksidan sistemler arasındaki denge bozulduğu zaman oksidatif stres gelişmektedir. Antioksidan sistemler arasında bulunan tiyoller, oksidatif stres anında oksitlenerek geçici disülfid bağlarını oluşturmaktadır. Oksidatif stres esnasında albüminin metal bağlama yeteneği ortadan kalkarak, iskemik modifiye albümin oluşmaktadır. Ülseratif kolit hastalığının patogenezi tam olarak aydınlatılamasa da suçlanan faktörler arasında oksidatif stres de bulunmaktadır. Yaptığımız çalışmada aktif dönem ve remisyon dönemindeki ülseratif kolitli hastalarda dinamik tiyol/disülfid ve iskemik modifiye albümin düzeylerinin incelenmesi amaçlanmıştır

Materyal ve metod

Aktif dönem ülseratif kolitli 45 hasta, remisyon dönemindeki ülseratif kolitli 45 hasta ve 50 kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılan tüm hastalardan kan örnekleri alınarak native tiyol, total tiyol, disülfid ve iskemik modifiye albümin düzeyleri ölçüldü.

Bulgular

Aktif dönem ülseratif kolitli hastaların native tiyol ve total tiyol düzeyleri sırasıyla $297,83 \pm 81,88 \mu\text{mol/L}$ ve $336,69 \pm 79,43 \mu\text{mol/L}$ saptanmışken, remisyondaki kolitli hastalarda $362,51 \pm 60,64 \mu\text{mol/L}$ ve $402,46 \pm 62,13 \mu\text{mol/L}$, kontrol grubunda ise $450,50 \pm 38,21 \mu\text{mol/L}$ ve $490,91 \pm 38,97 \mu\text{mol/L}$ saptanmış olup gruplar arasında istatistiksel

olarak anlamlı farklılık gösterilmiştir ($p<0.001$). İskemik modifiye albümin seviyeleri kıyaslandığında ise aktif dönem ülseratif kolitli hastalarda $0,87 \pm 0,22$ kyn düzeyleri saptanmışken, remisyonda kolitli hastalarda $0,66 \pm 0,14$ kyn ve kontrol grubunda $0,57 \pm 0,09$ kyn saptanmış olup, iskemik modifiye albümin seviyesi remisyonda kolit ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. İskemik modifiye albümin düzeylerinde aktif dönem ülseratif kolitli hastalar ile remisyon dönemindeki ülseratif kolitli hastalar ve kontrol grubuyla istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.001$).

Sonuç

Aktif dönem ülseratif kolit hastalarında serum native tiyol ve total tiyol seviyeleri remisyon ve kontrol grubuna göre daha düşük saptanmış, iskemik modifiye albümin düzeylerinin arttığı gözlenmiştir. Bu bulgular eşliğinde ülseratif kolit patogenezinde ve ülseratif kolitin aktivasyonunda oksidatif stresin rolü olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Ülseratif kolit, oksidatif stres, tiyol/disülfid, iskemik modifiye albümin

İskemik modifiye albümin düzeyleri 117S455 no'lu TÜBİTAK proje desteği ile çalışılmıştır.

ABSTRACT

COMPARISON OF SERUM THIOL DISULPHIDE AND ISCHEMIA MODIFIED ALBUMIN LEVELS IN ULCERATIVE COLITIS PATIENTS DURING ACTIVE AND REMISSION PERIODS

Introduction

Reactive oxygen products are molecules produced continuously in aerobic cells. Under physiological conditions, reactive oxygen products are involved in signal transduction and intracellular homeostasis. Oxidative stress develops when the balance between reactive oxygen products and antioxidant systems is impaired. Thiols among antioxidant systems are oxidized to oxidative stress and form temporary disulfide bonds. During the oxidative stress, the ability of the albumin to bind metal disappears and the ischemia modified albumin is formed. Although the pathogenesis of ulcerative colitis disease is not fully elucidated, there are also oxidative stresses among the accused factors. The aim of this study is to investigate the dynamic thiol / disulfide and ischemic modified albumin levels in patients with ulcerative colitis during the active and remission period.

Material and method

45 patients with active ulcerative colitis, 45 patients with ulcerative colitis during the remission period, and 50 control groups were included in the study. Blood samples were taken from all patients and native thiol, total thiol, disulfide and ischemic modified albumin levels were measured.

Results

Native thiol and total thiol levels of patients with active ulcerative colitis were found to be $297,83 \pm 81,88 \mu\text{mol/L}$ and $336,69 \pm 79,43 \mu\text{mol/L}$, respectively, whereas in patients with remission, $362,51 \pm 60,64 \mu\text{mol/L}$ ve $402,46 \pm 62,13 \mu\text{mol/L}$. In the control group native thiol and total thiol levels were $450,50 \pm 38,21 \mu\text{mol/L}$ and $490,91 \pm 38,97 \mu\text{mol/L}$ were determined, and there was a statistically significant difference between the

groups ($p < 0.001$). The ischemic modified albumin levels were compared, $0,87 \pm 0,22$ kyn levels were determined in patients with active period ulcerative colitis, in patients with remission period ulcerative colitis it was $0,66 \pm 0,14$ and in the control group it was $0,57 \pm 0,09$ kyn . No significant difference was found between the remission period of colitis and the control group. Statistically significant difference was found in patients with active ulcerative colitis, in patients with ulcerative colitis in remission period and control group in ischemic modified albumin levels ($p < 0.001$).

Conclusion

Serum native thiol and total thiol levels were found to be lower in patients with active ulcerative colitis than in remission and control group. Ischemic modified albumin levels were higher in patients with active ulcerative colitis than in remission and control group. These findings suggest that oxidative stress may play a role in the pathogenesis and activation of ulcerative colitis.

Key words: Ulcerative colitis, oxidative stress, thiol/disulphide, ischemia modified albumin

Ischemic modified albumin levels were studied with the support of TUBITAK Project No: 117S455.

1. GİRİŞ

Ülseratif kolit kalın bağırsağın mukoza ve submukozasını etkileyen aralıksız mukozal ülserasyonlarla karakterize inflamatuvar bir hastalıktır. Ülseratif kolit inflamatuvar bağırsak hastalıkları olarak bilinen hastalık grubunda crohn hastalığı ve indetermine kolit ile birlikte bulunur. Ülseratif kolit'i kimin tanımladığını bilmesek de literatürde ilk olarak 1859 yılında Sir Samuel Wilks tarafından kullanılmıştır (Wilks 1859). Ülseratif kolit tedavisi hastalık şiddeti ve yaygınlığına göre planlanmaktadır. İlk basamak tedavide 5-aminosalisilik asit (5-ASA) preparatları yer almaktadır. Hastalık şiddeti ve tedaviye yanıtına göre ikinci basamak tedavide immünsüpresif ajanlar devreye girmektedir. Üçüncü basamak tedavide ise tümör nekrozis faktör alfa inhibitörleri (anti-TNF) yer almaktadır.

Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin üretimi ile antioksidan sistem arasındaki dengenin kaybolmasıyla oluşmaktadır. Reaktif oksijen ürünlerinin zararlı etkilerine karşı vücudu korumak için antioksidan mekanizmalar devreye girer. Bu antioksidan mekanizmalardan biri de tiyol-disülfid dengesidir. Oksidatif stres varlığında tiyol oksitlenerek geri dönüşümlü olarak disülfid bağlarını oluşturur. Oluşan disülfid bağları uygun şartlarda tekrar tiyol durumuna redükte olabilir. Plazmadaki tiyol düzeyini büyük oranda serum albümin ve diğer proteinler belirler. Tiyol-disülfid dengesi antioksidan savunma, detoksifikasyon, apoptozis, transkripsiyon ve hücre ileti mekanizmasında önemli role sahiptir. Dinamik tiyol-disülfid dengesi diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, multipl skleroz, romatoid artrit gibi hastalıklarda klinik açıdan önem taşımaktadır.

Albümin, karaciğer tarafından sentezlenen bir proteindir (Collinson and Gaze 2008). Normal hücre metabolizmasının ürünleri olmasına rağmen Reaktif oksijen/azot aşırı üretimi oksidatif strese ve dolayısıyla doku hipoksisine ve iskemiye neden olur (Piechota-Polanczyk and Fichna 2014, Zhang and Li 2014). İskemik hastalıklar sırasında oluşan hidroksil radikalleri gibi reaktif oksijen/azot ürünleri, iskemik modifiye albümin oluşumu ile sonuçlanan, serum albüminin N-ucunu değiştirdiği öne sürülmüştür. Bu değişikliğin bir sonucu olarak, iskemik modifiye albümin oluşur ve bu bölgeye bakır, nikel ve kobalt gibi metaller bağlanamaz. İskemik modifiye albümin, oksidatif stresin dolaylı bir göstergesi olarak kabul edilir (Guntas, Sahin et al. 2017). Etiyolojisinde gelişmiş doku perfüzyon hasarı ile oksidatif stres bulunan akut koroner sendrom, mezenter iskemi, akut serebrovasküler hastalık,

kronik karaciğer hastalığı ve akut romatizmal ateş'te iskemik modifiye albümin hastalık aktivitesi ile artmış ve ilişkili olduğu gösterilmiştir (Abboud, Labreuche et al. 2007, Chen, Tsai et al. 2011, Patil, Banker et al. 2013, Caliskan, Yavuz et al. 2014, Karataş, Baysal et al. 2014).

Ülseratif kolit patogenezi tam olarak anlaşılamamış olsa da gelişen inflamasyona bağlı oksidatif stres artmış olabilir. Bu bilgiler doğrultusunda ülseratif kolit aktif dönem ve remisyon dönemindeki hastalarda tiyol-disülfid dengesini ve iskemik modifiye albümin düzeylerini ölçerek, prediktif faktörlerin belirlenmesini amaçladık. Ayrıca ülseratif kolit patogenezinde oksidatif stresin olası rolünün araştırılması da amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÜLSERATİF KOLİT

2.1.1. Tanım

Ülseratif kolit; rektumdan başlayarak tüm kolonu tutabilen, kesintisiz mukozal ülserasyonla karakterize, atak ve remisyonlarla seyreden, hayat boyu süren ve hafif semptomlardan hayatı tehdit eden ataklara kadar değişen klinik semptomlar gösterebilen kronik inflamatuvar bir hastalıktır (Sajadinejad, Asgari et al. 2012).

2.1.2. Epidemiyoloji

Ülseratif Kolit rastlanma sıklığı coğrafik bölgelere göre farklılıklar gösterir. Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika insidans ve prevalansın en yüksek olduğu yerlerdir. Norveç'te yıllık insidans 12,8/100000 ve Kanada'da 14,6/100000 olarak bildirilmiştir (Shivananda, Lennard-Jones et al. 1996). Türkiye'de İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları Derneği veri tabanına göre insidans 4,5/100000'dir (Tezel, Dokmeci et al. 2003). Ülseratif kolitin prevalansı yaklaşık olarak 21-246/100000'dir (Kappelman, Rifas-Shiman et al. 2008, Rocchi, Benchimol et al. 2012). Konkordans oranları; tek yumurta ikizlerinde %14-19, çift yumurta ikizlerinde %0-7 olarak bildirilmiştir (Thompson, Driscoll et al. 1996, Halfvarson, Bodin et al. 2003, Halme, Paavola-Sakki et al. 2006). Beyaz ırkta daha çok görülmekteyken kadın ve erkek oranı genel olarak eşittir. 20-30'lu yaşlarda ve 60-70'li yaşlarda olmak üzere iki insidans piki yapar.

2.1.3. Etyoloji ve Patogenez

Ülseratif kolit patogenezinde immünolojik, genetik, mikrobiyolojik ve çevresel faktörler suçlansa da; etiyolojik neden kesin olarak belirlenememiştir (Sajadinejad, Asgari et al. 2012, Filipovic and Filipovic 2014). Patolojik bulgular antijenik uyarıya karşı devam eden immünolojik cevabın olduğunu göstermektedir (Ardizzone, Bollani et al. 1999).

Bağırsak içeriği ve mukozası arasında immünolojik bir denge mevcuttur. Bakteriyel ürünler ya da endojen faktörlere yanıt olarak düşük düzeyde intestinal mukozal inflamasyon

oluşumu bağırsağın fizyolojik yanıtıdır. İnflamatuar yanıt kontrol mekanizmalar tarafından baskılanmakta ve bağırsağın zarar görmemesi sağlanmaktadır. Ülseratif kolit hastalarında fizyolojik sınırlar içerisinde kalması gereken inflamatuvar yanıt artmış ve kontrol mekanizmaları baskılanmıştır. Ülseratif kolit patogeneğinde hem hücrel hem de hümmoral immün sistem rol oynamaktadır (Knights, Lassen et al. 2013). Ülseratif kolit'te diyetle alınan bakteriyel ya da endojen antijenlerin oluşturduğu stimülasyon ile poliklonal immünglobulin G (IgG) yanıtı oluşurken, genellikle IgG₁ subtipinde artış saptanır (Kett, Rognum et al. 1987). Tanımlanmış en iyi otoantijen 40-kd epitelyal antijendir. Göz, deri, eklem, safra duktusu gibi bölgelerde de bu antijen bulunur ve bu antijenik cevap ülseratif kolit için spesifiktir (Snook, de Silva et al. 1989). Otoantikorlardan, perinükleer antinötrofilik sitoplazmik antikor (pANCA) ülseratif kolit hastalarının %41-73'ünde görülmekte ve bazı çalışmalara göre agresif hastalık seyri ile ilişkilendirilmektedir (Fleshner, Vasiliauskas et al. 2001, Prideaux, De Cruz et al. 2012). Lenfoid foliküllerde bulunan T lenfositlerine, tetikleyici ajan sunulmaktadır. Makrofaj ve T helper hücrelerin uyarılmasıyla birçok sitokin salınımı olur. Bu sitokinler, B lenfositleri uyararak IgG salınımına neden olur. IL-8 ile aktive olan nötrofillerden açığa çıkan inflamatuvar sitokinler, lökotrienler (LTB₄) ve reaktif oksijen metabolitleri; bağırsaktaki epitel hücrelerini hasara uğratar. İnflamatuar yolakta sitokinler, proteazlar ve araşidonik asit metabolitlerinin üretimi, makrofajlardan salgılanan IL-1 ve TNF- α ile stimüle edilir. Bunlar aynı zamanda T lenfosit aktivasyonunda da rol oynarlar (Bing 2018). Makrofaj ve T lenfositlerin aktivasyonu ile sitokinlerin miktarı artar. Beraberinde diğer inflamatuvar hücreler de olaya katılır ve inflamasyon büyür. Aktive T lenfositler, bağırsakta kript hiperplazisi ve villöz atrofinin önemli bir nedeni olarak gösterilmiştir (Kiliç, Tunç et al. 2004).

Ülseratif kolit hastalarının birinci derece akrabalarında hastalık sıklığı %7-12 olarak bulunmuştur (Orholm, Munkholm et al. 1991, Halme, Turunen et al. 2002). Ülseratif kolit ile ilişkili olarak, genom çalışmalarında şu ana dek toplam 163 genetik lokus saptanmıştır ve bu lokusların 113 tanesi ankilozan spondilit, psöriazis, primer immün yetmezlikler, mikobakterial enfeksiyonlar ile ilişkili bulunmuş lokuslardır ki bu durum iltihabi bağırsak hastalıklarının otoimmün kökenini desteklemektedir (Jostins, Ripke et al. 2012). HLA-B₂₇, HLA-B₅, HLA-B₅₂, HLA-B₃₅, HLA-DR₂ ve bazı çalışmalarda HLA-DR₁ alelleri, ülseratif kolit sıklığında artışla ilgili bulunmuştur (Andres and Friedman 1999, Yang and Rotter 2000). Tespit edilen en belirgin bağlantı 16. kromozomun perisentromerik bölgesindeki nucleotid-

binding oligomerization domain 2 (NOD 2) geni ve proteini (Andres and Friedman 1999, Hanauer 2006).

Bağırsakların mikrobiyotasını değiştiren; antibiyotik tedavisi, probiyotik verilmesi, ileal diversiyon ile bağırsak pasajının dışarı alınması gibi müdahalelerin intestinal inflamasyonu azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (Sartor 2004). Appendektomi operasyonu ülseratif kolit gelişiminden koruyucu olduğunu gösterilmiştir (Andersson, Olaison et al. 2001). Appendiks'te yoğun bulunan lenfoid dokudaki B lenfositler, kolon endotel hücre çatısında bulunan tropomiyozine karşı antikolar üretirler. Appendektomi bu durumu engelleyerek antikor oluşumunun önüne geçer (Sartor 2004). Sigara içmeyenlerde sigara içenlere göre ülseratif kolit oluşumunun daha fazla oluşu sigara ve nikotinin ülseratif kolit etyolojisinde ciddi bir çevresel faktör olduğunu kanıtlamıştır (Lindberg, Tysk et al. 1988). Diğer çevresel faktörlerden buğday, rafine şeker, meyve, sebze, alkol, anne sütüyle beslenme, diş fırçalama, gıdalara eklenen silikon dioksit gibi maddeler araştırılmış olsa da; hiçbirinin ülseratif kolit ile ilişkisi kesin olarak gösterilememiştir (Loftus Jr 2004).

2.1.4. Klinik bulgular

Ülseratif kolit'te inflamasyon, rektumdan başlayarak proksimal kolon mukozasına doğru, arada sağlam mukoza bırakmaksızın devam eder. Rektum tutulumu daima mevcuttur. Ülseratif kolit yaklaşık %40 proktit, %30 distal kolit ve %30 pankolit oranında gözlenir. Distal kolitli hastaların bir kısmında farklı olarak appendiks çevresinde ve terminal ileumda (backwash ileitis) olmak üzere yamasal tutulum olabileceği gösterilmiştir (D'Haens, Geboes et al. 1997).

Ülseratif proktit en sık gözlenen, rektumun 15-20 cm distalini etkileyen genelde hafif semptomlarla seyreden formudur. Ülseratif proktitli hastalar tenesmus, hematokezya ve sağ kolon transit süresinin gecikmesine bağlı bazen kabızlık ile başvurabilirler (Rao, Holdsworth et al. 1988). Sadece ülseratif proktiti bulunan hastalarda sistemik semptomlar sık gözlenmezken cilt ve eklem tutulumu saptanabilir (Farmer, Easley et al. 1993). Hastalık genelde rektumda sınırlı kalırken %30-40 hastada proksimale doğru ilerleyebilir (Farmer, Easley et al. 1993, Langholz, Munkholm et al. 1996, Moum, Ekbohm et al. 1999).

Ülseratif rektosigmoidit veya sol kolon tutulumlu kolitli hastalar olguların yaklaşık %30'u olup batın sol alt kadranda kolik tarzında karın ağrısı, rektal kanama, ishal veya kabızlık ve tenesmus ile başvururlar. Ekstraintestinal semptomlar proktite kıyasla daha sık gözlenmektedir.

Ülseratif pankolit, transvers veya sağ kolonun inflamasyona dahil olması şeklinde tanımlanmaktadır. Ülseratif pankolitli hastalarda ishal gelişmesinde su ve solütlerde emilim bozukluğu, artmış membran geçirgenliği, membran yapısındaki fosfolipid değişimi katkıda bulunur (Rao, Read et al. 1987). Kramp tarzında intermittant karın ağrısı özellikle sol alt kadranda olabilir, geceleri ve yemek sonrası semptomların ortaya çıkması etyolojinin ayrımında yardımcı olabilir.

Hafif semptomu olan hastalarda dışkılama sayısı günde 4'ten az olmak üzere minimal kramp tarzında karın ağrısı ve zorlu defekasyon gözlenebilir. Hastalar günlük aktivitelerini yerine getirebilirler. Orta derecede semptomları olan hastalarda ise günde 4-8 arasında dışkılama sıklığı gözlenirken, gaitada mukus ve kanama saptanmaktadır. Orta derecede semptomu olanlarda hastaların günlük faaliyetleri kısıtlanmaktadır (Vind, Riis et al. 2006). Ciddi ülseratif kolitli hastalarda günde 8'den fazla dışkılama gözlenmektedir. Gün içinde ve gece dışkılama devam ederken tabloya ateş, gece terlemesi, halsizlik ve kilo kaybı gibi semptomlar eklenir. Fiziki muayenede karında yaygın hassasiyet, taşikardi, anemiye bağlı solukluk saptanırken laboratuvar incelemesinde protein kaybı ve beslenme bozukluğuna bağlı hipotalbüminemi, lökositoz ve anemi sık gözlenir (Farmer, Easley et al. 1993). Ekstraintestinal tutulumlara ait artrit, episklerit, üveit, eritema nodozum gibi bulgular tespit edilebilir. Rektal muayenede rektal mukoza yumuşak ve ödemli saptanabilir ve kan gözlenebilir (Dolar 2009).

Semptomların başlangıcı ile tanı alma süresi ortalama 4,5 ay saptanmışken ilk yılda hastaların %10'ndan azında cerrahi tedavi gereksinimi saptanmıştır (Vind, Riis et al. 2006). Tedavi edilmemiş hastaların %90'ndan fazlasında intermittant veya nüks gözlenmektedir ve bu hastaların yaklaşık yarısında yıl içinde nüks gelişmiştir. Hastaların az bir kısmında kronik aktif hastalık devam etmektedir (Langholz, Munkholm et al. 1994). Tedavi ile hastaların %90'ndan fazlası günlük faaliyetlerini yapabilecek hale gelmiştir (Langholz, Munkholm et al. 1994). Pankolitli hastaların yaklaşık üçte birinde hastalık seyri boyunca herhangi bir zamanda kolektomi operasyonu gerektiği gözlenmiştir (Faubion Jr, Loftus Jr et al. 2001). Bu bilgilere rağmen ülseratif kolitli hastalarda mortalite genel popülasyona göre farklı saptanmamıştır (Card, Hubbard et al. 2003, Jess, Loftus et al. 2006).

