

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BESLENME VE DİYETETİK BÖLÜMÜ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

DENEYSEL KOLİT MODELİNDE HESPERİDİNİN OLASI
KORUYUCU VE TEDAVİ EDİCİ ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI

Esra GÜZEL
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Serdal ÖĞÜT

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından SBF-22005 proje numarası ile desteklenmiştir.

AYDIN-2023

KABUL VE ONAY

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Esra GÜZEL tarafından hazırlanan “Deneysel Kolit Modelinde Hesperidinin Olası Koruyucu ve Tedavi Edici Etkilerinin Araştırılması” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 03/08/2023

Üye (T.D.) : Prof. Dr. Serdal ÖĞÜT Adnan Menderes Üniversitesi
Üye : Doç. Dr. Feride AYYILDIZ Gazi Üniversitesi
Üye : Dr. Öğr. Esra ÖRENLİLİ Adnan Menderes Üniversitesi
YAYLAGÜL

ONAY:

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsünün tarih ve sayılı oturumunda alınan nolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Süleyman AYPAK
Enstitü Müdürü V.

TEŞEKKÜR

Çalıőmamın gerçekteőmesindeki destek ve katkılarından dolayı danışman hocam Sn. Prof. Dr. Serdal ÖĞÜT'e ve deneyimin uygulama kısmındaki desteklerinden dolayı Sn. Dr. Serdar AKTAŞ'a saygı ve teőekkürlerimi sunarım.

Ayrıca; üzerimde sayısız emekleri bulunan manevi dayanaklarım annem ve babama, hayatımın her döneminde olduğu gibi tez çalıőmamı hazırlarken de yanımda olan kardeőlerime ve moral kaynaklarım, bana gülümsemeleri ile en büyük desteği veren yeğenlerim Defne, Ayaz ve Aras'a sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY.....	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
RESİMLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları.....	4
2.2. Ülseratif Kolit.....	5
2.2.1. Tanım.....	5
2.2.2. Epidemiyoloji	6
2.2.3. Etiyoloji ve Patofizyolojisi	6
2.2.4. Klinik Özellikler	7
2.2.5. Tanı ve Tedavi	7
2.3. Hesperidin.....	9
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	11
3.1. Deney Hayvanları	11
3.2.1. Deney Grupları	12
3.3. Yöntem	13

3.3.1. Biyokimyasal Analiz Yöntemleri	14
3.3.1.1. TAS ve TOS Ölçümleri (Toplam Antioksidan/Oksidan Kapasite Testleri).....	14
3.3.1.2. İnterferon-gama ve İnterlökin-6 Ölçümleri	15
3.3.2. Histopatolojik Değerlendirme	16
3.3.4. İstatistiksel Değerlendirme	17
4. BULGULAR	18
4.1. Oksidan-Antioksidan Parametrelerine Ait Bulgular.....	18
4.1.1. Total Antioksidan Seviye (TAS).....	18
4.1.2. Total Oksidan Seviye (TOS)	19
4.1.3. Oksidatif Stres İndeks (OSI).....	21
4.2. IFN- γ ve IL-6 Ait Bulgular.....	22
4.2.1. IFN- γ	22
4.2.2. IL-6	23
4.3. Histopatolojik Bulgular:	25
4.3.1. Kontrol Grubunun Histopatolojik Bulguları.....	26
4.3.2. Kolit Grubunun Histopatolojik Bulguları.....	26
4.3.3. Koruyucu Grubun Histopatolojik Bulguları	27
4.3.4. Tedavi Grubunun Histopatolojik bulguları.....	28
5. TARTIŞMA.....	30
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	34
KAYNAKLAR.....	36
EKLER	43
EK1. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Kararı (Aydın ADÜHADYEK).....	43
BİLİMSEL ETİK BEYANI.....	44
ÖZ GEÇMİŞ.....	45