2.1.5. Laboratuvar bulguları

Ülseratif kolitli hastalarda laboratuvar bulguları hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterir. Aktif proktit olan hastalarda genellikle laboratuvar bulguları normal saptanırken; aktif distal kolit, pankolit olan hastalarda anemi, lökositoz, trombositoz görülebilir. Lökosit sayısında nötrofil hakimiyeti gözlenmektedir. Ağır hastalıkta hipoalbuminemi, kan üre azotu (BUN) yüksekliği saptanabilir. Alkalen fosfataz (ALP) yüksekliğinde ülseratif kolit ile birliktelik gösteren primer sklerozan kolanjit (PSK) akla gelmelidir. C-reaktif protein ve sedimantasyon ülseratif kolit'te artan akut faz reaktanlarındandır. CRP karaciğerden, IL-6, TNF-alfa ve IL-1 beta etkisi ile sentezlenir. Tedaviye cevap veren olgularda CRP seviyeleri anlamlı olarak azalmaktadır (Konduk and Hülügü 2005). Serum CRP seviyesi aktif hastalığı tespit etmekte faydalı olduğu kadar, hastalığın gidişatını öngörmeye de faydalıdır (Henriksen, Jahnsen et al. 2008, Iwasa, Yamada et al. 2015). Gaita'nın mikroskopik incelemesinde inflamatuvar hücreler, eritrositler ve eozinofiller görülebilir. Taze gaita amebiyazis yönünden değerlendirilmeli, *Clostridium difficile* toksini araştırılmalıdır (Micic, Hirsch et al. 2018). Kalın bağırsakta epitelyal kript ve lamina propria gelişen nötrofilik infiltrasyona bağlı gaitada lökosit artışı saptanmaktadır. Gaitada lökosit yokluğunda inflamatuvar ishal dışlanmaktadır. Fekal kalprotektin dışkıdaki nötrofillerden oluşan kalsiyum bağlayan bir proteindir. Özellikle inflamatuvar kaynaklı ishali ve inflamasyonun derecesini saptamaktadır (Bunn, Bisset et al. 2001, Lewis 2011). Fekal laktoferrin lateks aglütinasyon metodu ile ölçülen poliklonal antikordur. İnflamatuvar bağırsak hastalığı ile irritabl bağırsak sendromu ayırıcı tanısında kullanılabilir (Fine, Ogunji et al. 1998, Kane, Sandborn et al. 2003). Anti-nötrofil sitoplazmik antikor (pANCA) pozitifliği ve Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antikor negatifliğinin (ASCA) ülseratif kolitte duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %44-%58 ve %81-%98 saptanmasına rağmen rutin tanı ve tedavi planında kullanılmamaktadır (Barahona-Garrido, Camacho-Escobedo et al. 2009).

2.1.6. Görüntüleme yöntemleri

Endoskopik tetkiklerin yaygınlaşması ile gastrointestinal sistemin radyolojik görüntülenmesi azalmıştır. İnflamatuvar bağırsak hastalığının tanısında ve komplikasyonların saptanmasında radyolojik incelemeler endoskopiye yardımcıdır.

Ayakta direk batın grafisi ciddi semptomu olan hastalarda kolonda haustraların kaybını göstermekte ve toksik megakolonu saptamaktadır. Toksik megakolon, çekum çapının

9 cm ve transvers kolon çapının 6 cm üzerinde olması ile birlikte ateş, taşikardi gibi sistemik semptomların varlığı ile karakterizedir. Diyafragma altı serbest hava varlığında perforasyon düşünülmekte, hava-sıvı seviyeleri ile ileus saptanabilmektedir. Ayakta direk batın grafisi ile sakroiliak eklem ve lumbosakral vertebra görüntülemesi yapılarak kalça ağrısı olan hastalarda sakroileit ve ankilozan spondilit saptanabilir.

Baryumlu grafiler endoskopik incelemeler ortaya çıktıktan sonra ikinci planda kalmıştır (Carter, Lobo et al. 2004). Ülseratif kolitin erken döneminde tutulan segmentte daralma ve lümende tübüler oluşumlar görülebilir. Kolonun tortiyöze görüntüsü düzleşmiştir. Mukozal erozyon ve ülserasyonlar saptanabilir. Hava kontrast verilerek yapılan baryumlu grafide mukozal ince granüler görünüm saptanır. Daha ağır şiddetteki hastalıkta bu granüler görünüm kabalaşıp nodüler hale gelebilir. Psödopolip gelişmesiyle nodüler dolma defektleri saptanabilir. Hastalık ilerledikçe kolondaki haustralar kaybolur, zamanla kolonda kısalma ve daralma gelişerek kurşun boru görüntüsü ortaya çıkar (Maklansky 1995, Podolsky 2002). Baryumlu görüntüleme yöntemleri ciddi semptomu olan hastalarda perforasyon ve toksik megakolon oluşumu tetikleyebileceği için kontrendikedir. Sintigrafik yöntemler ülseratif kolit ve crohn hastalığı ayırımında faydalıdır.

İnflamatuvar bağırsak hastalığı şüphesi olan ciddi semptomu bulunan hastalarda komplikasyonları değerlendirmek ve inflamatuvar bağırsak hastalığı ayırıcı tanısı için bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılabilir. MR enterografi histolojik olarak inflamasyonu saptayan, inflamatuvar bağırsak hastalığı ön tanısı bulunan hastalarda kullanılacak yöntem olup duyarlılık ve özgüllüğü kolonoskopiye kıyasla daha düşüktür (Lauenstein, Ajaj et al. 2005, Siddiki, Fidler et al. 2009).

İnflamatuvar bağırsak hastalığında kolonoskopik muayene tanı, ayırıcı tanı, hastalığın tutulum yeri, aktivitesi, displazi ve kanser gelişmesinin saptanmasının yanı sıra polipektomi veya striktürlerin dilatasyonu gibi tedavi amacıyla da yapılır. Sağlıklı bireylerde kolon mukozası düz ve parlaktır, endoskop ışığını yansıtır. Ülseratif kolitin erken endoskopik bulguları diffüz eritem gelişmesi ve normalde rektal mukozada görülen ince vasküler paternin kaybıdır. Bunu granülaritenin gelişmesi ve sarımsı mukuslu eksudanın yer yer yüzeyi örtmesi izler. Endoskopun teması ile mukoza kolayca kanayabilir. Hastalık şiddeti arttıkça mukoza kendiliğinden kanayabilir, yüzeysel küçük ülserasyonlar belirir, lümende kan ve eksuda bulunur, haustral yapı kaybolur. Bütün bu anormallikler rektumdan başlar ve proksimale doğru arada sağlam bir bölge bırakmaksızın devam eder (Collins and Rhodes 2006). Ülseratif

kolitin endoskopik bulguların değerlendirilmesinde “Rachmilewitz Endoskopik Aktivite İndeksi” veya “Ülseratif Kolitin Endoskopik Derecelendirilme İndeksi” kullanılmaktadır (Rachmilewitz 1989). İlk değerlendirmede enema ve laksatiflere bağlı inflamasyon gelişebileceği için enema uygulanmadan yapılmalıdır. Aktif mukozal inflamasyon varlığında kolon lümeninde feçes nadir gözlenmektedir. Çekum ve terminal ileumun da değerlendirildiği tam kolonoskopide hem ülseratif kolit ile crohn hastalığı ayrımı yapılabilmekte hemde biyopsi alınabilmektedir (Goldstein and Dulai 2006).

Ülseratif kolitte iyileşme döneminde mukozal değişiklikler fokal olarak izlenmektedir (Bernstein, Shanahan et al. 1997). Kolon mukozası yenilenirken vasküler yapılarda daha az dallanma gözlenir, granülasyon dokusu ülserin yerini alırken psödopolipler gelişebilir. Psödopoliplerin neoplastik aktivitesi olmamasına rağmen adenomatöz poliplerden görünüm olarak ayrılamayabilir. Kolonoskopi ile yapılan biyopsilerde aynı zamanda *Cytomegalovirus* (CMV) ve *Clostridium difficile* gibi enfeksiyöz nedenlerde dışlanabilir (Chutkan, Scherl et al. 2002, Kishore, Ghoshal et al. 2004). Kapsül endoskopi ile ince bağırsak değerlendirilmekte olup crohn hastalığı ile indetermine kolit ayırıcı tanısı yapılabilir (Bruining and Loftus 2006). Kapsül endoskopinin kalın bağırsak değerlendirmesi yapmasıyla ilerleyen zamanlarda ülseratif kolitli hastalarda da kullanabileceği gözlenmiştir.

2.1.7. Tanı

İnflamatuvar bağırsak hastalığında tanı hastalığın yaygınlığı, aktivitesi ve spesifik komplikasyonlarını değerlendirmek için konulur. Ülseratif kolit tanısı anamnez, fiziki muayene, laboratuvar, endoskopik ve patolojik değerlendirmelerin ortak sonucu ile konur (Bruining and Loftus 2006). Anamnezde 4 haftadan uzun süreli devam eden ishal varlığı önemlidir. Son dönemde antibiyotik kullanımı, endemik bölgelere seyahat, cinsel yolla bulaşan hastalıklar sorgulanmalıdır. Kronik iskemik kolitten ayırmak için aterosklerotik hastalıklar ve daha önce geçirilmiş iskemik hastalıklar sorgulanmalıdır. İmmünyetmezliği bulunan hastalarda *Cytomegalovirus* (CMV) 'e bağlı kolit akla gelmelidir. Batın bölgesine radyasyon maruziyeti sorgulanmalıdır. Taze gaitanın mikroskopik incelemesi, gaita kültürü, *Clostridium difficile* toksini ve parazit araştırılarak enfeksiyon ekarte edilmelidir. Laboratuvar olarak tam kan, serum elektrolitleri, albümin ve diğer akut faz reaktanları

değerlendirilmelidir. Aktif hastalık şüphesiyle başvuran hastalarda enemanın mukozada yapabileceği inflamasyondan kaçınmak için hazırlıksız rektosigmoidoskopi yapılmalıdır.

Radyolojik görüntüleme yöntemleri endoskopik yöntemlerin gelişimi ile eski önemini yitirmiştir. Ancak ciddi atak geçiren her hastaya düz karın grafisi çekilmelidir. Düz grafide ciddi hastalıkta kolon lümeni irregüler ve ödemli olarak görülür, kolon duvarında kalınlaşma fark edilebilir, kolonda genişleme (toksik megakolon, fulminan kolit), ince bağırsakta distansiyon varlığı saptanabilir. Toksik megakolon, transvers kolon çapının >6 cm veya çekum çapının >9 cm ölçülmesi, haustralarda kayıp ve sistemik semptomlar ile tanı alır. Kortikosteroid kullanan hastalarda kolon perforasyonunda klinik bulgular şiddetli olmayabilirken, düz karın grafisinde serbest hava saptanması ile kanıtlanabilir. Baryumlu grafiler striktürlerin varlığı, yeri ve uzunluğunu belirlemede hala kullanılmaktadır. Striktür saptandığı zaman malign olup olmadığı kolonoskopi ile doğrulanmalıdır.

Hastalık aktivitesini değerlendirmek, tedaviyi yönlendirmek ve prognozu tayin etmek açısından gereklidir. Hastalık aktivitesini değerlendirmekte birçok aktivite indeksleri kullanılmaktadır. Bunlardan en sık kullanılanları Rachmilewitz endoskopik aktivite indeksi ve Mayo skorlamasıdır (Langhorst, Elsenbruch et al. 2005). Rachmilewitz endoskopik aktivite indeksi ve mayo skorlaması tablo 2.1., 2.2. ve 2.3. de verilmiştir.

Tablo 2.1. Rachmilewitz indeksi

ENDOSKOPIK BULGU	SKOR
Granülasyon	Yok 0 Var 2
Vasküler patern	Normal 0 Azalmış 1
Frajilite	Yok 0 Dokunma ile kanama 2 Spontan kanama 4
Mukozal hasar	Yok 0 Hafif 2 Şiddetli 4
Toplam skor ≥ 4 ise aktif	

Tablo 2.2. Mayo Skorlama sistemi

Gaita sıklığı	0=Normal sıklıkta defekasyon
	1=Normalden 1-2 fazla defekasyon
	2=Normalden 3-4 fazla defekasyon
	3=Normalden 5 veya > defekasyon
Subskor:0-3	
Rektal kanama	0=Kan yok
	1=Yarıdan az zamanda gaitada çizgi şeklinde kan görülmesi
	2=Gaita ile beraber zamanın çoğunda belirgin kan görülmesi
	3= Sadece kan gelmesi
Subskor:0-3	
Endoskopi bulguları	0 =Normal veya inaktif hastalık
	1=Hafif aktiviteli hastalık (eritem, azalmış vasküler patern,hafif frajilite
	2=Orta aktiviteli hastalık (belirgin eritem,vasküler paternin kaybı, erozyonlar
	3=Ağır aktiviteli hastalık(spontan kanama, ülserasyonlar)
Klinisyenin global değerlendirmesi	0=Normal
	1=Hafif aktiviteli hastalık
	2=Orta aktiviteli hastalık
	3=Ağır aktiviteli hastalık
Subskor:0-3	

Tablo 2.3. Mayo skorunun değerlendirilmesi

Tam yanıt - Remisyon	Parsiyel yanıt
Dışkılama frekansının normale dönmesi	Başlangıçtaki klinisyen global değerlendirme skorunda minimum 1 puanlık düzelme
Rektal kanamanın kalmaması	En az bir diğer değerde düzelme (dışkılama frekansı,rektal kanama,,endoskopi bulguları)
Hastanın fonksiyonel değerlendirmesinde genel iyilik hali	Diğer hiçbir değerlendirme de kötüleşme olmaması
Klinisyenin global değerlendirme skorunun 0 olması	

2.1.8. Ayırıcı tanı

Kanlı ishali olan hastada yapılacak ilk tetkik gaitanın mikroskopik incelemesidir. Gaita mikroskopisinde lökosit varlığında bağırsakta inflamatuvar hadisenin geliştiği söylenebilir. İnflamatuvar bağırsak hastalığının ayırıcı tanısında akla öncelikli olarak enfeksiyöz nedenler gelmelidir. *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter* ve *Esherichia coli O157:H7* ile gelişen enfeksiyonlarda kanlı diyare ile kramplar olur ve ülseratif kolit ile benzer endoskopik bulgular saptanabilir. Amip dışındaki bu enfeksiyöz kolitlerde, kanlı diyare günler veya haftalar içinde düzelir. Semptomları yeni başlayan ülseratif kolit ile enfeksiyöz koliti ayırt etmek oldukça güçtür (Schumacher, Sandstedt et al. 1994, Stallmach and Carstens 2002). Enfeksiyöz ishalde ishal birkaç hafta içinde gerilerken ülseratif kolitte süre daha uzundur. Amebiyazis tablosunda ameboma görülebilir ve crohn hastalığı ile karışabilir. Amebiyazisin tanısı, gaitada trofozoitlerin görülmesi ile ve serolojik olarak konulur ancak gaitada amip antijenlerinin Elisa ile saptanması tanıda daha spesifiktir. Uzamış diyaresi olan hastalarda başta giardiazis olmak üzere protozoal hastalıklar da akla gelmelidir (Lennard-Jones 1989). Amebiyazise bağlı gelişen bağırsaktaki ülserlerin çapı genellikle 5-15mm arasında ve ülserler mikroorganizma içeren sarı renkte eksuda ile çevrilidir. Amebiyazise bağlı ülserler kolonun her bölgesinde olabileceği gibi en sık çekum ve çıkan kolonda gözlenir. Giardiaya bağlı ishalde rektal kanama yoktur, kramp tarzında karın ağrısı eşlik eder. Anal seks sonrası bağırsak bakterilerinin bulaşmasıyla gelişen proktit ülseratif kolit'e benzer (Hoentjen and Rubin 2012). İnflamatuvar bağırsak hastalığının akut alevlenmesinde eğer bir antibiyotik kullanımı varsa *Clostridium difficile* toksin araştırılmalıdır ve psödomembranöz enterokolit unutulmamalıdır. Psödomembranöz enterokolit ağır sulu diyare ile ortaya çıkar. İshal birkaç gün veya aylarca sürebilir. Rektosigmoidoskopide mukozaya yapışık küçük membranöz plaklar görülür.

İrritabl bağırsak sendromunda rektal kanama gözlenmez. Semptomları gün içinde belirgindir ve genelde kilo kaybı eşlik etmez. Ülseratif kolitte rektal kanamanın hakim olduğu durumlarda hemoroid ve anal fissürler ile karışabilir. Zorlu dışkılama ve diyarenin varlığı ülseratif kolit lehinedir. Sigmoidoskopi, ülseratif kolitin hemoroid ve anal fissürden ayırt edilebilmesinde kolay bir tanı aracıdır (Jeffery, Ritchie et al. 1977).

Ülseratif kolitle karışabilen bir diğer hastalık kollajenöz kolittir. Kollajenöz kolit patolojik olarak, kolon mukozasının subepitelyal katmanında kollajen birikimi ve lenfosittik infiltrasyon ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır (Chande, Driman et al. 2005).

Klinik olarak genelde orta yaşlı kadınlarda kronik sulu diyare görülür. Hastalarda ishal genelde non-steroid antiinflatuar ilaçlar (NSAID) ve proton pompa inhibitörü kullanımı sonrası başlamış veya diğer otoimmün hastalıklar eşlik etmektedir.

Bazı sistemik vaskülitlerde ülseratif koliti taklit edebilir. Bunlardan poliarteritis nodosa, sistemik lupus eritematozus, esansiyel mikst kriyoglobulinemi, romatoid artrit ve progresif sistemik skleroz örnek olarak verilebilir.

İskemik kolit, ülseratif kolitin ilk atağının ayırıcı tanısında önemlidir. İskemik kolit yaşlı, iskemik hastalık öyküsü olan ve iskemik hastalık için risk faktörü olanlarda göz önüne alınmalıdır. İskemik kolitte en sık tutulan yer splenik fleksuradır. İskemik kolitte rektum tutulumu ülseratif kolite göre daha azdır. Bağırsak tüberkülozu inflamatuvar bağırsak hastalıklarıyla rahatlıkla karışabilir. İnflamatuvar bağırsak hastalığına bağlı kullanılan steroid ve diğer immunsupresif ilaçlara bağlı da bağırsak tüberkülozu gelişebilir. Primer veya sekonder amiloidoz inflamatuvar bağırsak hastalığını taklit edebilir, tanı biyopsi ile konular (Casad and Bocian 1965). Sağ alt kadranda ileiti taklit edebilen hastalıklardan çekal divertikülit, akut apandisit, tubo-ovaryan hastalıklar, pelvik inflamatuvar hastalık ve ektopik gebelik unutulmamalıdır.

Klinik, endoskopik, radyolojik ve histopatolojik değerlendirmelere rağmen crohn hastalığı ve ülseratif kolit hastaların yaklaşık % 10'u yanlış sınıflandırılır ve % 10-15'i sınıflandırılmayarak indetermine kolit olarak adlandırılır (Pera, Bellando et al. 1987, Moum, Vatn et al. 1996). İndetermine kolit tanısı alan hastalar ülseratif kolit gibi tedavi ve takip edilmektedir. Crohn hastalığı ile ülseratif kolit arasında klinik ayırımın zorluğu izole kolon tutulumlu hastalardır, çünkü ince bağırsak tutulumu sadece crohn hastalığında olur (Sartor 2006).

2.1.9. Ekstraintestinal bulgular

Ülseratif kolit primer olarak kolonu tutsa dahi kolon dışındaki organları da etkileyebilir. Ankilozan spondilit ve primer sklerozan kolanjit gibi hasta gruplarında ekstraintestinal bulgular daha önde olabilir. Ekstraintestinal bulgular iki gruba ayrılmaktadır. İlk grupta ülseratif kolit aktivitesi ile ilişkili olanlar ikinci grupta ise ülseratif kolit aktivasyonundan bağımsız olanlar değerlendirilebilir.

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında en sık görülen ekstraintestinal bulgu artrit'tir (Miller 1984). Periferik artrit oligoartiküler (≤ 4 eklem) olabildiği gibi poliartriküler (> 5 eklem) de olabilir. Oligoartrit, ülseratif kolit aktivitesi ile ilişkiliyken poliartriküler tutulum hastalık aktivitesinden bağımsızdır. Radyoloji ile saptanan eklem deformasyonu olguların %25'nden daha azdır. Romatoid faktör bu hastalarda negatif saptanmıştır. Semptomatik tedavi için asetaminofen ve COX-2'ye spesifik inhibitör olan celecoxib kullanılabilir (Sandborn, Stenson et al. 2006). Ülseratif kolit aktivasyonunu artırabileceği için diğer non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar kullanılmamalıdır. Periferik artritli olgularda tümör nekrozis faktör inhibitörü olan infliximab kullanılabilir (Herfarth, Obermeier et al. 2002).

Ülseratif kolitli hastalarda ankilozan spondilit gözlenirken hastalık aktivitesinden bağımsızdır (Fernandez-Herlihy 1959, Miller 1984). Ülseratif kolitli hastalarda normal popülasyona göre ankilozan spondilit gelişme riski 30 kat artmıştır. Ülseratif kolitli hastalarda HLA-B27'de artış gözlenmezken, ülseratif kolit ve ankilozan spondilit birlikteliği olan hastaların %80'nde HLA-B27 pozitif saptanmıştır (Orchard 2003). Kolektomi ile ankilozan spondilitin gerilemediği saptanmışken ağrı palyasyonu için narkotik analjezik gerekebilir. Ankilozan spondilit tedavisinde infliximab etkilidir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı olanların ve çoğunun sırt ağrısı şikayeti olmayan hastaların %20'sinden fazlasında radyolojik olarak sakroileit bulgusu saptanmıştır (Wright and Watkinson 1966).

İnflamatuvar bağırsak hastalığı olanların en az yarısında osteopeni veya osteoporoz gözlenmektedir (Bernstein, Blanchard et al. 2000). Osteopeni ve osteoporoz gelişimine en fazla katkıda bulunan faktörler kronik inflamasyon ve steroid kullanımınıdır. Osteoporoz açısından yüksek riskli hastalar kemik mineral dansitometrisi ile taranmalı ve tedavi planlanmalıdır (Scott, Gaywood et al. 2000). Ülseratif kolitli osteoporozu bulunan hastalarda tedavide östrojen replasman tedavisi, raloxifen, kalsitonin ve bisfosfonatlar kullanılabilir.

İnflamatuvar bağırsak hastalığında böbrek taşı –özellikle oksalat taşı- gelişim insidansı %1-25 arasında saptanmıştır. Böbrek taşı gelişimin ülseratif kolite kıyasla crohn hastalığında daha çok gözlenir (Grossman and Nugent 1967). Diyetle oksalat kısıtlanması önerilmektedir.

İnflamatuvar bağırsak hastalığında sık gözlenen deri tutulumları pyoderma gangrenosum ve eritema nodozumdur. Pyoderma gangrenosum uzun süreli hastalık ile ilişkilidir. Ülseratif kolitli hastalarda pyoderma gangrenosum insidansı %1-5 arasındayken pyoderma gangrenosumlu hastaların %36-50'sinde inflamatuvar bağırsak hastalığı mevcuttur

(Perry 1969, Thornton, Teague et al. 1980). Pyoderma gangrenosum gelişiminin ülseratif kolit aktivasyonu ile ilişkisi net değildir. Ülseratif kolit nedeniyle verilen steroid tedavisine genellikle yanıt verir. Steroide dirençli vakalarda dapson, azatioprin, takrolimus ve siklosporin kullanılabilir (Reich, Vente et al. 1998, Friedman, Marion et al. 2001). Topikal takrolimus'un etkinliği de gösterilmiştir (Reich, Vente et al. 1998).

Ülseratif kolit göz tutulumunda üveit ve episklerit gözlenir (Baiocco, Gorman et al. 1984). Üveit anterior kamara inflamasyonu şeklinde kendini gösterirken bulanık görme, baş ağrısı, göz ağrısı ve konjonktival inflamasyon gözlenir. Episklerit üveite nazaran daha hafif seyrederken gözlerde yanma ve skleral inflamasyon saptanır. Topikal steroid tedavide kullanılmaktadır. Tekrarlayan üveit tedavisinde infliximab kullanılabilir (Suhler, Smith et al. 2005).

İnflamatuvar bağırsak hastalığı olanların %1-2'sinde arteriyel ve/veya venöz tromboemboli gözlenebilir (Bernstein, Blanchard et al. 2001). Tromboemboli inflamatuvar bağırsak hastalığı olmayanlar gibi tedavi edilmelidir. Hastalarda pıhtılaşma faktörleri aktive olmuştur ve trombositoz gözlenir (Lam, Borda et al. 1975). Ülseratif kolit aktivasyon döneminde prokoagülan faktörler artmış ve fibrinoliz azalarak genel olarak hiperkoagülabilité gelişmiştir. Ülseratif kolit ve crohn hastalarında faktör 7, faktör 8 ve fibrinojen artışı saptanmışken antitrombin-3 azaldığı gösterilmiştir (Lam, Borda et al. 1975, Talbot, Heppell et al. 1986).

Ülseratif kolite bağlı karaciğer bulgularında yağlı karaciğer, perikolanjit, kronik aktif hepatit ve siroz gözlenmektedir. Safra yolları bulgularında ise sklerozan kolanjit ve safra taşı oluşması yer almaktadır. İnflamatuvar bağırsak hastalığında karaciğerde en sık perikolanjit izlenmektedir (Christophi and Hughes 1985). Perikolanjitli hastalar genelde asemptomatik olurken serum alkalin fosfataz (ALP) seviyesi yükselmişken bilirubin seviyesi normal kalır. Karaciğer biyopsisi ile perikolanjit saptanan hastalarda safra yollarının değerlendirilmesi için magnetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP) veya endoskopik retrograd kolanjiopankreatikografi (ERCP) yapılması gerekebilir. Perikolanjitin etkin bir tedavisi yoktur. Primer sklerozan kolanjit intrahepatik ve ekstrahepatik safra yollarının fibrozisle sonuçlanan inflamasyonu olarak değerlendirilir. Ülseratif kolitli hastalarda %2-7 arasında gözlenmektedir (Mistilis, Skyring et al. 1965). Sklerozan kolanjitli hastaların %60-80'nde inflamatuvar bağırsak hastalığı saptanmıştır. Bu nedenle sklerozan kolanjit saptanan hastalarda semptom olmasa dahi kolonoskopik inceleme gereklidir. Ülseratif kolit ve sklerozan kolanjitli

hastalarda sadece ülseratif kolitli olanlara göre malignite riski arttığı için daha sık aralıklarla takip edilmelidir (Chaparro, Trapero-Marugán et al. 2013). Sklerozan kolanjitli hastalarda safra yolları striktürü gelişimi ve tekrarlayan bakteriyel kolanjit gelişme riski artmıştır. Hastalarda genelde kolanjit kliniği gelişene kadar semptom gözlenmezken serum alkalin fosfataz (ALP) ve transaminaz yüksekliği saptanabilir. Safra yollarında gelişen striktürlere endoskopik balon dilatasyonu yapılabilir. Kaşıntı şikayetine resin bağlayıcı safra tuzu olan kolestiramin verilebilir. Sklerozan kolanjitli hastalarda verilen medikal tedavi ve kolektominin yaşam süresine fayda sağlamadığı gösterilmiştir. Transaminaz ve alkalin fosfataz (ALP) yüksekliği nedeniyle verilen ursodeoksikolik asit tedavisinin histolojik progresyonu yavaşlatmadığı saptanmıştır (Tabibian and Lindor 2013). Tedavide karaciğer transplantasyonu başarı ile yapılmaktadır (Tabibian and Lindor 2013). Sklerozan kolanjitli hastalarda uzun dönemde %10-15 oranında kolanjiokarsinom geliştiği gözlenmiştir. Sklerozan kolanjite bağlı benign darlık ve kolanjiokarsinom ayırıcı tanısında ERCP ile fırça biyopsisi alınması yardımcı olur (Trikanathan, Navaneethan et al. 2014).

2.1.10. Tedavi

2.1.10.1. Medikal tedavi

Ülseratif kolit tedavisi hastalığın yaygınlığı ve şiddetine göre değişmektedir. Tedavi amaçları hastalığın remisyona girmesi, remisyonun idamesi, komplikasyonların tedavisi şeklindedir. Remisyon tanımlanırken klinik ve endoskopik aktivite indeksleri kullanılır. En sık kullanılan indeksler Rachmilewitz endoskopik aktivite indeksi ve Mayo skorlama sistemidir (Schroeder, Tremaine et al. 1987, Rachmilewitz 1989). Hastalığın remisyona girmesi için verilen tedavi indüksiyon tedavisi, remisyonu devam ettirmek için verilen tedavi ise idame tedavisi olarak tanımlanır. Medikal tedavide ilk basamakta 5-aminosalisilik asit (5-ASA) ve lokal steroid tedavisi yer almaktadır. İkinci basamak tedavisinde immün modülatörler (azatioprin ve 6-merkaptopürin), sülfosalazin, methotrexate, siklosporin, mikofenolat mofetil ve sistemik steroidler kullanılmaktadır. Üçüncü basamak tedavide ise biyolojik ajan olarak anti-tümör nekrozis faktör inhibitörleri (anti-TNF) yer almaktadır.

Proktit

Hafif-orta düzeyde proktitte ilk tedavi seçeneği topikal 5-aminosalisilik asit (5-ASA) türevleridir. Aminosalisilatlar; siklooksijenazı, B lenfositleri ve sitokinleri inhibe ederek anti-inflamatuar etki gösterirler (Desreumaux and Ghosh 2006). Ülseratif proktit/proktosigmoiditte 5-ASA suppozituar/enema tedavisi hastaların %90'ndan fazlasında hastalığın remisyona girmesini sağlamaktadır (Hanauer 1996). Aynı zamanda hastaların yaklaşık %75'nde remisyonu idame ettirmektedirler. Topikal tedaviler oral tedavilere göre daha hızlı etki etmekte ve tedaviye yanıt hızı daha fazladır (Kornbluth and Sachar 2010). 5-ASA suppozituar, enema ve köpük formunda bulunmaktadır. Enemanın tedavi etkinliği sigmoid kolonun proksimali ve splenik fleksuraya kadar devam etmektedir (Chapman, Brown et al. 1992). Köpük formunda ise sigmoid kolonun orta bölgesine kadar ulaşmaktadır (Farthing, Rutland et al. 1979). Suppozituar form ise ancak rektumun 5-8 cm distal kısmına etki etmektedir. Hafif-orta düzeyde proktit tedavisinde günde 2 kez meselazin suppozituar önerilmektedir (Lamet, Ptak et al. 2005). Proktosigmoidit durumunda ise meselazin lavman günde 2 kez ve meselazin suppozituar günde 2 kez önerilmektedir. Suppozituar tedavinin etkili olması için 2-3 hafta tedaviye devam etmek gereklidir (Ersoy and Hamzaoğlu 2012). Tedavi başladıktan sonra birkaç gün içinde semptomlarda gerileme gözlenmektedir. İyileşme ortalama 6 hafta sürebileceği için önerilen tedaviyi 6-8 hafta kullanmalı daha sonra doz azaltımı yapılmalıdır. Topikal tedaviyi tolere edemeyen, istemeyen veya yan etkiler görülen hastalarda oral 5-ASA verilebilir. Oral 5-ASA tedavisinin proktit/proktosigmoiditli hastalarda topikal tedaviye göre yanıt oranları daha düşüktür (Safdi, DeMicco et al. 1997). Topikal tedavi sonrası yanıt olmayan hastalarda tedaviye topikal steroid, oral 5-ASA eklenebilir.

Distal tip kolit

Ülseratif kolit distal tip tedavisinde 5-ASA preparatlarının oral ve rektal kombinasyonu her iki tedavinin tek başına kullanılmasına kıyasla daha fazla sayıda remisyona ve daha hızlı remisyona ile sonuçlandığı gözlenmiştir (Rahimi, Nikfar et al. 2009). 5-ASA preparatlarının değişik formülasyonları bulunmakta olup meselazinin tüm preparatlarının eşit etkinlikte olduğu gösterilmiştir (Kruis, Brandes et al. 1998, D'Haens, Sandborn et al. 2012). Ancak 2009 yılında yapılan Rahimi R. ve arkadaşlarının yaptığı meta analizde remisyona indüksiyonu için balsalazide daha etkin bulunmuştur (Rahimi, Nikfar et al. 2009). Oral 5-ASA preparatları minimum dozda başlanmalı ve hasta tolere edebildiği düzeyde maksimum doza artırılmalıdır (Lichtenstein, Ramsey et al. 2011). Mevcut tedaviye yanıt alınamayan

hastaların tedavisine oral budesonid 9 mg/gün eklenmelidir (Sandborn, Travis et al. 2012). Klinik semptomlar kötüleşirse, rektal kanama 10-14 gün tedaviye rağmen devam ederse, 40 gün tedaviye rağmen semptomlar azalmamışsa prednizolon tedavisi verilmelidir. Ciddi distal kolitli hastalar hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir. Tedaviye yanıt alınamayan durumlarda 6-merkaptopürin, azatioprin ve anti-TNF tedavileri planlanmalıdır (Rutgeerts, Sandborn et al. 2005).

Pankolit

Hafif düzeyde pankolitli hastalar oral ve rektal 5-ASA preparatları ile tedaviye başlanmalı, tedaviden yanıt alınmazsa sistemik steroid tedaviye eklenmelidir. Ciddi pankolitli hastalar hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir. Ayakta direk batın grafisi çekilmeli, gaita mikroskopisi, gaita kültürü, *Clostridium difficile* antijeni, gaita amip antijeni gönderilmelidir. Steroid tedavisi, kültür sonuçlarını beklenmeden başlanmalıdır. Hastada sistemik toksisite bulguları varlığında veya enfeksiyon saptanmışsa intravenöz antibiyotik tedavisi başlanmalıdır (Chapman, Selby et al. 1986). Hastada kolon perforasyonu gelişebileceği için antikolinergik, NSAID ve opioid analjezik kullanımından kaçınılmalıdır. Tedaviye yanıt alınamayan durumlarda remisyon indüksiyonu için siklofosamid tedavisi başlanabilir. Siklofosamid indüksiyon amaçlı verildikten sonra tedaviye azatioprin veya 6-merkaptopürin ile devam edilebilir. Tüm bu tedavilere yanıt alınamayan hastalarda anti-TNF tedavi ve kolektomi planlanabilir. Yeni tedaviler arasında vedolizumab ($\alpha_4\text{-}\beta_7$ integrin antikoru), tofacitinib (JAK inhibitörü) bulunmaktadır (Sandborn, Su et al. 2017). Probiyotik, prebiyotik, sinbiyotik, kısa zincirli yağ asitleri, balık yağı, nikotin, heparin ve rosiglitazon tedavileri ülseratif kolit hastalarında kullanılmış ve bazı çalışmalarda etkinliği gösterilmiştir (Yazeji 2017). Fekal transplantasyon tedavisi ile ülseratif kolitin remisyona girdiği gösterilmiştir (Seth, Rawal et al. 2016).

2.1.10.2. Cerrahi tedavi

Ülseratif kolit tedavisinde kolektomi kür sağlar. Pankolitli hastaların yaklaşık %20-25'ine medikal tedaviye yanıtızsızlık nedeniyle cerrahi tedavi yapılmaktadır (Ritchie, Powell-Tuck et al. 1978). Acil cerrahi tedavi endikasyonları perforasyon, 48-72 saat medikal tedavi verilip yanıt alınamayan toksik megakolon, medikal tedaviye dirençli fulminan kolit ve ciddi kanama durumudur (Selvasekar, Cima et al. 2007). Elektif cerrahi endikasyonlar ise medikal

tedaviden yanıt alınamaması, displazi gelişimi, karsinom gelişimi ve ilaç yan etkilerinden dolayı medikal tedavi alamayan hastalardır. Ülseratif kolitte kolektomi kür sağlmasına rağmen ankilozan spondilit ve sklerozan kolanjit gibi ekstraintestinal bulguların varlığında bu hastalıkların gerilemesine fayda sağlamadığı gösterilmiştir. Geçmişte ülseratif kolit operasyonu proktokolektomi ve Brooke ileostomi şeklinde yapılmaktaydı. Günümüzde proktokolektomi ileoanal anostomoz yapılmaktadır (Telander, Spencer et al. 1990). Bu operasyonda kolon tamamen çıkarılmakta, rektumun mukoza ve submukoza tabakaları m.üsk.üler tabakadan ayrılarak çıkarılmakta ve m.üsk.üler tabaka ile birlikte internal ve eksternal sfinkterler korunmaktadır (Fazio, Kiran et al. 2013).

2.1.11. Komplikasyon

Toksik megakolon ayakta direkt karın grafisinde transvers kolon çapı 6 cm'den ve çekum çapı 9 cm'den daha büyük saptandığı ve haustraların kaybolduğu akut kolonik dilatasyonla giden ciddi kolit tablosudur. Toksik megakolon tanı kriterleri tablo 2.4.'te gösterilmiştir. Sıklıkla yeni tanı alan, pankolitli hastalarda görülür (Roys, Kaplan et al. 1977). Radyolojik değişikliklerle birlikte sistemik semptomlarda gözlenir (Jalan, Sircus et al. 1969). Fiziki muayenede bağırsak seslerinin azalması veya kaybolması, batında yaygın hassasiyet, perküsyonda hipersonorite saptanabilir. Toksik megakolona yatkınlık yaratan durumlar: hipokalemi, antispazmolitikler, antikolinerjikler, narkotik analjezikler, ciddi atak anında baryumlu grafi ya da kolonoskopi yapılması olarak sayılabilir. Medikal tedavi acil bir şekilde başlanarak kolon perforasyon riski azaltılmalıdır. Öncelikle nazogastrik drenaj yapılmalı, sıvı elektrolit dengesinin sağlanması için intravenöz kristalloid solüsyonları, intravenöz steroid ve peritonit riskinden dolayı ampirik antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır (Hartong, Arvanitakis et al. 1977). Medikal tedavi ile 48-72 saat içinde yanıt alınmaz veya kolonda perforasyon gelişmesi durumunda kolektomi kararı alınmalıdır.

Ülseratif kolitli hastaların yaklaşık %10'nda tekrarlayan inflamasyon ve m.üsk.üler hipertrofiye bağlı benign striktürler gelişebilir (De Dombal, Watts et al. 1966). Striktürler distal kolonda 2-3 cm uzunluğunda olup bağırsak hareketlerinde değişmeye neden olabilen darlıklardır (Gumaste, Sachar et al. 1992). Striktür saptandıktan sonra malignite açısından değerlendirilmelidir. Kolonoskopik mukozal biyopsiler tanıda yetersiz kalabilmekte olup özellikle uzun süren hastalıkta striktürün cerrahi rezeksiyonu yapılması önerilmektedir

(Reiser, Waye et al. 1994). Striktür saptandıktan sonra semptomatik tedavi için dilatasyon yapılması kolon perforasyon riskini artırmaktadır (Makkar and Bo 2013).

Ülseratif kolitli hastalarda kolon kanseri riski hastalık süresi ve yayılımı ile doğru orantılı olarak artmıştır (Lutgens, van Oijen et al. 2013). Pankolit olan hastalarda kolon kanseri riski en fazla saptanmışken proktit ve proktosigmoiditli hastalarda hastalık süresine bakılmaksızın kanser riskinde artış saptanmamıştır (Levin 1992). Semptomlar başladıktan sonra pankolitli hastalarda kolon kanseri riski 8-10 yılda artmaya başlamaktadır (Lennard-Jones 1985, Gyde, Prior et al. 1988). Tanı konulduktan 20 yıl sonra kolon kanseri insidansı %2,5 saptanmışken, 30 yıl sonra bu oran %7,6'ya yükselmiştir (Rutter, Saunders et al. 2006). Sol kolon tutulumlu ülseratif kolitli hastalarda kolon kanseri gelişme riski pankolitli hastalar ile benzer saptanmışken, kolon kanseri riski sol kolon tutulumlu hastalarda 15-20 yılda artmaktadır (Greenstein, Sachar et al. 1979, Nugent, Haggitt et al. 1991). Ülseratif kolitli hastalarda kolon kanseri gelişme riski primer sklerozan kolanjitli hastalarda 4 kat, post inflamatuvar psödopolipli hastalarda 2 kat ve ailede kolon kanser öyküsü olanlarda 2 kat artmıştır (Nuako, Ahlquist et al. 1998, Eaden, Abrams et al. 2000).

Poşit, ileal-poş anal anostomoz (IPAA) operasyonu yapılan hastalarda gözlenen ve poş bölgesinde inflamasyonla karakterize bir durumdur. Poşit gelişmesinde en önemli risk faktörü ülseratif kolit varlığıdır. Diğer risk faktörleri primer sklerozan kolanjit, erkek cinsiyet, NSAID kullanımı, geçirilmiş batın cerrahisi, yüksek serum IgG₄ seviyesi ve p-ANCA pozitifliğidir (Lohmuller, Pemberton et al. 1990, Achkar, Al-Haddad et al. 2005, Wu, Ashburn et al. 2016).

Tablo 2.4. Toksik megakolon tanı kriterleri

1- Kolonda radyolojik görüntülemelerde genişleme saptanması (Transvers kolon çapı >6 cm ve/veya çekum çapı >9 cm saptanması)
2- Aşağıdaki bulgulardan en az üçünün saptanması
Vücut sıcaklığı > 38 °C
Kalp hızı > 120/dk
Lökosit sayısı > 10.500 /microL
Anemi
3- Aşağıdaki bulgulardan en az birinin bulunması
Dehidratasyon
Elektrolit bozukluğu
Hipotansiyon
Şuur bulanıklığı
TANI: 1+2+3

2.2. Oksidatif stres

Serbest radikal, bir atomik orbitalde eşlenmemiş bağımsız elektron içeren herhangi bir moleküler tür olarak tanımlanabilir. Birçok radikal, kararsız durumda ve yüksek derecede reaktiftir; ya bir elektronu kabul edebilir ya da kendi elektronunu diğer moleküllere verebilir; bu nedenle sırasıyla oksidan veya redüktan olarak davranırlar (Renaud 2012).