SİMGELER KISALTMALAR DİZİNİ

ADÜ-HADYEK	: Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
AA	: Asetik asit
CH	: Crohn Hastalığı
COX-2	: Siklooksijenaz-2
CH	: Crohn Hastalığı
CMC	: Karboksimetil selüloz
ELISA	: Enzim Bağlı İmmünosorbent Test
GİS	: Gastrointestinal Sistem
H-E	: Hematoksilen-Eozin
ICAM-1	: Hücreler Arası Adezyon Molekülü
IFN-γ	: İnterferon-gama
IL-1	: İnterlökin-1
IL-4	: İnterlökin-4
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin-8
IL-10	: İnterlökin-10
İBH	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
MDA	: malondialdehit
MPO	: miyeloperoksidaz
NF-κB	: Nükleer Faktör-Kb
NrF-2	: Nükleer Faktör Eritroid 2 İle İlişkili Faktör-2
OSI	: Oksidatif Stres İndeksi
PEM	: Protein Enerji Malnütrisyonu

TAS	: Total Antioksidan Seviye
TGF- β	: Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör-alfa
TOS	: Total Oksidan Seviye
UV	: Ultraviyole
ÜK	: Ülseratif Kolit

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Hesperidinin Kimyasal Yapısı	10
Şekil 2. Gruplara Ait Serum TAS Değerlerinin Karşılaştırılması.....	19
Şekil 3. Gruplara Ait Serum TOS Değerlerinin Karşılaştırılması.....	20
Şekil 4. Gruplara Ait Serum OSI Değerlerinin Karşılaştırılması.....	21
Şekil 5. Gruplara Ait Serum IFN- γ Seviyelerinin Karşılaştırılması	23
Şekil 6. Gruplara Ait Serum IL-6 Seviyeleri	24

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Ratların Kafesteki Görüntüsü	11
Resim 2. Örneklerin Alınma Aşaması	17
Resim 3. Kontrol Grubuna Ait Histopatolojik Görüntü.....	26
Resim 4. Kolit Grubuna Ait Histopatolojik Görüntü.....	27
Resim 5. Koruyucu Grubuna Ait Histopatolojik Görüntü	28
Resim 6. Tedavi Grubuna Ait Histopatolojik Görüntü	29

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Gruplara Ait Serum TAS Değerleri.....	18
Tablo 2. Gruplara Ait Serum TOS Değerleri.....	20
Tablo 3. Gruplara Ait Serum OSI Değerleri.....	21
Tablo 4. Serum IFN- γ Seviyeleri	22
Tablo 5. Serum IL-6 Seviyeleri	24
Tablo 6. Histopatolojik Bulguların Semikantitatif Skorlanması.....	25

ÖZET

DENEYSEL KOLİT MODELİNDE HESPERİDİNİN OLASI KORUYUCU VE TEDAVİ EDİCİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Güzel E. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Programı, Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2023.

Amaç: Bu araştırma hesperidinin asetik asit ile kolit oluşturulmuş ratlarda olası koruyucu ve tedavi edici etkilerini belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma, ağırlıkları 250-350 g arasında değişen toplam 28 adet dişi Wistar Albino türü dişi rat kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ratlar rastgele 4 eşit gruba ayrılmıştır. Kontrol grubuna gavaj ile %0.5 karboksimetil selüloz diğer gruplar ile eşit hacimde uygulanmıştır. Kolit grubuna asetik asit ile kolit oluşturulmuş ve gavaj ile %0.5 karboksimetil selüloz diğer gruplar ile eşit hacimde uygulanmıştır. Koruyucu tedavi/Pretelevi grubuna asetik asit ile kolit oluşturulmadan önce 7 gün gavaj ile 150 mg/kg/gün hesperidin ve gavaj ile %0.5 karboksimetil selüloz diğer gruplar ile eşit hacimde uygulanmış ve 7 günün sonunda asetik asit ile kolit oluşturulmuştur. Tedavi/Posttelevi grubuna asetik asit ile kolit oluşturulduktan sonra 7 gün boyunca 150 mg/kg hesperidin uygulanmıştır. Kan örneklerinden uygun örnekler ile biyokimyasal analizler, kolon dokuları üzerinde histopatolojik değerlendirmeler yapılmıştır. Veri analizinde “tek yönlü varyans analizi” (one-way ANOVA) yöntemi uygulanmıştır. Değerlendirmelerde $p < 0,05$ olan durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir, anlamlı çıkan verilerde post-hoc testi (Tukey) kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda; tedavi ve koruyucu gruplarında Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) ve İnterferon-gama (IFN- γ) değerlerinde, sadece tedavi grubunda Total Oksidan Seviyede (TOS), sadece koruyucu grupta İnterlökin-6 (IL-6) değerinde azaltıcı şekilde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar saptanmıştır ($p < 0,05$). Hesperedin histopatolojik iyileşme sağlamış ancak asetik asitin oluşturduğu doku hasarını anlamlı derecede azaltmamıştır.

Sonuç: Bu çalışmada hesperedinin antioksidan ve antiinflamatuvar etkinlik sergileyerek kolitin yarattığı oksidatif hasarı ve nispeten doku hasarını iyileştirebileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Hesperidin, İnterferon-gama, İnterlökin-6, Rat, Ülseratif Kolit.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE POSSIBLE PROTECTIVE AND THERAPEUTIC EFFECTS OF HESPERIDIN IN THE EXPERIMENTAL MODEL OF COLITIS

Guzel E. Aydın Adnan Menderes University, Institute of Health Sciences, Nutrition and Dietetics Program, Master Thesis, Aydın, 2023.

Objective: This study was carried out to determine the possible protective and therapeutic effects of hesperidin in rats with acetic acid-induced colitis.

Materials and Methods: The study was carried out using 28 female Wistar Albino female rats weighing between 250-350 g. Rats were randomly divided into 4 equal groups. 0.5% carboxymethyl cellulose was applied to the control group by gavage in equal volumes with the other groups. In the colitis group, colitis was formed with acetic acid and 0.5% carboxymethyl cellulose was applied in equal volume with the other groups by gavage. Before colitis was induced with acetic acid to the preventive treatment/pretreatment group, 150 mg/kg/day hesperidin by gavage and 0.5% carboxymethyl cellulose by gavage was applied in equal volume with the other groups, and at the end of 7 days colitis was formed with acetic acid. After colitis was induced with acetic acid, 150 mg/kg hesperidin was administered to the Treatment/Posttreatment group for 7 days. Biochemical analyzes were made with appropriate samples from blood samples and histopathological evaluations were made on colon tissues. "One-way analysis of variance" (one-way ANOVA) method was used in data analysis. Cases with $p < 0.05$ were considered statistically significant in the evaluations, and post-hoc test (Tukey) was used for significant data.

Results: Comparison of the preventive treatment and the treatment groups in our study show that statistically significant results were found in Total Oksidant status (TOS), Oxidative Stress, Interferon-gamma (IFN- γ), Interleukin-6 (IL-6) values ($p < 0.05$). Hesperidin provided histopathological improvement but did not significantly reduce tissue damage induced by acetic acid.

Conclusion: In this study, it was concluded that hesperidin can improve the oxidative damage and tissue damage caused by colitis by exhibiting antioxidant and anti-inflammatory activity.

Keywords: Hesperidin, Interferon-gamma, Interleukin-6, Rat, Ulcerative Colitis.

1. GİRİŞ

İnsan sindirim sistemi, temel besinlerin sindirimi, emilimi ve asimilasyonu dahil olmak üzere çeşitli işlevlerden ve patojenlere karşı korunmadan sorumludur. Düzgün çalışması vücuttaki denge ile sağlanır. Bazı bileşenlerdeki eksiklikler çeşitli hastalıkların gelişmesine neden olabilir ve İnflamatuar Barsak Hastalığı (İBH) bu hastalıklardan birisidir (Jarmakiewicz-Czaja ve diğerleri, 2020).