Serbest radikallerden yüksek derecede reaktif olan hidroksil molekülünün yarı ömrü bir nanosaniye iken düşük dereceli reaktif olan melanin yarı ömrü ise birkaç gündür (Valdez, Lores Arnaiz et al. 2000). Metabolizmanın ve hücre selülumunun yan ürünleri olarak serbest radikallerin oluşmasının da enzim sistemleri (NADPH oksidaz, miyeloperoksidaz) , iyonize radyasyon, sigara, herbisitler, pestisitler, kızartılmış gıdalar gibi faktörlerle geliştiği bilinmektedir (Blake, Allen et al. 1987, Renaud 2012). İnsan vücudunda oluşan oksijen içeren en önemli serbest radikaller arasında hidroksil radikali , süperoksit radikali, hidrojen peroksit, singlet oksijen, hipoklor radikali, nitrik oksit radikali ve peroksinitrit radikali olarak sayılabilir. Bu serbest radikaller DNA, proteinler, karbonhidratlar, lipitler ve hücre zarına zarar verebilen oldukça reaktif türlerdir. Bu oksidanlara karşı, canlı organizmalarda sitoplazmik, mitokondriyel ve ekstrasellüler formları olan glutatyon s-tranferaz (GST), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon redüktaz (GR), süperoksit dismutaz (SOD), ve katalaz (CAT) gibi antioksidan enzim sistemleri ile seruloplazmin, transferrin, indirgenmiş glutatyon (GSH), askorbik asit (vitamin C) ve alfa-tokoferol (vitamin E) gibi antioksidanlar savaşmaktadır (Valko, Leibfritz et al. 2007). Serbest radikallerin neden oldukları oksidatif stresin diyabetes mellitus, iskemi reperfüzyon hasarı, kanser, inflamatuvar eklem hastalıkları, göz hastalıkları ve yaşlanmaya aracılık ettiği bildirilmiştir (Yoshikawa and Naito 2002).

2.2.1. Oksidatif stres kaynakları

Oksidatif stres kaynakları endojen ve ekzojen olarak ikiye ayrılmaktadır.

Endojen kaynaklar

- Mitokondride aerobik solunumda elektron transport sistemi tarafından katalize edilen oksijenler serbest radikalleri yan ürün olarak üretirler.

- İnflamasyonda sitokinlerin salınımı ve bunun sonucunda nötrofiller ve makrofajlar serbest radikalleri üretmeye başlar.

- Serbest radikaller lipit peroksidasyonu, ksantin oksidaz ve mitokondriyel sitokrom oksidazdan oluşabilir.

- Düz kas hücreleri, plateletler ve araşidonik asit metabolizması tarafından üretilebilir.

- Oksidasyon reaksiyonları sırasında ksantin oksidaz (XO) ile nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz gibi enzimlerle endoplazmik retikulumda sitokrom p450 sisteminde meydana gelen elektron kaçaklarından oluşabilir.

- İmmün sistem hücreleri patojenlere yanıt olarak reaktif oksijen radikalleri üretebilir (Buttke and Sandstrom 1994).

Ekzojen kaynaklar

- Ultraviyole ışınlar, X ışınları, gamma ışınları

- Alkol ve sigara kullanımı, egzoz dumanı, orman yangınları

- Asbest, benzen, formaldehit, ve toluen gibi hava kirleticiler,

- Temizlik ürünleri, tutkal, boya, tiner, parfümler ve böcek ilaçları gibi kimyasallar,

- Kloroform ve diğer trihalometanlar gibi su kirletici maddeler eksojen olarak serbest radikal üretimine katkıda bulunabilir (Buttke and Sandstrom 1994).

2.2.2. Mitokondriyal oksidatif fosforilasyon

Elektron transport zincirinin (ETC) redoks durumu, mitokondriyal reaktif oksijen ürünleri üretimindeki ana faktör olarak kabul edilir. Mitokondriyal solunum zinciri üzerinden yapılan elektron transferi, ATP sentezi için kullanılan bir elektrokimyasal gradient oluşturur. Yüksek yağ veya yüksek glikoz durumları gibi bazı metabolik durumlarda, ETC kompleksleri aktivitesini inhibe ederek, mitokondriyal elektrokimyasal gradient yükselir. Bu koşullar altında, ubisemiquinone radikali gibi süperoksit üreten elektron taşıma araçlarının ömrü uzamakta, elektronların tek tek oksijene transferini kolaylaştırmakta ve böylece süperoksit anyonu (O_2^{-2}) oluşumunu arttırmaktadır.

Mitokondri, hüresel reaktif oksijen türlerinin başlıca kaynağıdır. Hücre tarafından tüketilen oksijenin yaklaşık % 0,2 -% 2'sinin, esas olarak süperoksit anyonu (O_2^{-2}) üretimi ile mitokondri tarafından reaktif oksijen radikallerine dönüştürüldüğü bildirilmiştir (Paradies,

Paradies et al. 2014). Mitokondri, oksidatif fosforilasyon süreci boyunca ATP üretmek için hücrenin oksijeninin yaklaşık % 90'ını tüketir. Bununla birlikte, bu süreç reaktif oksijen radikali üretimi ile sonuçlanmaktadır. Mitokondri tarafından üretilen primer oksijen radikali türü süperoksit anyonudur ve daha sonra spontan dismutasyon yoluyla hem mitokondri hem de sitozol içinde bulunan süperoksit dismutaz (SOD) ile hidrojen peroksite (H_2O_2) dönüştürülür. Hidrojen peroksit, glutatyon peroksidaz veya katalaz ile suya dönüştürülür, aksi takdirde, demir gibi divalent katyonların varlığında H_2O_2 , Fenton'un hidroksil radikali üretme reaksiyonuna girebilir.

Ekstra-mitokondriyal reaktif oksijen radikali üretiminde yer alan reaksiyonlar arasında NADPH oksidaz, ksantin oksidaz, D-amino oksidaz, sitokrom P-450, prolin-lizin hidroksilaz ve NO sentaz bulunur. ROS ayrıca peroksizomlar ve mikrozosomlarda ve kupffer hücre aktivasyonunda serbest yağ asidi oksidasyonu ile de üretilebilir. Obezlerde ve NASH'li hastalarda pro-oksidan sitokrom P450 2E1 (CYP2E1) izoform aktivitesi artmıştır (Weltman, Farrell et al. 1998). Bu mikrozomal enzim, ksenobiyotiklerin degradasyonuna katılmasının yanı sıra, reaktif oksijen radikallerinin üretildiği FFA β -oksidasyonunu da teşvik eder (Schattenberg, Wang et al. 2005). Kupffer hücreleri de NADPH-oksidaz sistemi aracılığıyla ROS oluşturabilir (Kono, Rusyn et al. 2000).

Mitokondriyal ROS üretimi nitrik oksit (NO) ile düzenlenebilir (Giulivi, Poderoso et al. 1998). Endojen NO, iki mekanizma ile reaktif oksijen radikallerinin mitokondriyal üretimini düzenleyebilir: düşük seviyelerde NO, oksijen tüketimini sitokrom c oksidaz seviyesinde modüle ederek O_2 ve H_2O_2 üretimini artırabilirken, yüksek seviyelerde NO H_2O_2 'yi inhibe eder (Sarkela, Berthiaume et al. 2000). NO ve diğer reaktif nitrojen radikalleri, iNOS indüksiyonu yoluyla kronik alkol tüketimine yanıt olarak artmıştır (Bailey, Robinson et al. 2006).

Mitokondriyal matriks içerisinde SOD, süperoksit radikalini hidrojen peroksite dönüştürür. Hidrojen peroksit daha fazla glutatyon peroksidaz (Gpx I) ve peroksiredoksin (Prx III) ile metabolize edilebilir veya mitokondriden sitozole yayılabilir.

Mitokondriyal GSH' nin tükenmesi, GSH' nin ROS detoksifikasyonundan sorumlu yollara katıldığı alkolik karaciğer hastalığının gelişiminde rol oynamaktadır (Garcia-Ruiz, Morales et al. 1994).

2.2.3. Tiyol-disülfid dengesi

Cıva'ya bağlandıkları için merkaptanlar olarak da adlandırılan tiyoller, karbon atomuna sülfür (S) ve hidrojen (H) atomunun bağlanması ile oluşan sülfidril (-SH) grubunu içeren organik bileşiklerdir (Misra 1974). Plazma tiyol havuzunu esas olarak albümin tiyoller, protein tiyoller ve az miktarda da düşük molekül ağırlıklı tiyoller (sistein, sisteinil glisin, glutatyon, homosistein, gama glutamil sistein) oluşturur (Turell, Radi et al. 2013).

Reaktif oksijen ürünleri ile ortamda bulunan tiyol grupları oksitlenerek reversible disülfid bağlarına dönüşür. Bu dönüşüm radikal aracılı protein oksidasyonunun en erken belirtisidir. Sonrasında serbest disülfid bağlar hidrojen atomuyla bağlanarak native tiyole tekrar redükte olabilir ve bu şekilde tiyol/disülfid homeostazı sağlanmaktadır (Gilbert 1990).

Dinamik tiyol disülfid homeostazının organizmadaki başlıca fonksiyonları; antioksidan koruma, detoksifikasyon, proteinlerin yapılarının stabilizasyonu, sinyal iletimi, reseptör yapısı, apoptozisin düzenlenmesi, enzimatik aktivitenin regülasyonu, transkripsiyon faktörlerinin düzenlenmesinde ve hücrel sinyal mekanizmalarında kritik rollere sahiptir (Hansen, Roth et al. 2009, Ates, Kaplan et al. 2016). Dahası, dinamik tiyol disülfid homeostazı giderek birçok rahatsızlıkla daha güçlü bir şekilde ilişkilendirilmektedir. Diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, romatoid artrit, kronik böbrek hastalığı, edinilmiş immün yetmezlik (AIDS), parkinson hastalığı, alzheimer hastalığı, friedreich ataksisi (FRDA), multipl skleroz, amiotropik lateral skleroz ve karaciğer bozuklukları gibi çeşitli hastalıkların patogeneğinde anormal tiyol/disülfid denge düzeyleri rol oynamaktadır. Bu nedenle, dinamik tiyol disülfid homeostazının belirlenmesi, çeşitli normal veya anormal biyokimyasal süreçler hakkında değerli bilgiler sağlayabilir (Collier, Small et al. 1990).

Tiyol/disülfid dengesinde, Erel ve Neşelioğlu'nun geliştirdiği otomatik ölçüm yöntemiyle her iki değişken düzeyi, ayrı ayrı ve toplamsal olarak ölçülebilmekte ve hem bireysel hem de bütünsel olarak değerlendirilebilmektedir. Geliştirdikleri bu tahlil kolay, ucuz, pratik, tam otomatik ve aynı zamanda manuel spektrofotometrik bir tahlil olarak kullanılmış ve plazma tiyol/disülfid homeostazını göstermiştir. Bu yeni yöntemle;

-Native Tiyol (-SH)

-Dinamik Disülfid (-S-S-)

-Total Tiyol: Native Tiyol (-SH) + Dinamik Disülfid (-S-S-)

- Disülfid/Native tiyol : Redoks potansiyeli

- Disülfid/Total tiyol : Okside tiyol

- Native tiyol/Total tiyol : Redükte tiyol

-Dinamik Homeostaz : Native Tiyol (-SH) / Dinamik Disülfid (-S-S-) düzeyleri hesaplanabilmektedir (Erel and Neselioglu 2014).

2.2.4. İskemik modifiye albümin

Albümin karaciğerden sentezlenen bir proteindir. Plazma proteinlerinin %60'ını oluşturur. İnsan serum albümini kanda en fazla bulunan proteindir ve serum albümin konsantrasyonu 3,5–5,3 g/dL' dir. 585 aminoasitlik zincirden oluşan insan serum albümini 17 disülfid köprüsü ve serbest sistein aminoasitinden meydana gelmektedir (Sugio, Kashima et al. 1999). Normal şartlarda albüminin N-terminal ucunda bakır, kobalt ve nikel gibi geçiş metalleri için yüksek affiniteli bir bağlama bölgesi (NAsp-Ala-His-Lys) vardır. Kobalt, bakır ve nikel gibi metaller amino terminali tarafından doğrudan bağlanabilmektedir.

Albümin plazma onkotik basıncın ayarlanması yanında kan pH'sının düzenlenmesinde de tampon görevi görür. Aminoasit deposu gibi görev yapar. Karaciğerin protein sentezi aktivitesini destekler. Tiroksin, bilirubin, kortizon, östrojen, serbest yağ asitleri, warfarin ve penisilin gibi bir çok ilacın taşınması kalsiyum, magnezyum, hemin gibi metabolizma için önemli organik veya inorganik bir çok maddenin taşınmasında görev alır (He and Carter 1992). Albümin aynı zamanda dolaşımda toksik maddeler için taşıyıcı bir ajandır.

Bir çok çalışmada primer olarak kobalt, bakır ve nikel gibi metallerin albümine amino terminali ucundan doğrudan bağlanabildiği gösterilmiştir (Sinha, Roy et al. 2004). Albümin molekülünün amino ucu (N terminal); cobalt (Co^{+2}), nikel (Ni^{+2}), bakır (Cu^{+2}) gibi geçişli metal iyonlarının primer bağlanma yeridir (Foster 1977). Serbest radikal hasarı, membran harabiyeti, asidoz ve hipoksi gibi durumlarda albüminin N terminal ucunun metali bağlama kapasitesi azalır (Lippi, Montagnana et al. 2006). Albüminin bu modifiye şekline ise iskemik modifiye albümin (İMA) denir.

Albümin gibi biyolojik moleküllerin metal bağlayan kısımları spesifik fenton reaksiyonları sonucunda bölgesel bir zarara uğrar. Açığa çıkan ve ortamdaki indirgeyici ajanlarla okside olan metal atomları bu zincir reaksiyonun oluşmasını sürekli tetiklerken albümin tarafından bağlanmaya çalışılır ve bağlı albümin de bir taraftan İMA oluşturmaya devam eder (Marx and Chevion 1986). İMA, iskemi geliştiğinde birkaç dakika içinde

yükselmekte, geçici bir iskemi sonrası 6 saat civarında yüksek kalmakta ve 12-24 saat içinde normal değerlerine dönmektedir (Christenson, Duh et al. 2001).

David Bar ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptıkları çalışmada geçici iskemi meydana gelen hastaların kanlarında İMA konsantrasyonunun birkaç dakikada artmaya başladığı, girişimsel olarak tekrar kan akımı sağlandığında yaklaşık 6 saatte bazal değerlerine indiği gösterilmiştir (Bar-Or, Curtis et al. 2001). İMA 'nın akut koroner hadise sırasında henüz nekroz gelişmeden yükseldiği gösterilmiştir (Sinha, Roy et al. 2004). Kardiyak biyokimyasal markerler olan kreatin kinaz-MB (CK-MB), troponin veya miyogloblin hücrel nekroz göstergeleridir fakat reversible miyokardiyal iskemi sırasında yükselme göstermezler. İMA ise iskemide serumda 8-10 dakika içinde tespit edilmektedir. Bu, troponin ve kreatinin kinaz enzimleri gibi diğer belirteçlerden çok daha hızlı bir süredir. İskemik modifiye albüminin akut koroner hadiselerde troponin ve EKG ile birlikte % 95' lik bir tanısal değeri olduğu bir takım çalışmalarda saptanmıştır (Dusek, St'asek et al. 2006). İMA' nın kardiyak iskemi belirteci olarak değerlendirilebileceği ve akut koroner sendromda serumda yükseldiği birçok çalışmada gösterilmiştir (Bhagavan, Lai et al. 2003). İMA, FDA (Food and Drug Administration) tarafından miyokardiyal iskeminin biyobelirteci olarak kabul edilmiştir (Sinha, Roy et al. 2004). Ancak İMA sadece akut koroner sendrom için özgül değildir. Diyabetik hastalarda oksidatif stres ve hiperglisemi nedeniyle oluşan kronik hipoksinin İMA değerlerini yükselttiği görülmüştür. Bu çalışmalardan yola çıkılarak yapılan bir başka çalışmada metabolik sendromlu hastalarda İMA seviyeleri araştırılmış ve sağlıklı gönüllüler ile yapılan kontrolünden daha yüksek olduğu bulunmuştur (Mirhafez, Ebrahimi et al. 2016). İMA son dönem böbrek hastalarında, serebrovasküler hastalıklarda, travmalarda, bazı neoplastik hastalıklarda ve enfeksiyonlarda da yükselmektedir (Gaze, Crompton et al. 2006, Kocan, Citgez et al. 2014).

İMAR, ölçülen İMA' nın serum albümin düzeyine oranlanması ile elde edilen bir değerdir. Kronik karaciğer hastalarında, karaciğer sentez kapasitesinde kayıp meydana gelmesi nedeniyle albümin düzeyinin azalmasına bağlı olarak İMA ölçümü yanında, daha değerli bir veri olabileceği düşünülerek, bazı çalışmalarda İMAR da hesaplanmıştır (Chengliang, Wei et al. 2016, Guntas, Sahin et al. 2017). İMAR düzeyinin dekompanse sirozlu hastalarda mortalite üzerine etkisi olduğu gösterilmiştir (Jalan, Schnurr et al. 2009).

3. MATERYAL ve METOD

3.1. Çalışmanın özellikleri

Çalışma tanımlayıcı, prospektif ve analitik niteliktedir. Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniğine Haziran-Ekim 2018 tarihleri arasında başvuran Ülseratif kolit tanılı 18-90 yaş arası, çalışma kriterlerini karşılayan hastaların çalışmaya dahil edilmesi planlandı. Belirtilen zaman aralığı içerisinde çalışmanın dahil edilme ve dışlanma kriterlerini karşılayan 45 aktif dönem ülseratif kolitli hasta ve 45 remisyon dönemindeki ülseratif kolitli hasta üzerinde çalışma gerçekleştirildi. Kontrol grubuna Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniğine dispeptik yakınmalarla başvuran ancak organik patoloji saptanmayan 50 hasta dahil edildi. Katılımcıların sosyodemografik ve klinik özellikleri hastane kayıtları ve birebir görüşmelerden elde edildi. Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi, İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulundan 01.06.2018 tarihinde ve 2018/1397 karar sayısı ile onay alınmıştır. Ayrıca çalışmaya dahil edilen tüm bireyler çalışma konusunda yüz yüze bilgilendirilmiş ve çalışmaya gönüllü katılımlarını belgeleyen ıslak imzalı, yazılı onam formları alınmıştır.

Çalışmaya katılan tüm bireylerden yaklaşık 5cc kan alındı. Alınan kanlar +4 °C de 4000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildikten sonra ayrılan serum çalışma gününe kadar -80 °C de muhafaza edildi. Sonrasında tiyol-disülfid ve iskemik modifiye albümin parametreleri analiz edildi.

Hastaların rutin laboratuvar (lökosit, hemoglobin, hematokrit, trombosit, açlık kan glikozu, üre, kreatinin, AST, ALT, albümin, CRP ve ESH vb) tetkikleri ile ilişkili veriler hastane bilgi ve otomasyon sistemindeki dosyalarından taranarak elde edilmiştir.

3.2. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 18-90 yaş aralığında olması
- Ülseratif kolit tanılı hastalar

3.3. Çalışmaya dahil edilmeme (dışlanma) kriterleri

- Malignite varlığı

- Ciddi Sistemik Hastalık Öyküsü (Siroz, Böbrek yetmezliği, Kalp yetmezliği)
- Onam vermeyen hastalar
- Gebeler
- 18 yaş altındaki hastalar

3.4. Tiyol-disülfid homeostazis düzeyinin değerlendirilmesi

Total ve native tiyol ölçümü için Erel ve arkadaşlarının “Modifiye Ellman Yöntemi” kullanıldı. Total ve native tiyol ölçümünde kullanılacak ilk reaktifler [(total tiyol ölçümü için reaktif 1 (R1), native tiyol ölçümü için reaktif 1' (R1')] farklı iken, diğer iki reaktif aynıydı. R1, çalışma gününde 378 mg sodyum borohidrat (NaBH₄) son konsantrasyonu 10 mM olacak şekilde, 1000 ml su-metanol solüsyonu (1/1 hacim oranında) içinde çözülerek taze olarak hazırlandı ve kullanıldı. R1', son konsantrasyonu 10 mM olacak şekilde 585 mg sodyum klorür (NaCl), 1000 ml su-metanol solüsyonu (1/1 hacim oranında) içinde çözülerek hazırlandı. Reaktif 2 (R2), hem total tiyol hemde native tiyol ölçümünde kullanıldı. 0.5 ml formaldehit (son konsantrasyonu 6.715 mM) ve 3.8gr EDTA (son konsantrasyonu 10 mM), 1000 ml Tris tamponda, 100 mM ve pH 8.2'de çözülerek hazırlandı. Reaktif3 (R3)'de hem total hem de native tiyol ölçümünde kullanıldı ve çalışma gününde 3.963 gr 5,5'-ditiyobis-2-nitrobenzoik asit (DTNB), 1000ml metanol içinde çözülerek DTNB'nin son konsantrasyonu 10 mM olacak şekilde hazırlanarak taze olarak kullanıldı. Total tiyol ölçümü için 10 µl R1 (serbest tiyol ölçümü için 10µl R1' kullanılır) ile 10 µl numune karıştırıldı. Sonrasında R2 ve R3 52 ilave edilerek ilk absorbans (A1) okuması 415 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak gerçekleştirildi. İkinci absorbans (A2) okuması ise reaksiyonun plato yaptığı 10. dakikada aynı dalga boyunda gerçekleştirildi. A2-A1 absorbans farkı elde edilerek ölçüm tamamlandı. Total ve native tiyol düzeylerinin hesaplanmasında 5-tiyol-2- nitrobenzoik asit (TNB)'in molar ekstinksiyon katsayısı olan 14.100 mol/L-1cm-1 kullanıldı. Disülfid düzeyi, (total tiyol – native tiyol) /2 formülünden hesaplandı. Tüm sonuçlar litrede mikromol (µmol/L) olarak raporlandı. Total tiyol ve native tiyol düzeyleri belirlendikten sonra disülfid düzeyi, disülfid/total tiyol yüzde oranları, native tiyol/total tiyol yüzde oranları, disülfid/native tiyol yüzde oranları hesaplandı.