İnflamatuar Bağırsak Hastalıkları (İBH), intestinal inflamasyon ve mukozal doku hasarıyla başlayan, bozulmuş immün cevapla ilerleyen ve hastaların yaşam kalitelerini önemli ölçüde etkileyen kronik hastalıktır (Nazlıkul, 2020). İBH'nin kesin nedeni bilinmemektedir. Ancak; genetik faktörlerin, bağışıklık sisteminin, çevresel faktörlerin ve değişen bağırsak mikrobiyotasının etkilediği düşünülmektedir (Galipeau ve diğerleri, 2020). Dünya çapında 10 milyondan fazla insanın İBH'den etkilendiği ve hastalığın prevalansının önemli ölçüde arttığını göstermektedir (Tahvillian ve diğerleri, 2020). Avrupa'da yaklaşık üç milyon kişinin hastalıktan muzdarip olduğu tahmin edilmektedir (Godala ve diğerleri, 2022). Ülseratif Kolit (ÜK) ve Crohn Hastalığı olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (Uyar ve diğerleri, 2018).

Ülseratif Kolit Crohn Hastalığından daha yaygın görülmektedir. Samuel Wilks, Ülseratif Koliti ilk olarak 1859 yılında tanımlamıştır (Feuerstein ve diğerleri, 2019; Wilks 1859). Ülseratif Kolit (ÜK), kolon mukozasında inflamasyonla karakterize, atak ve remisyonlarla seyreden, etiyojisi net olarak bilinmeyen bağırsak hastalığıdır. Kanlı mukuslu ishal, karın ağrısı, ağırlık kaybı ve tenezm en sık görülen bulguları arasındadır (Ünal ve diğerleri, 2020). Asya'da artan bir insidans olmasına rağmen, Kuzey Amerika ve Batı Avrupa dahil olmak üzere sanayileşmiş yerlerde daha yaygın görülmektedir (Feuerstein ve diğerleri, 2019). En sık görüldüğü yaşlar 15-25 aralığıdır, ancak 55-65 yaş aralığında da sıklıkla görülmektedir (Satılmış ve ark, 2020). Kadın ve erkeklerde görülme sıklığı benzerdir (Du ve Ha, 2020). Ülseratif Kolutlu bireylerin yaklaşık %8-14'ünün ailesinde İBH öyküsü bulunmaktadır ve birinci derece akrabalarında İBH olanlarda hastalık gelişme olasılığı 4 kat daha fazladır (Feuerstein ve diğerleri, 2019).

Tanısı endoskopi ve patolojinin bu tanıyı desteklemesi ile konulmaktadır (Satılmış ve

diğerleri, 2020). Ülseratif Kolit için terapötik hedefler, semptomların tedavisinden mukozal iyileşmeye doğru değişmiştir (Danese ve diğerleri, 2020). Hastalığın tedavisi; medikal tedavi, cerrahi tedavi ve tıbbi beslenme tedavisi olarak 3 başlık üzerinde toplanmaktadır (Köseler, 2016).

Aminosalisilatlar, antibiyotikler, sistemik steroidler, lokal steroidler, immünmodilatörler, metotreksat, siklosporin, biyolojik ajanlar, mikofenolat mofetil tıbbi tedavide kullanılan ajanlardır. Tıbbi beslenme tedavisinde ise temel amaç, tıbbi tedaviyi desteklemek ve hastanın remisyon dönemine girmesini ve/veya remisyon döneminde kalmasını sağlamaktır. Beslenme tedavisini dikkat edilmesi gereken iki önemli nokta bulunmaktadır. İlki, epitel fonksiyonun korunmasını sağlamak, bağırsak mikrobiyotasını desteklemek ve gelişmiş kronik inflamasyon seviyesini azaltmaktır. İkincisi, kişinin beslenme durumunun düzeltilmesidir (Akbulut, 2019). Tedavi edilmeyen ülseratif kolit, artan hastaneye yatışı, ameliyat ve kolorektal kanser riskinde artışa, sürekli bağırsak hasarına neden olmaktadır (Du ve Ha, 2020).