3.5. İskemik modifiye albümin düzeyinin değerlendirilmesi

İskemik modifiye albümin (İMA) varlığını tespit etmek için Albümin Kobalt Bağlama Testi kullanılmıştır. Bu test, hasta serumuna 50 mL% 0.1 kobalt (II) klorür ($\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) (Sigma-Aldrich Chemie GmbH Riedstrasse 2, Steinheim, Almanya) eklenerek gerçekleştirilmiştir. Santrifüj işleminden sonra, albümin kobalt bağlanmasına izin vermek için 10 dakika inkübasyon yapılmış, 50 mL 1.5 mg / mL ditiyotritol eklenmiştir. Santrifüj işleminden sonra 2 dakikalık inkübasyonun ardından, bağlama kapasitesini azaltmak için 1.0 mL% 0.9'luk bir sodyum klorür çözeltisi ilave edilmiştir. Numunelerin absorbansı bir spektrofotometre kullanılarak 470 nm'de ölçülüp, sonuçlar absorbans birimleri (kyn) olarak ifade edilmiştir (Bar–Or, Lau et al. 2000).

3.6. İstatiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 19.0 (IBM®, Chicago, USA) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma, ortanca şeklinde özetlenmiştir. Çalışmamızın sonuçları SPSS 19.0 programı ile analiz edilmiş olup sürekli değerler alan veriler ortalama (\pm standart sapma), kategorik veriler sıklık ve yüzde olarak (n,%) sunulmuştur. Veriler Kolmogorov-Smirnov testi normal dağılıma uygunluk açısından test edilmiştir. Normal dağılım gösteren bağımsız değişkenler One-way Anova ve student's t-testleriyle, normal dağılım göstermeyen bağımsız değişkenler ise Kruskal Wallis ve Mann Whitney U testleriyle karşılaştırılmıştır. Anlamli farklılık bulunan durumlarda Tukey ve Mann Whitney U testleriyle post-hoc analizler gerçekleştirildi. İşlem öncesi ve sonrası değerler normal dağılım gösterip göstermemeleri göz önüne alınarak Paired samples t-test ile karşılaştırılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki doğrusal ilişkinin derecesi Pearson ve Spearman correlation testi ile belirlenmiş olup ki kare testi kategorik verilerin değerlendirilmesinde planlanmıştır. Duyarlılık ve özgüllük değerlendirilmesinde ROC analizi kullanılmıştır. Çalışmadaki istatistiksel analizlerde p değeri 0.05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmaya 45 aktif dönem ülseratif kolit tanılı hasta, 45 remisyon dönemindeki ülseratif kolit tanılı hasta ve 50 kontrol grubu olmak üzere toplam 140 hasta dahil edildi. Hastaların %55,7'si (n=78) erkek, %44,3'ü (n=62) kadındı. Aktif dönem ülseratif kolitli hastaların 30'u erkek 15'i kadın, remisyon dönemindeki ülseratif kolitli hastaların 26'sı erkek 19'u kadın, kontrol grubunun ise 22'si erkek 28'i kadındı. Hastaların yaşları 18 ile 77 arasındaydı ve yaş ortalaması $43,6 \pm 14$ idi. Ülseratif kolitli hastaların yaş ortalaması $45,2 \pm 15$ idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması $40,6 \pm 10$ idi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ülseratif kolitli hastaların %30'unda (n=27) diyabetes mellitus, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, koroner arter hastalığı gibi ek hastalıklar eşlik ettiği gözlenmiştir. Ülseratif kolite hipertansiyon %10 hastada, koroner arter hastalığı %7,9 hastada, diyabetes mellitus %4,4 hastada, hipotroidi %3,3 hastada, kronik obstrüktif akciğer hastalığı %2,2 hastada, orofasial distoni %1,1 hastada, polinöropati %1,1 hastada ve kardiyak aritmi %1,1 hastada eşlik etmiştir. Ülseratif kolit aktif ve remisyon dönemlerinin ayrımı, Rachmilewitz endoskopik aktivite indeksine göre düzenlenmiş olup aktif ve remisyon dönemindeki hastaların yayılım ve endoskopik aktivitesi indeksleri tablo 4.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Ülseratif kolit hasta özellikleri

	Endoskopik Aktivite İndeksi				Yayılım			
	Remisyon	Hafif	Orta	Şiddetli	Proktit	Rektosigmoidit	Distal	Pankolit
Aktif Kolit	0	5	20	20	2	8	15	20
Remisyonunda Kolit	45	0	0	0	9	9	18	9

Hasta ve kontrol grubu arasında beden kitle indeksi, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein düzeyi, üre düzeyi, kreatinin düzeyi, AST düzeyi ve ALT düzeyinde anlamlı farklılık saptanmadı. Aktif dönemde ülseratif kolitli hastalarda lökosit seviyeleri remisyon ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek gözlemlendi ($p < 0.001$). Kontrol grubundaki hastaların hemoglobin düzeyleri ise aktif ve remisyonunda ülseratif kolitli hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p < 0.001$). Hastaların sosyodemografik verileri ve rutin kan parametreleri tablo 4.2.'de gösterilmiştir.

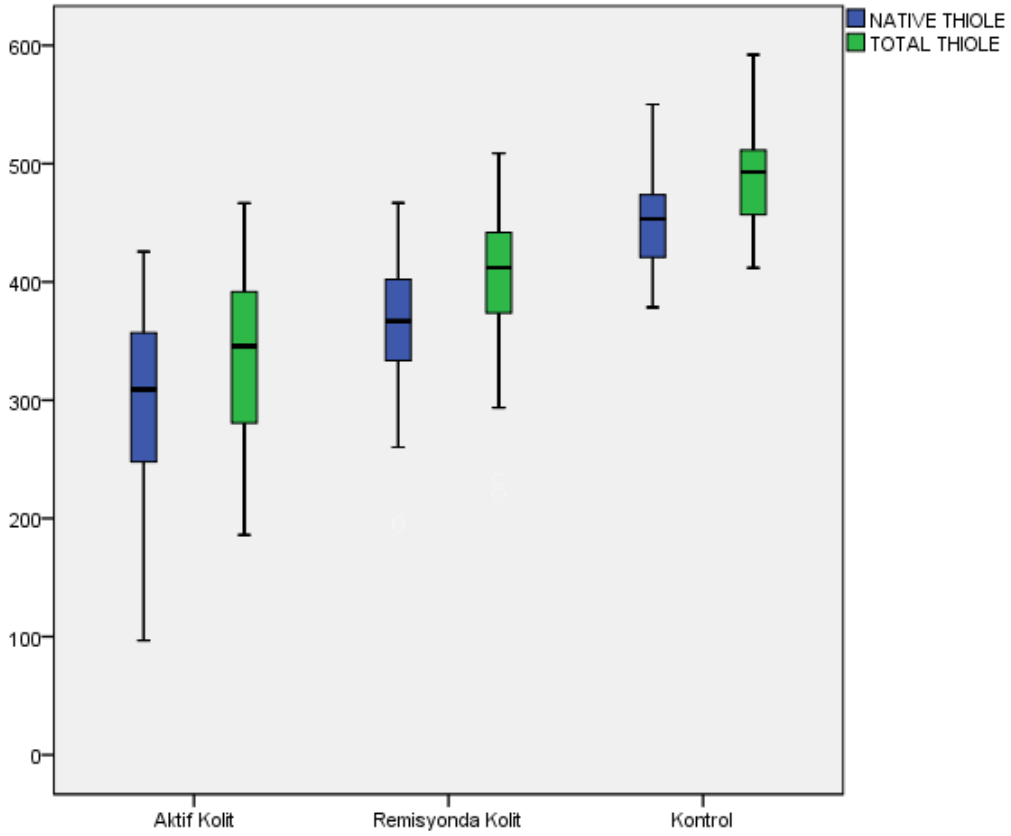
Tablo 4.2. Hastaların sosyodemografik ve rutin laboratuvar verileri

	Aktif Kolit (n=45)	Remisyonunda Kolit (n=45)	Kontrol (n=50)	p
Cinsiyet (E/K)	30/15	26/19	22/28	p=0.081
Yaş (yıl)	43±16	47±14	40±10	p=0.065
Beden kitle indeksi (kg/m ²)	24,50 ± 4,51	25,74 ± 4,98	25,08 ± 4,83	p=0.610
Lökosit (10 ³ /µL)	8,92 ± 2,97a	7,18 ± 2,10b	7,07 ± 1,71b	p<0.001
Hemoglobin (g/dl)	12,15 ± 2,61a	13,11 ± 1,92a	14,22 ± 1,60b	p<0.001
Platelet (10 ³ /µL)	355,13 ± 122,66a	276,13 ± 87,34b	258,32 ± 50,04b	p<0.001
ESH (mm/saat)	26,80 ± 27,72	17,84 ± 14,79	8,06 ± 7,62	p=0.006
CRP (mg/dl)	17,84 ± 26,24	11,01 ± 18,61	3,49 ± 5,82	p=0.022
AST (U/L)	16,04 ± 5,17	20,80 ± 12,42	18,28 ± 4,59	p=0.028
ALT (U/L)	14,73 ± 7,68	19,29 ± 14,83	20,33 ± 10,26	p=0.044
Üre (mg/dl)	22,23 ± 8,79	25,89 ± 9,15	27,49 ± 10,25	p=0.033
Kreatinin (mg/dl)	0,73 ± 0,10	0,76 ± 0,12	0,72 ± 0,12	p=0.287

ESH: Eritrosit Sedimentasyon hızı, **CRP:** C-reaktif protein, **AST:** Aspartat aminotransferaz, **ALT:** Alanin aminotransferaz

Aktif dönem ülseratif kolitli hastaların native tiyol ve total tiyol düzeyleri sırasıyla 297,83 ± 81,88 µmol/L ve 336,69 ± 79,43 µmol/L saptanmışken, remisyonundaki kolitli hastalarda 362,51 ± 60,64 µmol/L ve 402,46 ± 62,13 µmol/L, kontrol grubunda ise 450,50 ± 38,21 µmol/L ve 490,91 ± 38,97 µmol/L saptanmış olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilmiştir (p<0.001). Hastaların native tiyol ve total tiyol düzeyleri şekil 4.1.' de gösterilmiştir. Serum disülfid seviyeleri kıyaslandığında ise gruplar arasında herhangi bir farklılık saptanmamıştır (p=0.813). Hastalara ait native tiyol, total tiyol, disülfid, disülfid/native tiyol, disülfid/total tiyol, native tiyol/total tiyol, albümin, İMA ve İMAR düzeyleri tablo 4.3.' de gösterilmiştir.

Şekil 4.1. Ülseratif kolit ve kontrol grubunun native tiyol ve total tiyol düzeyleri



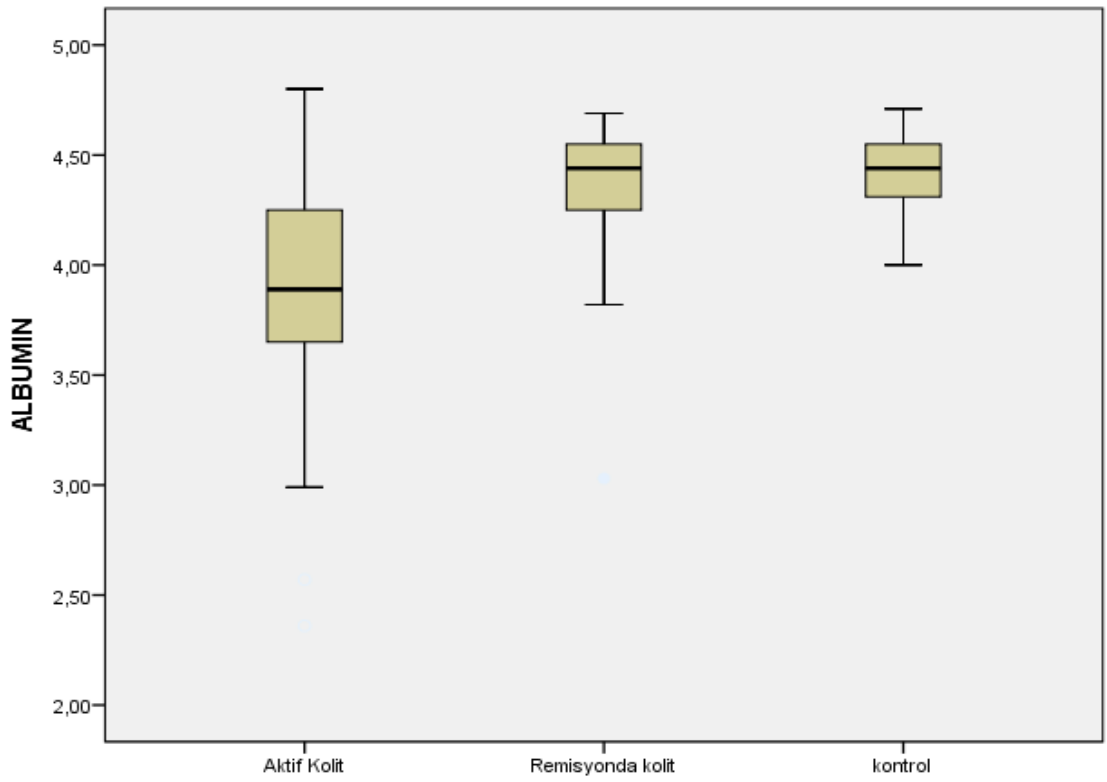
Tablo 4.3. Ülseratif kolit ve kontrol grubunun tiyol/disülfid, albümin ve iskemik modifiye albümin verileri

	Aktif Kolit (n=45)	Remisyonda Kolit (n=45)	Kontrol (n=50)	p
Native tiyol (µmol/L)	297,83 ± 81,88a	362,51 ± 60,64b	450,50 ± 38,21c	p<0.001
Total tiyol (µmol/L)	336,69 ± 79,43a	402,46 ± 62,13b	490,91 ± 38,97c	p<0.001
Disülfid (µmol/L)	19,43 ± 8,56	19,97 ± 4,99	20,21 ± 3,48	p=0.813
Disülfid / Native tiyol (Redoks potansiyeli) %	7,82 ± 8,19a	5,67 ± 1,78a,b	4,51 ± 0,87b	p=0.004
Disülfid / Total tiyol (Okside tiyol oranı) %	6,19 ± 4,16a	5,05 ± 1,38a,b	4,13 ± 0,73b	p=0.001
Native tiyol / Total tiyol (Redükte tiyol oranı) %	87,61 ± 8,32a	89,89 ± 2,76a,b	91,74 ± 1,46b	p=0.001
Albümin (g/dl)	3,87 ± 0,54a	4,35 ± 0,29b	4,42 ± 0,16b	p<0.001
İMA (kyn)	0,87 ± 0,22a	0,66 ± 0,14b	0,57 ± 0,09b	p<0.001
İMAR	0,23 ± 0,10a	0,15 ± 0,05b	0,13 ± 0,02b	p<0.001

İMA: İskemik modifiye albümin İMAR: İskemik modifiye albümin/albümin

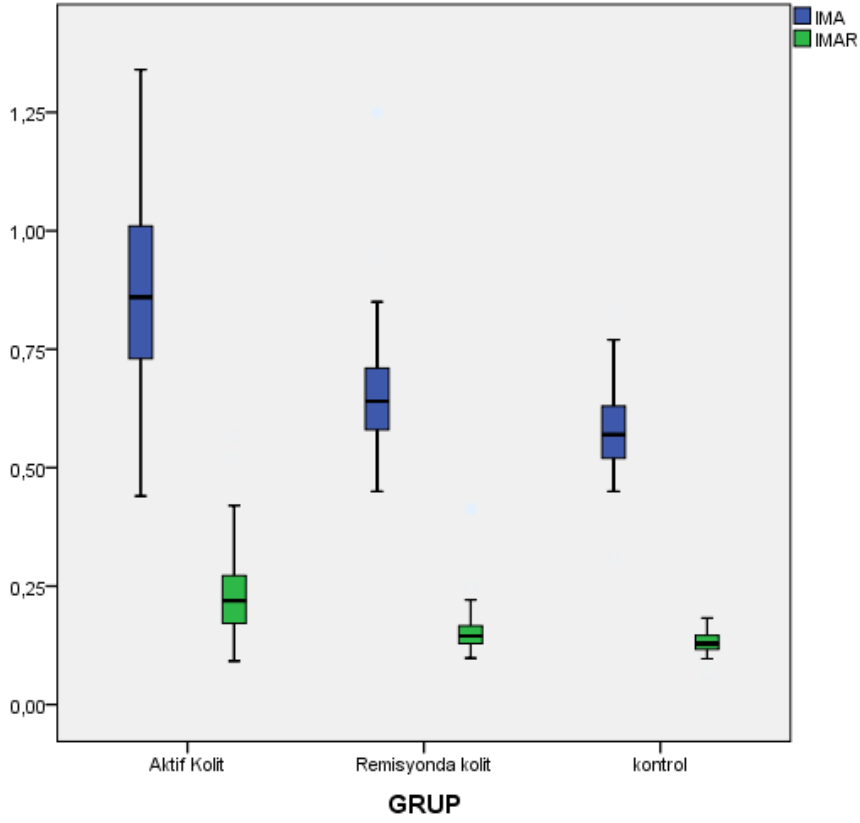
Aktif dönem ülseratif kolitli hastalarda serum albümin seviyesi $3,87 \pm 0,54$ g/dl saptanmışken, remisyonda kolitli hastalarda $4,35 \pm 0,29$ g/dl ve kontrol grubunda ise $4,42 \pm 0,16$ g/dl saptanmıştır. Albümin seviyesi aktif dönem ülseratif kolitli hastalarda daha düşük gözlenmişken, remisyonda kolit ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p < 0.001$). Hastalara ait albümin seviyeleri şekil 4.2.'de gösterilmiştir.

Şekil 4.2. Ülseratif kolit ve kontrol grubunun albümin seviyeleri



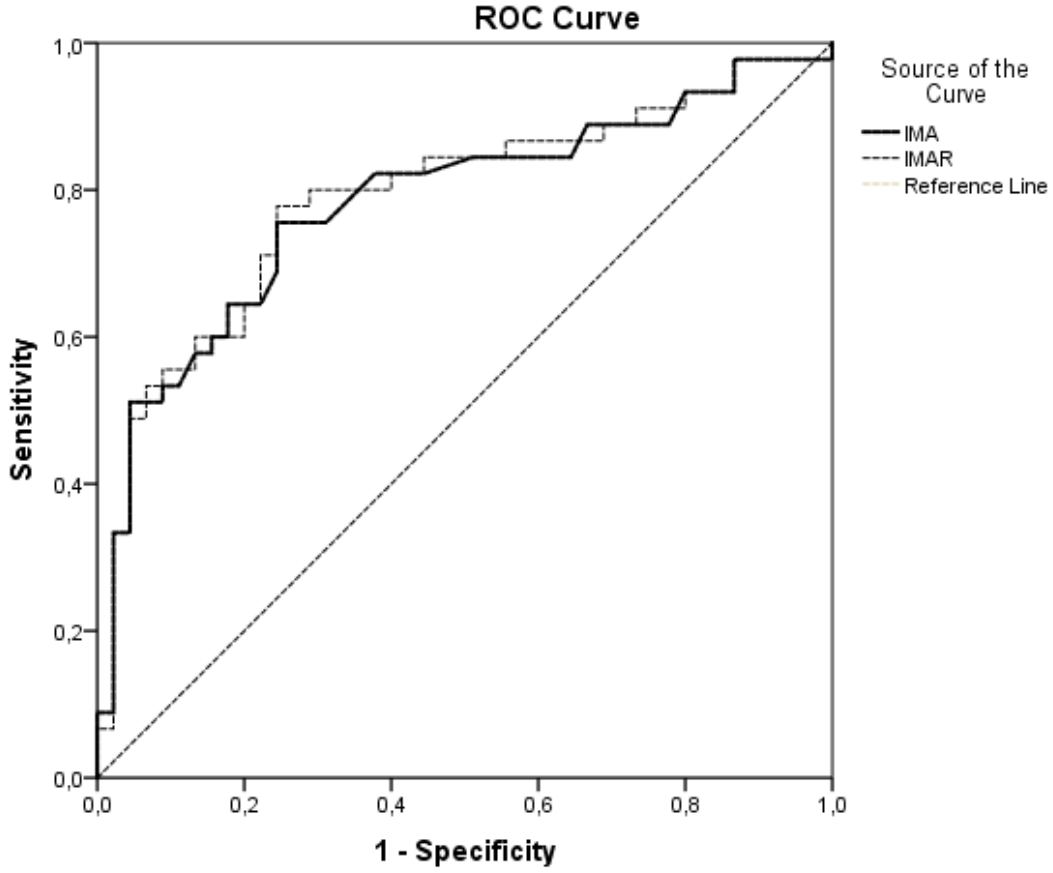
İskemik modifiye albümin seviyeleri kıyaslandığında ise aktif dönem ülseratif kolitli hastalarda $0,87 \pm 0,22$ kyn düzeyleri saptanmışken, remisyonda kolitli hastalarda $0,66 \pm 0,14$ kyn ve kontrol grubunda $0,57 \pm 0,09$ kyn saptanmış olup, iskemik modifiye albümin seviyesi remisyonda kolit ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. İskemik modifiye albümin düzeylerinde aktif dönem ülseratif kolitli hastalar ile remisyon dönemindeki ülseratif kolitli hastalar ve kontrol grubuyla istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.001$). Hastalara ait iskemik modifiye albümin ve İMAR düzeyleri şekil 4.3.' de gösterilmiştir.

Şekil 4.3. Ülseratif kolit ve kontrol grubunun İMA ve İMAR düzeyleri



Aktif ülseratif kolitleri remisyonunda ülseratif kolitlerden ayırmada kan İMA ve İMAR düzeyleri için yapılan ROC analizinde eğri altında kalan alan sırasıyla 0,783(p<0.001, 95% CI; 0,685-0,881), 0,789(p<0.001, 95% CI; 0,692-0,886), İMA için cutt-off değeri 0,675 olarak alındığında duyarlılık %82,2, özgüllük %62,2, pozitif prediktif değeri %68,5, negatif prediktif değeri %77,7 saptanmışken, İMAR için cutt-off değeri 0,161 olarak alındığında duyarlılık %80, özgüllük %71,1, pozitif prediktif değeri %72, negatif prediktif değeri ise %77,5 olarak bulundu. Kan İMA ve İMAR düzeyleri için yapılan ROC analizi şekil 4.4.' de ve tablo 4.4.' de gösterilmiştir.

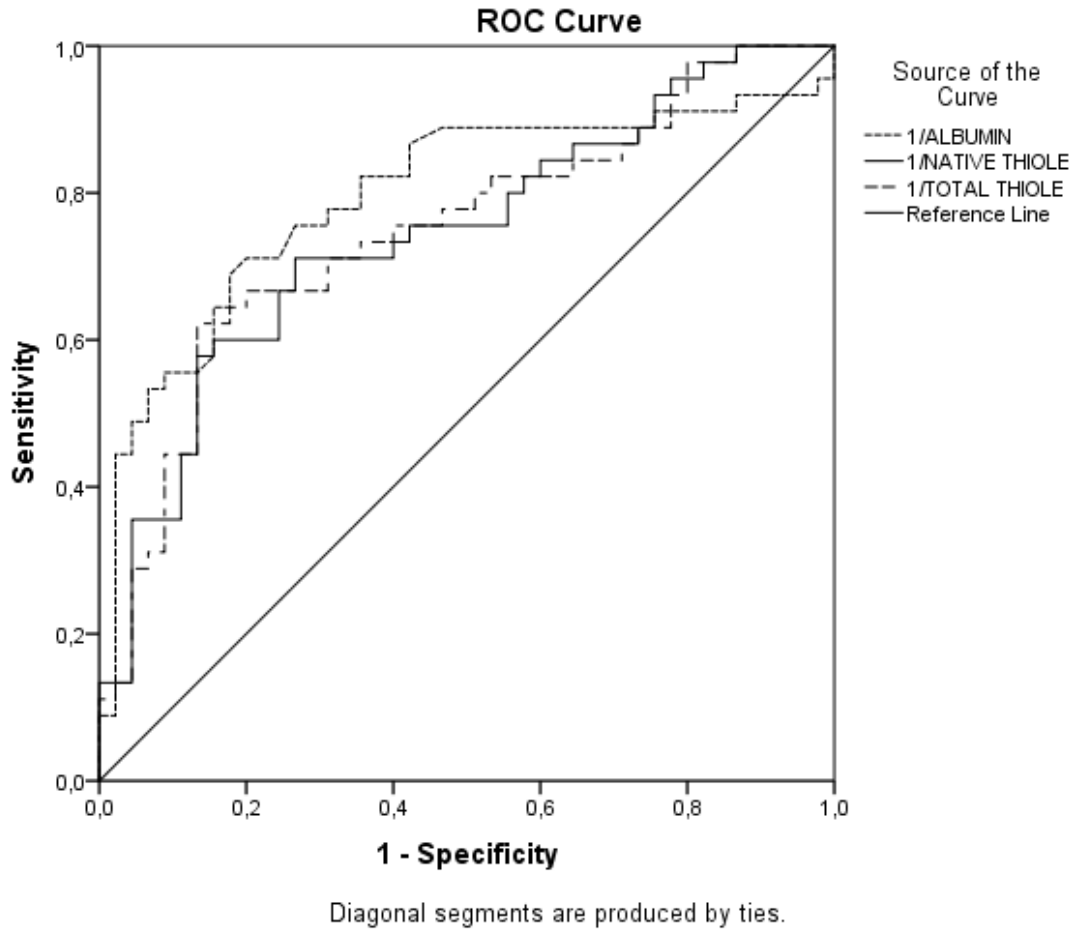
Şekil 4.4. Kan İMA ve İMAR ROC analizi



Diagonal segments are produced by ties.

Aktif kolitleri remisyonda kolitlerde ayırmada kan albümin, native tiyol ve total tiyol düzeyleri için yapılan ROC analizinde eğri altında kalan alan sırasıyla 0,795($p<0.001$, 95% CI; 0,697-0,892), 0,743($p<0.001$, 95% CI; 0,640-0,845), 0,747($p<0.001$, 95% CI; 0,645-0,850), albümin için cutt-off değeri 4,34 olarak alındığında duyarlılık %82,2, özgüllük %64,4, pozitif prediktif değeri %69,8, negatif prediktif değeri %78,3, native tiyol için cutt-off değeri 340,0 olarak alındığında duyarlılık %71,1, özgüllük %73,3, pozitif prediktif değeri %72,7, negatif prediktif değeri %71,7, total tiyol için cutt-off değeri 380,55 olarak alındığında duyarlılık %71,1, özgüllük %68,9, pozitif prediktif değeri %69,5, negatif prediktif değeri ise %70,4 olarak bulundu. Kan albümin, native tiyol ve total tiyol düzeyleri için yapılan ROC analizi şekil 4.5.' de ve tablo 4.4' de gösterilmiştir

Şekil 4.5. Kan albümin, native tiyol ve total tiyol ROC analizi



Tablo 4.4. ROC analizi

	AUC	p	%95 CI	Cut-off	Duyarlılık	Özgüllük	PPD	NPD
İMA	0,783	<0.001	0,685-0,881	0,675	%82,2	%62,2	%68,5	%77,7
İMAR	0,789	<0.001	0,692-0,886	0,161	%80	%71,1	%72	%77,5
Albümin	0,795	<0.001	0,697-0,892	4,34	%82,2	%64,4	%69,8	%78,3
Native tiyol	0,743	<0.001	0,640-0,845	340,0	%71,1	%73,3	%72,7	%71,7
Total tiyol	0,747	<0.001	0,645-0,850	380,55	%71,1	%68,9	%69,5	%70,4

İMA: İskemik modifiye albümin (kyn) **İMAR:** İMA/albümin **Albümin:** g/dl

Native tiyol: $\mu\text{mol/L}$ **Total tiyol:** $\mu\text{mol/L}$ **PPD:** Pozitif prediktif değer **NPD:** Negatif prediktif değer

Yapılan pearson korelasyon analizinde serum albümin seviyesi İMA, lökosit sayısı, trombosit sayısı, sedimentasyon ve CRP seviyesi ile negatif korele iken native tiyol, total tiyol, disülfid ve hemogloblin düzeyleri ile pozitif yönde korele olduğu gözlenmiştir.

Serum native tiyol, total tiyol ve disülfid seviyeleri ile albümin ve hemogloblin pozitif yönde korele saptanmışken lökosit, trombosit, sedimentasyon ve CRP seviyeleri arasında negatif korelasyon gözlenmiştir. Pearson korelasyon analizi tablo 4.5.' de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Pearson korelasyon analizi

	Albümin (g/dl)		İMA (kyn)		Native tiyol ($\mu\text{mol/L}$)		Total tiyol ($\mu\text{mol/L}$)		Disülfid ($\mu\text{mol/L}$)	
	p	P	p	P	p	P	p	P	p	P
Alb		1	<0.001	-0,952	<0.001	0,656	<0.001	0,721	0.001	0,342
Wbc	0.019	-0,247	0.044	0,212	0.004	-0,298	0.003	-0,307	0.682	-0,044
Hgb	0.001	0,352	<0.001	-0,413	0.004	0,300	0.002	0,327	0.179	0,143
Plt	0.001	-0,344	0.004	0,299	0.001	-0,339	0.001	-0,359	0.336	-0,103
ESR	<0.001	-0,364	<0.001	0,438	0.145	-0,155	0.051	-0,206	0.007	-0,282
CRP	0.044	-0,214	0.031	0,229	0.172	-0,146	0.090	-0,181	0.073	-0,191

Alb: Albümin (g/dl), **Wbc:** Lökosit ($10^3/\mu\text{L}$), **Hgb:** Hemogloblin (g/dl), **Plt:** Platelet ($10^3/\mu\text{L}$),

ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat), **CRP:** C-reaktif protein (mg/dl)

p: standart sapma, P: Pearson korelasyon katsayısı

5.TARTIŞMA

Reaktif oksijen radikalleri aerobik hücrelerde fizyolojik şartlarda metabolik reaksiyonların yan ürünleri olarak ortaya çıkan kimyasal aktif maddelerdir. Fizyolojik koşullarda reaktif oksijen radikalleri çeşitli hücre sel sinyal yollarına aracılık etmekte ve hücre içi homeostazda önemli rol oynamaktadır (Droge 2002). Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin üretimi ile antioksidan sistem arasındaki dengenin kaybolmasıyla oluşmaktadır. Yüksek miktarlarda reaktif oksijen radikal varlığı hücre içerisinde DNA ve RNA'nın hasarlanmasına, lipid peroksidasyonuna, proteinlerin yapısındaki aminoasitlerin oksidasyonuna ve çeşitli enzimlerin deaktivasyonuna neden olarak hücre hasarına yol açabilir. Reaktif oksijen ürünlerinin zararlı etkilerine karşı vücudu korumak için antioksidan mekanizmalar devreye girer.

Bu antioksidan mekanizmalardan biri de tiyol-disülfid dengesidir. Hücre içi ve hücre dışı tiyoller serbest formda, redükte glutatyonun yapısında veya proteinlere bağlı halde bulunmaktadır. Oksidatif stres varlığında tiyol oksitlenerek geri dönüşümlü olarak disülfid bağlarını oluşturur. Oluşan disülfid bağları uygun şartlarda tekrar tiyol durumuna redükte olabilir. Plazmadaki tiyol düzeyini büyük oranda serum albumin ve diğer proteinler belirler. Tiyol-disülfid dengesi antioksidan savunma, detoksifikasyon, apoptozis, transkripsiyon ve hücre ileti mekanizmasında önemli role sahiptir. Tiyol/disülfid dengesinin değerlendirilmesi oksidatif stresin hastalıkların patogeneziindeki etkilerinin aydınlatılması ve antioksidan tedavilere yanıtların değerlendirilmesi için kritik öneme sahiptir (Circu and Aw 2010). Anormal tiyol/ disülfid denge düzeylerinin; Diabetes Mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, maligniteler, Romatoid Artrit, Parkinson, Çölyak, İnflamatuar bağırsak hastalıkları, Alzheimer ve Multiple Sklerozis gibi çeşitli hastalıkların patogeneziinde yer aldığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Adams, Kok et al. 2012, Yuksel, Ates et al. 2016, Vural, Gumusyayla et al. 2017, Quatrin, Conte et al. 2018). Bu nedenle, dinamik tiyol disülfid dengesinin belirlenmesi, çeşitli normal veya anormal biyokimyasal süreçler hakkında değerli bilgiler sağlayabilir.

Tiyol disülfid sisteminin antioksidan savunma açısından önemi ve oksidatif stress varlığında tiyollerin azaldığı ve disülfidlerin arttığı uzun zamandır bilinmesine rağmen dinamik tiyol disülfid dengesinin kantitatif olarak ölçülememesi nedeniyle çeşitli hastalıklarda dinamik tiyol disülfid dengesini araştıran çalışmalar yakın zamana kadar yapılamamıştır. Ancak Erel ve Neşelioğlu'nun son zamanlarda geliştirdiği yeni bir yöntem, dinamik tiyol-

disülfid dengesinin otoanalizörlerle, kantitatif olarak çift yönlü ölçülebilmesini mümkün kılmıştır (Erel and Neselioglu 2014).

Çalışmamızda aktif dönem ülseratif kolitli hastalar, remisyon dönemindeki ülseratif kolitli hastalar ve dispeptik şikayetlerle başvuran ancak organik patoloji saptanmayan kontrol grubu arasında dinamik tiyol/disülfid dengesi ve iskemik modifiye albümin düzeylerinin karşılaştırılmasına yer verilmiştir. Aktif dönem ülseratif kolitli hastalarda native tiyol ve total tiyol düzeyleri remisyon ve kontrol grubuna kıyasla düşük gözlenmiştir ($p<0.001$). Remisyonunda ülseratif kolitli hastalarda da native tiyol ve total tiyol düzeyi kontrol grubuna kıyasla daha düşük gözlenmiştir ($p<0.001$). Serum disülfid düzeylerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.813$). Kan disülfid/native tiyol (redoks potansiyeli) ve disülfid/total tiyol (okside tiyol oranı) arasında yapılan karşılaştırmada aktif dönem ülseratif kolitli hastalarda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek oranda saptanmıştır ($p<0.001$). Aktif dönem ülseratif kolitli hastalarda native tiyol/total tiyol (redükte tiyol) oranı kontrol grubuna kıyasla daha düşük saptanmıştır ($p<0.001$). Disülfid/native tiyol (redoks potansiyeli) , disülfid/total tiyol (okside tiyol oranı) ve native tiyol/total tiyol (redükte tiyol) oranları remisyon dönemindeki ülseratif kolit ve kontrol grubu arasında benzer gözlenmiştir.

Kaplan ve arkadaşlarının çölyak hastaları üzerinde yaptığı çalışmada disülfid, disülfid/total tiyol (okside tiyol), disülfid/native tiyol (redoks potansiyeli) oranları kontrol grubuna göre daha yüksek gözlenmiştir. Bu sonuçlar çölyak hastalarında reaktif oksijen radikallerinin yükselmesine bağlı olabileceği belirtilmiştir (Kaplan, Ates et al. 2017).

Neşelioğlu ve arkadaşları tarafından ülseratif kolitli hastalarda yapılan çalışmada tiyol disülfid homeostazının bozulduğu, hastalık aktivasyonu arttıkça tiyol/disülfid dengesinin oksidasyon yönüne doğru kaydığı gösterilmiştir. Ülseratif kolit hastalığının patogenezinde tiyol/disülfid homeostazının bulunabileceği belirtilmiştir (Neselioglu, Keske et al. 2018).

Özyazıcı ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada akut appendisitli hastalarda tiyol/disülfid dengesinde disülfid düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Bu durum tiyollerin okside olmasıyla açıklanmıştır (Ozyazici, Karateke et al. 2016).

İskemik modifiye albümin, normal şartlarda kobalt, bakır ve nikel gibi metalleri bağlama özelliği bulunan albuminin N terminal ucunun, iskemi, hipoksi ve asidoz gibi durumlarda değişikliğe uğrayarak bu metalleri bağlama yeteneğini kaybetmesi sonrasında oluşan formudur . Teorik olarak serum albümin konsantrasyonu daha düşük olduğu zaman, albumin molekülüne daha az kobalt bağlanmakta ve kobalt iyonları ile dithiothreitol

(DTT)'ün arasında daha yoğun bir tepki oluşmaktadır. Sonuçta daha düşük albümin konsantrasyonları, aynı hastalarda oransal olarak daha yüksek İMA düzeylerine sebep olabilmektedir. Koroner arter hastalığı, son dönem böbrek hastalığı, diyabetes mellitus, neoplastik hastalıklarda ve ciddi enfeksiyonlarda arttığı yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (Caliskan, A. 2004, Bhagavan 2003).

Bizim çalışma grubumuzda serum albümin seviyesi aktif dönem ülseratif kolitli hastalarda remisyon ve kontrol grubuna kıyasla daha düşük saptanmıştır ($p<0.001$). İskemik modifiye albümin ve İMAR düzeyleri aktif dönem ülseratif kolitli hastalarda remisyon ve kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptanmıştır ($p<0.001$).

Kaplan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada inflamatuvar bağırsak hastalığı olanlarda iskemik modifiye albümin düzeyleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksek gözlenmiştir. Ülseratif kolit ve crohn hastalığı arasında yapılan kıyaslamada ise ülseratif kolitli hastalarda iskemik modifiye albümin düzeyi crohn hastalarına göre daha yüksek saptanmıştır. Aynı zamanda ülseratif kolitli hastalarda serum CRP seviyeleri crohn hastalarına kıyasla daha yüksek saptanmıştır. Bu durum hasta grubunda ülseratif kolitli hastalarda inflamasyonun daha şiddetli olduğu ve hastalık yayılımının daha fazla olduğu kanısını ortaya koymuştur (Kaplan, Yuksel et al. 2016).

Güntaş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ülseratif kolit ve crohn hastalarında kontrol grubuna kıyasla iskemik modifiye albümin düzeyleri yüksek saptanmıştır. Ancak hastalık aktivitesi ile iskemik modifiye albümin düzeyleri arasında bağlantı saptanmamıştır ($p<0.005$). Bu durum aktif ülseratif kolit ve toplam çalışmaya alınan hasta sayısının kısıtlı olması (24 aktif ülseratif kolitli hasta ve toplam 80 hasta) ile açıklanmıştır (Guntas, Sahin et al. 2017).

Piva ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada obez hastalarda hiperkolesterolemiye bağlı olarak oluşan oksidatif strese bağlı İMA değerlerini yüksek saptamış; BMİ ile İMA değerleri arasında doğru orantı saptamışlardır (Piva, Duarte et al. 2011). Diğer bir çalışmada Valle Gottlieb ve arkadaşları İMA değerlerini metabolik sendromlu hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulmuşlardır (Valle Gottlieb, da Cruz et al. 2010).

Çalışmamızın kısıtlılığı ülseratif kolit hasta grubunun sayısal olarak azlığı olarak değerlendirilebilir. Daha geniş hasta ve kontrol grubu ile daha anlamlı sonuçlar elde edilebilir.

6.SONUÇ

Çalışmamızda ülseratif kolitli hastalarla kontrol grubu arasında oksidatif stres durumunu karşılaştırdık. Aktif dönem ülseratif kolitli hastalarda iskemik modifiye albümin düzeylerinin yüksekliği inflamasyonu ve hastalığın aktivasyonunu açıklamaktadır. İskemik modifiye albümin düzeylerinin yüksekliği oksidatif stresi yansıtmaktadır. Bu konuda daha fazla çalışma yapılarak hastalarda iskemik modifiye albümin düzeyleri ölçülebilir ve meydana gelen oksidatif hasarının şiddetini ölçmede kullanılabilirliği araştırılabilir. Ülseratif kolitli hastalarda iskemik modifiye albümin değerleri takip edilerek tedavinin etkinliğine ve laboratuvar değerlendirmesiyle hastalık aktivasyonuna karar verebiliriz. Bu sonuçlar doğrultusunda klinik açıdan daha kapsamlı çalışmalar yapılması, iskemik modifiye albümin düzeylerinin kullanılabilirliğininin tespit edilmesi yararlı olacaktır.

Native tiyol ve total tiyol seviyelerinin düşüklüğü antioksidan mekanizmanın aktif dönem ülseratif kolitli hastalarda azaldığını, prooksidan-antioksidan dengenin prooksidan lehine bozulduğunu göstermektedir. Native tiyol ve total tiyol düzeyleri, yapılacak klinik çalışmalarla ülseratif kolit tanısında yer alabilecektir. Bu konuda yapılacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7.KAYNAKLAR

- Abboud, H., J. Labreuche, E. Meseguer, P. C. Lavallee, O. Simon, J.-M. Olivot, M. Mazighi, M. Dehoux, J. Benessiano and P. G. Steg (2007). "Ischemia-modified albumin in acute stroke." *Cerebrovascular Diseases* **23**(2-3): 216-220.
- Achkar, J. P., M. Al-Haddad, B. Lashner, F. H. Remzi, A. Brzezinski, B. Shen, F. Khandwala and V. Fazio (2005). "Differentiating risk factors for acute and chronic pouchitis." *Clin Gastroenterol Hepatol* **3**(1): 60-66.
- Adams, G. G., M. S. Kok, S. Imran, S. E. Harding, M. Ilyas and A. S. Tatham (2012). "The interaction of dietary fibres with disulphide bonds (S-S) and a potential strategy to reduce the toxicity of the gluten proteins in coeliac disease." *Biotechnol Genet Eng Rev* **28**: 115-130.
- Andersson, R. E., G. Olaison, C. Tysk and A. Ekblom (2001). "Appendectomy and protection against ulcerative colitis." *New England Journal of Medicine* **344**(11): 808-814.
- Andres, P. G. and L. S. Friedman (1999). "Epidemiology and the natural course of inflammatory bowel disease." *Gastroenterology Clinics of North America* **28**(2): 255-281.
- Ardizzone, S., S. Bollani, G. Manzionna and G. Bianchi Porro (1999). "Inflammatory bowel disease approaching the 3rd millennium: pathogenesis and therapeutic implications?" *European journal of gastroenterology & hepatology* **11**(1): 27-32.
- Ates, I., M. Kaplan, M. Yuksel, D. Mese, M. Alisik, Ö. Erel, N. Yilmaz and S. Guler (2016). "Determination of thiol/disulphide homeostasis in type 1 diabetes mellitus and the factors associated with thiol oxidation." *Endocrine* **51**(1): 47-51.
- Bailey, S. M., G. Robinson, A. Pinner, L. Chamlee, E. Ulasova, M. Pompilius, G. P. Page, D. Chheng, N. Jhala and A. Landar (2006). "S-adenosylmethionine prevents chronic alcohol-induced mitochondrial dysfunction in the rat liver." *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* **291**(5): G857-G867.
- Baiocco, P. J., B. D. Gorman and B. I. Korelitz (1984). "Uveitis occurring after colectomy and ileal-rectal sleeve anastomosis for ulcerative colitis." *Digestive diseases and sciences* **29**(6): 570-572.
- Bar-Or, D., G. Curtis, N. Rao, N. Bampos and E. Lau (2001). "Characterization of the Co(2+) and Ni(2+) binding amino-acid residues of the N-terminus of human albumin. An insight into the mechanism of a new assay for myocardial ischemia." *Eur J Biochem* **268**(1): 42-47.
- Bar-Or, D., E. Lau and J. V. Winkler (2000). "A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia—a preliminary report." *Journal of Emergency Medicine* **19**(4): 311-315.
- Barahona-Garrido, J., J. Camacho-Escobedo, C. I. Garcia-Martinez, H. Tocay, J. Cabiedes and J. K. Yamamoto-Furusho (2009). "Antinuclear antibodies: a marker associated with steroid dependence in patients with ulcerative colitis." *Inflamm Bowel Dis* **15**(7): 1039-1043.
- Bernstein, C. N., J. F. Blanchard, D. S. Houston and A. Wajda (2001). "The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study." *Thrombosis and haemostasis* **86**(03): 430-434.
- Bernstein, C. N., J. F. Blanchard, W. Leslie, A. Wajda and B. N. Yu (2000). "The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study." *Annals of internal medicine* **133**(10): 795-799.
- Bernstein, C. N., F. Shanahan and W. M. Weinstein (1997). "Histological patchiness and sparing of the rectum in ulcerative colitis: refuting the dogma." *Journal of clinical pathology* **50**(4): 354.
- Bhagavan, N. V., E. M. Lai, P. A. Rios, J. Yang, A. M. Ortega-Lopez, H. Shinoda, S. A. Honda, C. N. Rios, C. E. Sugiyama and C. E. Ha (2003). "Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction." *Clin Chem* **49**(4): 581-585.
- Bing, X. (2018). "Decreased Breg/Th17 Ratio Improved the Prognosis of Patients with Ulcerative Colitis." **2018**.
- Blake, D., R. Allen and J. Lunec (1987). "Free radicals in biological systems—a review orientated to inflammatory processes." *British medical bulletin* **43**(2): 371-385.

- Bruining, D. H. and E. V. Loftus (2006). "Evolving diagnostic strategies for inflammatory bowel disease." *Current gastroenterology reports* **8**(6): 478-485.
- Bunn, S. K., W. M. Bisset, M. J. Main, E. S. Gray, S. Olson and B. E. Golden (2001). "Fecal calprotectin: validation as a noninvasive measure of bowel inflammation in childhood inflammatory bowel disease." *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* **33**(1): 14-22.
- Buttke, T. M. and P. A. Sandstrom (1994). "Oxidative stress as a mediator of apoptosis." *Immunology today* **15**(1): 7-10.
- Caliskan, A., C. Yavuz, O. Karahan, S. Demirtas, S. Yazici, O. Guclu and B. Mavitas (2014). "Serum ischaemia-modified albumin level is an irrelevant predictive factor for ischaemic duration in mesenteric ischaemia." *Perfusion* **29**(3): 226-230.
- Card, T., R. Hubbard and R. F. Logan (2003). "Mortality in inflammatory bowel disease: a population-based cohort study." *Gastroenterology* **125**(6): 1583-1590.
- Carter, M. J., A. J. Lobo and S. P. Travis (2004). "Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults." *Gut* **53**(suppl 5): v1-v16.
- Casad, D. E. and J. J. Bocian (1965). "Primary systemic amyloidosis simulating acute idiopathic ulcerative colitis." *The American Journal of Digestive Diseases* **10**(1): 63-74.
- Chande, N., D. K. Driman and R. P. Reynolds (2005). "Collagenous colitis and lymphocytic colitis: patient characteristics and clinical presentation." *Scandinavian journal of gastroenterology* **40**(3): 343-347.
- Chaparro, M., M. Trapero-Marugán, M. Guijarro, C. López, R. Moreno-Otero and J. P. Gisbert (2013). "Dysplasia and colorectal cancer in a patient with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis: a case report and a short review of the literature." *Journal of Crohn's and Colitis* **7**(2): e61-e65.
- Chapman, N. J., M. L. Brown, S. F. Phillips, W. J. Tremaine, K. W. Schroeder, M. K. Dewanjee and A. R. Zinsmeister (1992). "Distribution of mesalamine enemas in patients with active distal ulcerative colitis." *Mayo Clin Proc* **67**(3): 245-248.
- Chapman, R. W., W. S. Selby and D. P. Jewell (1986). "Controlled trial of intravenous metronidazole as an adjunct to corticosteroids in severe ulcerative colitis." *Gut* **27**(10): 1210-1212.
- Chen, C.-Y., W.-L. Tsai, P.-J. Lin and S.-C. Shiesh (2011). "The value of serum ischemia-modified albumin for assessing liver function in patients with chronic liver disease." *Clinical chemistry and laboratory medicine* **49**(11): 1817-1821.
- Chengliang, C., S. Wei and M. Xiuna (2016). "Significance of serum ischemia-modified albumin level in evaluating liver function in patients with liver cirrhosis of various causes." *Linchuang Gandanbing Zazhi* **32**(8): 1534-1537.
- Christenson, R. H., S. H. Duh, W. R. Sanhai, A. H. Wu, V. Holtman, P. Painter, E. Branham, F. S. Apple, M. Murakami and D. L. Morris (2001). "Characteristics of an albumin cobalt binding test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multicenter study." *Clinical Chemistry* **47**(3): 464-470.
- Christophi, C. and E. R. Hughes (1985). "Hepatobiliary disorders in inflammatory bowel disease." *Surg Gynecol Obstet* **160**(2): 187-193.
- Chutkan, R. K., E. Scherl and J. D. Waye (2002). "Colonoscopy in inflammatory bowel disease." *Gastrointest Endosc Clin N Am* **12**(3): 463-483, viii.
- Circu, M. L. and T. Y. Aw (2010). "Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis." *Free Radical Biology and Medicine* **48**(6): 749-762.
- Collier, A., M. Small, R. Wilson, H. Bradley and J. Thomson (1990). "Free radical activity in type 2 diabetes." *Diabetic Medicine* **7**(1): 27-30.
- Collins, P. and J. Rhodes (2006). "Ulcerative colitis: diagnosis and management." *BMJ: British Medical Journal* **333**(7563): 340.
- Collinson, P. and D. Gaze (2008). "Ischaemia-modified albumin: clinical utility and pitfalls in measurement." *Journal of clinical pathology* **61**(9): 1025-1028.
- D'Haens, G., K. Geboes, M. Peeters, F. Baert, N. Ectors and P. Rutgeerts (1997). "Patchy cecal inflammation associated with distal ulcerative colitis: a prospective endoscopic study." *American Journal of Gastroenterology* **92**(8).

- D'Haens, G., W. J. Sandborn, K. Barrett, I. Hodgson and P. Streck (2012). "Once-daily MMX((R)) mesalamine for endoscopic maintenance of remission of ulcerative colitis." *Am J Gastroenterol* **107**(7): 1064-1077.
- De Dombal, F. T., J. M. Watts, G. Watkinson and J. C. Goligher (1966). "Local complications of ulcerative colitis: stricture, pseudopolyposis, and carcinoma of colon and rectum." *Br Med J* **1**(5501): 1442-1447.
- Desreumaux, P. and S. Ghosh (2006). "mode of action and delivery of 5- aminosalicylic acid—new evidence." *Alimentary pharmacology & therapeutics* **24**: 2-9.
- Dolar, M. E. (2009). "Ülseratif Kolit Tanı ve Ayırıcı Tanısı." *Türkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology Special Topics* **2**(1): 22-29.
- Droge, W. (2002). "Free radicals in the physiological control of cell function." *Physiological reviews* **82**(1): 47-95.
- Dusek, J., J. St'asek, M. Tichy, J. Bis, J. Gregor, J. Vojacek, V. Masin, P. Polansky, M. Brtko and D. Cernohorsky (2006). "Prognostic significance of ischemia modified albumin after percutaneous coronary intervention." *Clin Chim Acta* **367**(1-2): 77-80.
- Eaden, J., K. Abrams, A. Ekbom, E. Jackson and J. Mayberry (2000). "Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study." *Aliment Pharmacol Ther* **14**(2): 145-153.
- Erel, O. and S. Neselioglu (2014). "A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis." *Clinical biochemistry* **47**(18): 326-332.
- Ersoy, Ö. and H. Ö. Hamzaoğlu (2012). "Güncel Ülseratif Kolit Tedavisi." *Türkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology Special Topics* **5**(3): 71-83.
- Farmer, R. G., K. A. Easley and G. B. Rankin (1993). "Clinical patterns, natural history, and progression of ulcerative colitis. A long-term follow-up of 1116 patients." *Dig Dis Sci* **38**(6): 1137-1146.
- Farthing, M. J., M. D. Rutland and M. L. Clark (1979). "Retrograde spread of hydrocortisone containing foam given intrarectally in ulcerative colitis." *Br Med J* **2**(6194): 822-824.
- Faubion Jr, W. A., E. V. Loftus Jr, W. S. Harmsen, A. R. Zinsmeister and W. J. Sandborn (2001). "The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study." *Gastroenterology* **121**(2): 255-260.
- Fazio, V. W., R. P. Kiran, F. H. Remzi, J. C. Coffey, H. M. Heneghan, H. T. Kirat, E. Manilich, B. Shen and S. T. Martin (2013). "Ileal pouch anal anastomosis: analysis of outcome and quality of life in 3707 patients." *Annals of surgery* **257**(4): 679-685.
- Fernandez-Herlihy, L. (1959). "The articular manifestations of chronic ulcerative colitis: an analysis of 555 cases." *New England Journal of Medicine* **261**(6): 259-263.
- Filipovic, B. R. and B. F. Filipovic (2014). "Psychiatric comorbidity in the treatment of patients with inflammatory bowel disease." *World J Gastroenterol* **20**(13): 3552-3563.
- Fine, K. D., F. Ogunji, J. George, M. D. Niehaus and R. L. Guerrant (1998). "Utility of a rapid fecal latex agglutination test detecting the neutrophil protein, lactoferrin, for diagnosing inflammatory causes of chronic diarrhea." *The American journal of gastroenterology* **93**(8): 1300.
- Fleshner, P. R., E. A. Vasilias, L. Y. Kam, N. E. Fleshner, J. Gaiennie, M. T. Abreu-Martin and S. R. Targan (2001). "High level perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody (pANCA) in ulcerative colitis patients before colectomy predicts the development of chronic pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis." *Gut* **49**(5): 671-677.
- Foster, J. F. (1977). *Some aspects of the structure and conformational properties of serum albumin. Albumin: Structure, function and uses*, Elsevier: 53-84.
- Friedman, S., J. F. Marion, E. Scherl, P. H. Rubin and D. H. Present (2001). "Intravenous cyclosporine in refractory pyoderma gangrenosum complicating inflammatory bowel disease." *Inflammatory bowel diseases* **7**(1): 1-7.
- Garcia-Ruiz, C., A. Morales, A. Ballesta, J. Rodes, N. Kaplowitz and J. C. Fernández-Checa (1994). "Effect of chronic ethanol feeding on glutathione and functional integrity of mitochondria in periportal and perivenous rat hepatocytes." *The Journal of clinical investigation* **94**(1): 193-201.

- Gaze, D. C., L. Crompton and P. Collinson (2006). "Ischemia-modified albumin concentrations should be interpreted with caution in patients with low serum albumin concentrations." *Med Princ Pract* **15**(4): 322-324.
- Gilbert, H. F. (1990). "Molecular and cellular aspects of thiol–disulfide exchange." *Advances in enzymology and related areas of molecular biology* **63**: 69-172.
- Giulivi, C., J. J. Poderoso and A. Boveris (1998). "Production of nitric oxide by mitochondria." *Journal of Biological Chemistry* **273**(18): 11038-11043.
- Goldstein, N. and M. Dulai (2006). "Contemporary morphologic definition of backwash ileitis in ulcerative colitis and features that distinguish it from Crohn disease." *American journal of clinical pathology* **126**(3): 365-376.
- Greenstein, A. J., D. B. Sachar, H. Smith, A. Pucillo, A. E. Papatestas, I. Kreel, S. A. Geller, H. D. Janowitz and A. H. Aufses, Jr. (1979). "Cancer in universal and left-sided ulcerative colitis: factors determining risk." *Gastroenterology* **77**(2): 290-294.
- Grossman, M. S. and F. W. Nugent (1967). "Urolithiasis as a complication of chronic diarrheal disease." *The American journal of digestive diseases* **12**(5): 491-498.
- Gumaste, V., D. Sachar and A. Greenstein (1992). "Benign and malignant colorectal strictures in ulcerative colitis." *Gut* **33**(7): 938-941.
- Guntas, G., A. Sahin, S. Duran, R. Kahraman, I. Duran, C. Sonmez, T. Calhan and H. M. Sokmen (2017). "Evaluation of Ischemia-Modified Albumin in Patients with Inflammatory Bowel Disease." *Clinical laboratory* **63**(2): 341-347.
- Gyde, S. N., P. Prior, R. N. Allan, A. Stevens, D. P. Jewell, S. C. Truelove, R. Lofberg, O. Brostrom and G. Hellers (1988). "Colorectal cancer in ulcerative colitis: a cohort study of primary referrals from three centres." *Gut* **29**(2): 206-217.
- Halfvarson, J., L. Bodin, C. Tysk, E. Lindberg and G. Jarnerot (2003). "Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: a long-term follow-up of concordance and clinical characteristics." *Gastroenterology* **124**(7): 1767-1773.
- Halme, L., P. Paavola-Sakki, U. Turunen, M. Lappalainen, M. Farkkila and K. Kontula (2006). "Family and twin studies in inflammatory bowel disease." *World J Gastroenterol* **12**(23): 3668-3672.
- Halme, L., U. Turunen, T. Helio, P. Paavola, T. Walle, A. Miettinen, H. Jarvinen, K. Kontula and M. Farkkila (2002). "Familial and sporadic inflammatory bowel disease: comparison of clinical features and serological markers in a genetically homogeneous population." *Scand J Gastroenterol* **37**(6): 692-698.
- Hanauer, S. B. (1996). "Inflammatory bowel disease." *N Engl J Med* **334**(13): 841-848.
- Hanauer, S. B. (2006). "Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities." *Inflammatory bowel diseases* **12**(suppl_1): S3-S9.
- Hansen, R. E., D. Roth and J. R. Winther (2009). "Quantifying the global cellular thiol–disulfide status." *Proceedings of the National Academy of Sciences: pnas*. 0812149106.
- Hartong, W. A., C. Arvanitakis, R. M. Skibba and A. P. Klotz (1977). "Treatment of toxic megacolon a comparative review of 29 patients." *The American journal of digestive diseases* **22**(3): 195-200.
- He, X. M. and D. C. Carter (1992). "Atomic structure and chemistry of human serum albumin." *Nature* **358**(6383): 209.
- Henriksen, M., J. Jahnsen, I. Lygren, N. Stray, J. Sauar, M. H. Vatn and B. Moum (2008). "C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease results from a prospective population-based study." *Gut*.
- Herfarth, H., F. Obermeier, T. Andus, G. Rogler, S. Nikolaus, T. Kuehbacher and S. Schreiber (2002). "Improvement of arthritis and arthralgia after treatment with infliximab (Remicade) in a German prospective, open-label, multicenter trial in refractory Crohn's disease." *The American journal of gastroenterology* **97**(10): 2688.
- Hoentjen, F. and D. T. Rubin (2012). "Infectious proctitis: when to suspect it is not inflammatory bowel disease." *Digestive diseases and sciences* **57**(2): 269-273.
- Iwasa, R., A. Yamada, K. Sono, R. Furukawa, K. Takeuchi and Y. Suzuki (2015). "C-reactive protein level at 2 weeks following initiation of infliximab induction therapy predicts outcomes in patients with ulcerative colitis: a 3 year follow-up study." *BMC gastroenterology* **15**(1): 103.

- Jalan, K. N., W. Sircus, W. I. Card, C. W. Falconer, C. B. Bruce, G. P. Crean, J. P. McManus, W. P. Small and A. N. Smith (1969). "An experience of ulcerative colitis. I. Toxic dilation in 55 cases." *Gastroenterology* **57**(1): 68-82.
- Jalan, R., K. Schnurr, R. P. Mookerjee, S. Sen, L. Cheshire, S. Hodges, V. Muravsky, R. Williams, G. Matthes and N. A. Davies (2009). "Alterations in the functional capacity of albumin in patients with decompensated cirrhosis is associated with increased mortality." *Hepatology* **50**(2): 555-564.
- Jeffery, P., J. Ritchie and A. Parks (1977). "Treatment of haemorrhoids in patients with inflammatory bowel disease." *The Lancet* **309**(8021): 1084-1085.
- Jess, T., E. Loftus, W. S. Harmsen, A. R. Zinsmeister, W. J. Tremaine, L. J. Melton, P. Munkholm and W. J. Sandborn (2006). "Survival and cause specific mortality in patients with inflammatory bowel disease: a long term outcome study in Olmsted County, Minnesota, 1940–2004." *Gut* **55**(9):1248-1254.
- Jostins, L., S. Ripke, R. K. Weersma, R. H. Duerr, D. P. McGovern, K. Y. Hui. "Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease." *Nature* **491**(7422): 119-124.
- Kane, S. V., W. J. Sandborn, P. A. Rufo, A. Zholudev, J. Boone, D. Lysterly, M. Camilleri and S. B. Hanauer (2003). "Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation." *The American journal of gastroenterology* **98**(6): 1309.
- Kaplan, M., I. Ates, M. Yuksel, Y. Ozderin Ozin, M. Alisik, O. Erel and E. Kayacetin (2017). "Thiol/disulphide homeostasis in celiac disease." *World J Gastrointest Pharmacol Ther* **8**(2): 120-126.
- Kaplan, M., M. Yuksel, I. Ates, Z. M. Kilic, H. Kilic, U. B. Kuzu and E. Kayacetin (2016). "Is ischemia modified albumin a disease activity marker for inflammatory bowel diseases?" *J Gastroenterol Hepatol* **31**(6): 1120-1125.
- Kappelman, M. D., S. L. Rifas-Shiman, C. Q. Porter, D. A. Ollendorf, R. S. Sandler, J. A. Galanko and J. A. Finkelstein (2008). "Direct health care costs of Crohn's disease and ulcerative colitis in US children and adults." *Gastroenterology* **135**(6): 1907-1913.
- Karataş, Z., T. Baysal, F. Şap, H. Alp and I. Mehmetoğlu (2014). "Increased ischaemia-modified albumin is associated with inflammation in acute rheumatic fever." *Cardiology in the Young* **24**(3): 430-436.
- Kett, K., T. O. Rognum and P. Brandtzaeg (1987). "Mucosal subclass distribution of immunoglobulin G-producing cells is different in ulcerative colitis and Crohn's disease of the colon." *Gastroenterology* **93**(5): 919-924.
- Kiliç, Z., B. Tunç, S. Ayaz, L. Filik, S. Aktaş, E. Parlak and A. Ulker (2004). "Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies in inflammatory bowel diseases." *Turk J Gastroenterol* **15**(4): 238-242.
- Kishore, J., U. Ghoshal, U. C. Ghoshal, N. Krishnani, S. Kumar, M. Singh and A. Ayyagari (2004). "Infection with cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease: prevalence, clinical significance and outcome." *Journal of medical microbiology* **53**(11): 1155-1160.
- Knights, D., K. G. Lassen and R. J. Xavier (2013). "Advances in inflammatory bowel disease pathogenesis: linking host genetics and the microbiome." *Gut* **62**(10): 1505-1510.
- Kocan, H., S. Citgez, U. Yucetas, E. Yucetas, M. Yazici, A. S. Amasyali, E. Unluer and A. I. Tasci (2014). "Can ischemia-modified albumin be used as an objective biomarker for renal ischemic damage? An experimental study with Wistar albino rats." *Transplant Proc* **46**(10): 3326-3329.
- Konduk, B. T. and S. Hülügü (2005). "İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Tanı." *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences* **1**(34): 16-53.
- Kono, H., I. Rusyn, M. Yin, E. Gäbele, S. Yamashina, A. Dikalova, M. B. Kadiiska, H. D. Connor, R. P. Mason and B. H. Segal (2000). "NADPH oxidase-derived free radicals are key oxidants in alcohol-induced liver disease." *The Journal of clinical investigation* **106**(7): 867-872.
- Kornbluth, A. and D. B. Sachar (2010). "Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee." *Am J Gastroenterol* **105**(3): 501-523; quiz 524.

- Kruis, W., J. W. Brandes, S. Schreiber, D. Theuer, B. Krakamp, E. Schutz, P. Otto, H. Lorenz-Mayer, K. Ewe and G. Judmaier (1998). "Olsalazine versus mesalazine in the treatment of mild to moderate ulcerative colitis." *Aliment Pharmacol Ther* **12**(8): 707-715.
- Lam, A., I. T. Borda, M. J. Inwood and S. Thomson (1975). "Coagulation studies in ulcerative colitis and Crohn's disease." *Gastroenterology* **68**(2): 245-251.
- Lamet, M., T. Ptak, C. Dallaire, U. Shah, M. Grace, J. Spenard and D. de Montigny (2005). "Efficacy and safety of mesalamine 1 g HS versus 500 mg BID suppositories in mild to moderate ulcerative proctitis: a multicenter randomized study." *Inflamm Bowel Dis* **11**(7): 625-630.
- Langholz, E., P. Munkholm, M. Davidsen and V. Binder (1994). "Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years." *Gastroenterology* **107**(1): 3-11.
- Langholz, E., P. Munkholm, M. Davidsen, O. H. Nielsen and V. Binder (1996). "Changes in Extent of Ulcerative Colitis A Study on the Course and Prognostic Factors." *Scandinavian Journal of Gastroenterology* **31**(3): 260-266.
- Langhorst, J., S. Elsenbruch, T. Mueller, A. Rueffer, G. Spahn, A. Michalsen and G. J. Dobos (2005). "Comparison of 4 neutrophil-derived proteins in feces as indicators of disease activity in ulcerative colitis." *Inflammatory bowel diseases* **11**(12): 1085-1091.
- Lauenstein, T. C., W. Ajaj and C. A. Kuehle (2005). "Virtual colonoscopy by MRI: state-of-the-art and future directions." *Gastrointestinal Endoscopy Clinics* **15**(4): 797-811.
- Lennard-Jones, J. (1989). "Classification of inflammatory bowel disease." *Scandinavian Journal of Gastroenterology* **24**(sup170): 2-6.
- Lennard-Jones, J. E. (1985). "Cancer risk in ulcerative colitis: surveillance or surgery." *Br J Surg* **72** **Suppl**: S84-86.
- Levin, B. (1992). "Inflammatory bowel disease and colon cancer." *Cancer* **70**(5 Suppl): 1313-1316.
- Lewis, J. D. (2011). "The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease." *Gastroenterology* **140**(6): 1817-1826.e1812.
- Lichtenstein, G. R., D. Ramsey and D. T. Rubin (2011). "Randomised clinical trial: delayed-release oral mesalazine 4.8 g/day vs. 2.4 g/day in endoscopic mucosal healing--ASCEND I and II combined analysis." *Aliment Pharmacol Ther* **33**(6): 672-678.
- Lindberg, E., C. Tysk, K. Andersson and G. Järnerot (1988). "Smoking and inflammatory bowel disease. A case control study." *Gut* **29**(3): 352-357.
- Lippi, G., M. Montagnana and G. C. Guidi (2006). "Albumin cobalt binding and ischemia modified albumin generation: an endogenous response to ischemia?" *International journal of cardiology* **108**(3): 410-411.
- Loftus Jr, E. V. (2004). "Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences." *Gastroenterology* **126**(6): 1504-1517.
- Lohmuller, J. L., J. H. Pemberton, R. R. Dozois, D. Ilstrup and J. van Heerden (1990). "Pouchitis and extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease after ileal pouch-anal anastomosis." *Ann Surg* **211**(5): 622-627; discussion 627-629.
- Lutgens, M. W., M. G. van Oijen, G. J. van der Heijden, F. P. Vleggaar, P. D. Siersema and B. Oldenburg (2013). "Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies." *Inflamm Bowel Dis* **19**(4): 789-799.
- Makkar, R. and S. Bo (2013). "Colonoscopic perforation in inflammatory bowel disease." *Gastroenterology & hepatology* **9**(9): 573.
- Maklansky, D. (1995). "Ulcerative colitis. Radiologic features." *Bockus gastroenterology*: 1342-1349.
- Marx, G. and M. Chevion (1986). "Site-specific modification of albumin by free radicals. Reaction with copper (II) and ascorbate." *Biochemical Journal* **236**(2): 397-400.
- Micic, D., A. Hirsch, N. Setia and D. T. Rubin (2018). "Enteric infections complicating ulcerative colitis." *Intest Res* **16**(3): 489-493.
- Miller, M. (1984). "Ankylosing spondylitis, Reiter's syndrome, psoriatic arthritis, and arthritis of inflammatory bowel disease." *Primary care* **11**(2): 271-282.
- Mirhafez, S., M. Ebrahimi, M. S. Karimian, A. Avan, M. Tayefi, A. Heidari-Bakavoli, M. Parizadeh, M. Moohebati, M. Azarpazhooh and H. Esmaily (2016). "Serum high-sensitivity C-reactive protein as a biomarker in patients with metabolic syndrome: evidence-based study with 7284 subjects." *European journal of clinical nutrition* **70**(11): 1298.

- Misra, H. P. (1974). "Generation of superoxide free radical during the autoxidation of thiols." *Journal of Biological Chemistry* **249**(7): 2151-2155.
- Mistilis, S. P., A. P. Skyring and S. M. Goulston (1965). "Pericholangitis and ulcerative colitis: II. clinical aspects." *Annals of Internal Medicine* **63**(1): 17-26.
- Moum, B., A. Ekbom, M. H. Vatn and K. Elgjo (1999). "Change in the extent of colonoscopic and histological involvement in ulcerative colitis over time." *American Journal Of Gastroenterology* **94**: 1564.
- Moum, B., M. Vatn, A. Ekbom, E. Aadland, O. Fausa, I. Lygren, J. Sauar, T. Schulz and N. Stray (1996). "Incidence of Ulcerative Colitis and Indeterminate Colitis in Four Counties of Southeastern Norway, 1990-93 A Prospective Population-Based Study." *Scandinavian journal of gastroenterology* **31**(4): 362-366.
- Neselioglu, S., P. B. Keske, A. A. Senat, O. T. Yurekli, S. Erdogan, M. Alisik, M. S. Ergin, H. Koseoglu, O. Ersoy and O. Erel (2018). "The relationship between severity of ulcerative colitis and thiol- disulphide homeostasis." *Bratisl Lek Listy* **119**(8): 498-502.
- Nuako, K. W., D. A. Ahlquist, D. W. Mahoney, D. J. Schaid, D. M. Siems and N. M. Lindor (1998). "Familial predisposition for colorectal cancer in chronic ulcerative colitis: a case-control study." *Gastroenterology* **115**(5): 1079-1083.
- Nugent, F. W., R. C. Haggitt and P. A. Gilpin (1991). "Cancer surveillance in ulcerative colitis." *Gastroenterology* **100**(5 Pt 1): 1241-1248.
- Orchard, T. (2003). "Extraintestinal complications of inflammatory bowel disease." *Curr Gastroenterol Rep* **5**(6): 512-517.
- Orholm, M., P. Munkholm, E. Langholz, O. H. Nielsen, T. I. Sorensen and V. Binder (1991). "Familial occurrence of inflammatory bowel disease." *N Engl J Med* **324**(2): 84-88.
- Ozyazici, S., F. Karateke, U. Turan, A. Kuvvetli, H. Kilavuz, B. Karakaya, P. Ozaltun, M. Alisik and O. Erel (2016). "A Novel Oxidative Stress Mediator in Acute Appendicitis: Thiol/Disulphide Homeostasis." *Mediators Inflamm* **2016**: 6761050.
- Paradies, G., V. Paradies, F. M. Ruggiero and G. Petrosillo (2014). "Oxidative stress, cardiolipin and mitochondrial dysfunction in nonalcoholic fatty liver disease." *World journal of gastroenterology: WJG* **20**(39): 14205.
- Patil, S. M., M. Banker, R. K. Padalkar, A. P. Pathak, S. S. Bhagat, R. A. Ghone and A. S. Phatake (2013). "The clinical assessment of ischaemia modified albumin and troponin I in the early diagnosis of the acute coronary syndrome." *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR* **7**(5): 804.
- Pera, A., P. Bellando, D. Caldera, V. Ponti, M. Astegiano, C. Barletti, E. David, A. Arrigoni, G. Rocca and G. Verme (1987). "Colonoscopy in inflammatory bowel disease: diagnostic accuracy and proposal of an endoscopic score." *Gastroenterology* **92**(1): 181-185.
- Perry, H. O. (1969). "Pyoderma gangrenosum." *South Med J* **62**(8): 899-908.
- Piva, S. J., M. M. Duarte, I. B. Da Cruz, A. C. Coelho, A. P. Moreira, R. Tonello, S. C. Garcia and R. N. Moresco (2011). "Ischemia-modified albumin as an oxidative stress biomarker in obesity." *Clin Biochem* **44**(4): 345-347.
- Piechota-Polanczyk, A. and J. Fichna (2014). "The role of oxidative stress in pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases." *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology* **387**(7): 605-620.
- Podolsky, D. K. (2002). "Inflammatory bowel disease." *N Engl J Med* **347**(6): 417-429.
- Prideaux, L., P. De Cruz, S. C. Ng and M. A. Kamm (2012). "Serological antibodies in inflammatory bowel disease: a systematic review." *Inflamm Bowel Dis* **18**(7): 1340-1355.
- Quatrin, A., L. Conte, D. T. da Silva, C. G. Figueiredo, S. Somacal, M. Roehrs, C. F. Teixeira, F. Barbisan, P. R. Augusti, M. R. Marostica Junior, I. B. M. da Cruz and T. Emanuelli (2018). "The Hepatoprotective Effect of Jaboticaba Peel Powder in a Rat Model of Type 2 Diabetes Mellitus Involves the Modulation of Thiol/Disulfide Redox State through the Upregulation of "Glutathione Synthesis." *J Nutr Metab* **2018**: 9794629.
- Rachmilewitz, D. o. (1989). "Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial." *Bmj* **298**(6666): 82-86.

- Rahimi, R., S. Nikfar, A. Rezaie and M. Abdollahi (2009). "Comparison of mesalazine and balsalazide in induction and maintenance of remission in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis." *Dig Dis Sci* **54**(4): 712-721.
- Rao, S., C. Holdsworth and N. Read (1988). "Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis." *Gut* **29**(3): 342-345.
- Rao, S. S. C., N. Read, C. Brown, C. Bruce and C. Holdsworth (1987). "Studies on the mechanism of bowel disturbance in ulcerative colitis." *Gastroenterology* **93**(5): 934-940.
- Reich, K., C. Vente and C. Neumann (1998). "Topical tacrolimus for pyoderma gangrenosum." *Br J Dermatol* **139**(4): 755-757.
- Reiser, J. R., J. D. Wayne, H. D. Janowitz and N. Harpaz (1994). "Adenocarcinoma in strictures of ulcerative colitis without antecedent dysplasia by colonoscopy." *American Journal of Gastroenterology* **89**(1).
- Renaud, P. (2012). "Organic Free Radicals." *CHIMIA International Journal for Chemistry* **66**(6): 361-361.
- Ritchie, J., T. Powell-Tuck and J. Lennard-Jones (1978). "Clinical outcome of the first ten years of ulcerative colitis and proctitis." *The Lancet* **311**(8074): 1140-1143.
- Rocchi, A., E. I. Benchimol, C. N. Bernstein, A. Bitton, B. Feagan, R. Panaccione, K. W. Glasgow, A. Fernandes and S. Ghosh (2012). "Inflammatory bowel disease: a Canadian burden of illness review." *Can J Gastroenterol* **26**(11): 811-817.
- Roys, G., M. S. Kaplan and G. L. Juler (1977). "Surgical management of toxic megacolon." *American Journal of Gastroenterology* **68**(2).
- Rutgeerts, P., W. J. Sandborn, B. G. Feagan, W. Reinisch, A. Olson, J. Johanns, S. Travers, D. Rachmilewitz, S. B. Hanauer, G. R. Lichtenstein, W. J. S. de Villiers, D. Present, B. E. Sands and J. F. Colombel (2005). "Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis." *New England Journal of Medicine* **353**(23): 2462-2476.
- Rutter, M. D., B. P. Saunders, K. H. Wilkinson, S. Rumbles, G. Schofield, M. A. Kamm, C. B. Williams, A.B. Price, I. C. Talbot and A. Forbes (2006). "Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis." *Gastroenterology* **130**(4): 1030- 1038.
- Safdi, M., M. DeMicco, C. Sninsky, P. Banks, L. Wruble, J. Deren, G. Koval, T. Nichols, S. Targan, C. Fleishman and B. Wiita (1997). "A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis." *Am J Gastroenterol* **92**(10): 1867-1871.
- Sajadinejad, M. S., K. Asgari, H. Molavi, M. Kalantari and P. Adibi (2012). "Psychological Issues in Inflammatory Bowel Disease: An Overview." *Gastroenterol Res Pract* **2012**.
- Sandborn, W. J., W. F. Stenson, J. Brynskov, R. G. Lorenz, G. M. Steidle, J. L. Robbins, J. D. Kent and B. J. Bloom (2006). "Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study." *Clinical Gastroenterology and Hepatology* **4**(2): 203-211.
- Sandborn, W. J., C. Su and J. Panes (2017). "Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis." *N Engl J Med* **377**(5): 496-497.
- Sandborn, W. J., S. Travis, L. Moro, R. Jones, T. Gaultier, R. Bagin, M. Huang, P. Yeung and E. D. Ballard, 2nd (2012). "Once-daily budesonide MMX(R) extended-release tablets induce remission in patients with mild to moderate ulcerative colitis: results from the CORE I study." *Gastroenterology* **143**(5): 1218-1226.e1212.
- Sarkela, T. M., J. Berthiaume, S. Elfering, A. A. Gybina and C. Giulivi (2000). "The modulation of oxygen radicals production by nitric oxide in mitochondria." *Journal of Biological Chemistry*.
- Sartor, R. B. (2004). "Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: antibiotics, probiotics, and prebiotics." *Gastroenterology* **126**(6): 1620-1633.
- Sartor, R. B. (2006). "Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis." *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* **3**(7): 390.
- Schattenberg, J. M., Y. Wang, R. Singh, R. M. Rigoli and M. J. Czaja (2005). "Hepatocyte CYP2E1 overexpression and steatohepatitis lead to impaired hepatic insulin signaling." *Journal of Biological Chemistry* **280**(11): 9887-9894.

- Schroeder, K. W., W. J. Tremaine and D. M. Ilstrup (1987). "Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study." *N Engl J Med* **317**(26): 1625-1629.
- Schumacher, G., B. Sandstedt and B. Kollberg (1994). "A prospective study of first attacks of inflammatory bowel disease and infectious colitis: Clinical findings and early diagnosis." *Scandinavian journal of gastroenterology* **29**(3): 265-274.
- Scott, E. M., I. Gaywood and B. B. Scott (2000). "Guidelines for osteoporosis in coeliac disease and inflammatory bowel disease." *Gut* **46**(suppl 1): I1-I8.
- Selvasekar, C. R., R. R. Cima, D. W. Larson, E. J. Dozois, J. R. Harrington, W. S. Harmsen, E. V. Loftus Jr, W. J. Sandborn, B. G. Wolff and J. H. Pemberton (2007). "Effect of infliximab on short-term complications in patients undergoing operation for chronic ulcerative colitis." *Journal of the American College of Surgeons* **204**(5): 956-962.
- Seth, A. K., P. Rawal, R. Bagga and P. Jain (2016). "Successful colonoscopic fecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: First report from India." *Indian J Gastroenterol* **35**(5): 393-395.
- Shivananda, S., J. Lennard-Jones, R. Logan, N. Fear, A. Price, L. Carpenter and M. van Blankenstein (1996). "Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD)." *Gut* **39**(5): 690-697.
- Siddiki, H. A., J. L. Fidler, J. G. Fletcher, S. S. Burton, J. E. Huprich, D. M. Hough, C. D. Johnson, D. H. Bruining, E. V. Loftus, Jr., W. J. Sandborn, D. S. Pardi and J. N. Mandrekar (2009). "Prospective comparison of state-of-the-art MR enterography and CT enterography in small-bowel Crohn's disease." *AJR Am J Roentgenol* **193**(1): 113-121.
- Sinha, M., D. Roy, D. Gaze, P. Collinson and J. Kaski (2004). "Role of "Ischemia modified albumin", a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes." *Heart* **90**(6): 644-644.
- Snook, J. A., H. J. de Silva and D. P. Jewell (1989). "The association of autoimmune disorders with inflammatory bowel disease." *Q J Med* **72**(269): 835-840.
- Stallmach, A. and O. Carstens (2002). "Role of infections in the manifestation or reactivation of inflammatory bowel diseases." *Inflammatory bowel diseases* **8**(3): 213-218.
- Sugio, S., A. Kashima, S. Mochizuki, M. Noda and K. Kobayashi (1999). "Crystal structure of human serum albumin at 2.5 Å resolution." *Protein engineering* **12**(6): 439-446.
- Suhler, E. B., J. R. Smith, M. S. Wertheim, A. K. Lauer, D. E. Kurz, T. D. Pickard and J. T. Rosenbaum (2005). "A prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis: preliminary safety and efficacy outcomes." *Archives of Ophthalmology* **123**(7): 903-912.
- Tabibian, J. H. and K. D. Lindor (2013). "Primary sclerosing cholangitis: a review and update on therapeutic developments." *Expert review of gastroenterology & hepatology* **7**(2): 103-114.
- Talbot, R. W., J. Heppell, R. R. Dozois and R. W. Beart, Jr. (1986). "Vascular complications of inflammatory bowel disease." *Mayo Clin Proc* **61**(2): 140-145.
- Telander, R., M. Spencer, J. Perrault, D. Telander and A. Zinsmeister (1990). "Long-term follow-up of the ileoanal anastomosis in children and young adults." *Surgery* **108**(4): 717-723; discussion 723-715.
- Tezel, A., G. Dokmeci, M. Eskiocak, H. Umit and A. R. Soylu (2003). "Epidemiological features of ulcerative colitis in Trakya, Turkey." *J Int Med Res* **31**(2): 141-148.
- Thompson, N. P., R. Driscoll, R. E. Pounder and A. J. Wakefield (1996). "Genetics versus environment in inflammatory bowel disease: results of a British twin study." *Bmj* **312**(7023): 95-96.
- Thornton, J., R. Teague, T. Low-Beer and A. Read (1980). "Pyoderma gangrenosum and ulcerative colitis." *Gut* **21**(3): 247-248.
- Trikudanathan, G., U. Navaneethan, B. Njei, J. J. Vargo and M. A. Parsi (2014). "Diagnostic yield of bile duct brushings for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis." *Gastrointestinal endoscopy* **79**(5): 783-789.
- Turell, L., R. Radi and B. Alvarez (2013). "The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes." *Free Radical Biology and Medicine* **65**: 244-253.

- Valdez, L. B., S. LORES ARNAIZ, J. Bustamante, S. Alvarez, L. E. Costa and A. Boveris (2000). "Free radical chemistry in biological systems." *Biological research* **33**(2): 65-70.
- Valko, M., D. Leibfritz, J. Moncol, M. T. Cronin, M. Mazur and J. Telser (2007). "Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease." *The international journal of biochemistry & cell biology* **39**(1): 44-84.
- Valle Gottlieb, M. G., I. B. da Cruz, M. M. Duarte, R. N. Moresco, M. Wiehe, C. H. Schwanke and L. C. Bodanese (2010). "Associations among metabolic syndrome, ischemia, inflammatory, oxidatives, and lipids biomarkers." *J Clin Endocrinol Metab* **95**(2): 586-591.
- Vind, I., L. Riis, T. Jess, E. Knudsen, N. Pedersen, M. Elkjær, I. B. Andersen, V. Wewer, P. Nørregaard and F. Moesgaard (2006). "Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003–2005: a population-based study from the Danish Crohn colitis database." *The American journal of gastroenterology* **101**(6): 1274.
- Vind, I., L. Riis, T. Jess, E. Knudsen, N. Pedersen, M. Elkjær, I. B. Andersen, V. Wewer, P. Nørregaard, F. Moesgaard, F. Bendtsen and P. Munkholm (2006). "Increasing Incidences of Inflammatory Bowel Disease and Decreasing Surgery Rates in Copenhagen City and County, 2003–2005: A Population-Based Study from the Danish Crohn Colitis Database." *The American Journal Of Gastroenterology* **101**: 1274.
- Vural, G., S. Gumusyayla, H. Bektas, O. Deniz, M. Alisik and O. Erel (2017). "Impairment of dynamic thiol-disulphide homeostasis in patients with idiopathic Parkinson's disease and its relationship with clinical stage of disease." *Clin Neurol Neurosurg* **153**: 50-55.
- Weltman, M. D., G. C. Farrell, P. Hall, M. Ingelman- Sundberg and C. Liddle (1998). "Hepatic cytochrome P450 2E1 is increased in patients with nonalcoholic steatohepatitis." *Hepatology* **27**(1): 128-133.
- Wilks, S. (1859). "Morbid appearances in the intestine of Miss Bankes." *Med Times Gazette* **2**(2): 264-265.
- Wright, V. and G. Watkinson (1966). "Articular complications of ulcerative colitis." *Am J Proctol* **17**(2):107-115.
- Wu, X. R., J. Ashburn, F. H. Remzi, Y. Li, H. Fass and B. Shen (2016). "Male Gender Is Associated with a High Risk for Chronic Antibiotic-Refractory Pouchitis and Ileal Pouch Anastomotic Sinus." *J Gastrointest Surg* **20**(3): 631-639.
- Yang, H. and J. I. Rotter (2000). "The genetic background of inflammatory bowel disease." *Hepato-gastroenterology* **47**(31): 5-14.
- Yazeji. T, Moulari. B, Beduneau. A, Stein. V, Dietrich. D, Pellequer . Y, Lamprecht. A (2017). " Nanoparticle-based delivery enhances anti-inflammatory effect of low molecular weight heparin in experimental ulcerative colitis." *Journal of Drug Delivery* **24**(1): 811-817
- Yoshikawa, T. and Y. Naito (2002). "What is oxidative stress?" *Japan medical association journal* **45**(7): 271-276.
- Yuksel, M., I. Ates, M. Kaplan, M. Alisik, O. Erel, F. Saygili and E. Kayacetin (2016). "The dynamic thiol/disulphide homeostasis in inflammatory bowel disease and its relation with disease activity and pathogenesis." *Int J Colorectal Dis* **31**(6): 1229-1231.
- Zhang, Y.-Z. and Y.-Y. Li (2014). "Inflammatory bowel disease: pathogenesis." *World journal of gastroenterology: WJG* **20**(1): 91.