Ülseratif Kolit üzerindeki etkileri konusunda Hesperidin ve diğer turunçgil flavonoidleri ile yapılan bazı araştırmalar bulunmaktadır (Xu ve diğerleri, 2009).

Flavonoidler, insan sağlığı üzerinde olumlu etkileri olan ve bitkilerde bulunan doğal bileşiklerdir. Flavonoidlerle ilgili ilk çalışmalar, Szent-Georgye ve çalışma arkadaşları tarafından 1936 yılında yapılmıştır. İlk olarak vitamin P olarak adlandırılmıştır. Flavonoid iskeleti heterosiklik (C) halka ile bir zincirle bağlanmış iki fenolik halka içeren 15 karbon iskeletine bağlıdır ve karakteristik özelliklerini bu heterosiklik halka belirlemektedir (Kocabaş, 2018). İnsan diyetindeki en yaygın fenolik bileşiklerdir ve şu ana kadar 5000'den fazla farklı flavonoid tanımlanmıştır (Atınç ve Kalkan, 2018). Flavonlar, flavonoller, flavanonlar, isoflavonoidler, neoflavonoidler, flavanoller (flavan- 3-oller ya da kateşinler), antosiyanidinler ve kalkonlar olmak üzere alt sınıflara ayrılırlar (Suna ve Ayaz, 2019). Doğada en çok bulunan flavanonlar; butin, eriodisitiyol, hesperetin, hesperidin, homoeriodisitiyol, isosakuranetin, naringenin, naringin, pinosembrin, ponkirin, sakuranetin, sakuranin, sterubin'dir (Kolaç ve diğerleri, 2017).

Hesperidin (3',5,7- trihidroksi-4'-metoksiflavanon-7-rhamnoglukozit) turunçgil kabuklarında en çok bulunan flavanon glikozittir. Tüketimi, sağlığa yararları ve birçok hastalığın önlenmesi ile ilişkilendirilebilir. Analjezik, antiinflamatuvar,

antihiperkolesterolemik, antihipertansif özelliklere sahiptir (Victor ve diğeri, 2020).

Crespo ve diğeri (1999) yaptıkları rat çalışmasında; 10 mg/kg ve 25 mg/kg hesperidinin kolon hasarını azalttığı gösterilmiştir. Xu ve diğeri (2009) yaptıkları çalışmada; 10, 40 ve 80 mg/kg hesperidin uygulamasının serumdaki Hastalık Aktivite İndeksi (DAI), Myeloperoksidaz (MPO) aktivitesi, Malondialdehit (MDA) içeriği ve İnterlökin-6 (IL-6) seviyesini önemli ölçüde azaltırken, serumdaki İnterlökin-4 (IL-4) seviyesi üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamıştır. Polat ve diğeri (2018) tedavi ajanı olarak hesperidini 100 mg/kg dozda oral gavaj yardımıyla uyguladıkları çalışmada; hesperidin uygulaması kolon ağırlığında anlamlı bir azalmayla birlikte mukozada izlenen makroskobik hasar skorunda da anlamlı bir azalma sağlamıştır ($p<0.05$). Bu makroskobik bulgular hesperidinin potansiyel antiinflamatuvar aktivitesini ortaya koymaktadır. Yapılan mikroskobik incelemelerde kolit modeli oluşturulan grubun kolon mukozasında ağır histopatolojik bulgulara rastlanırken; hesperidin tedavisi uygulanan grupta bu değişikliklerin hafiflemiş olduğu gözlenmiştir. Serum Tümör Nevroz Faktörü- alfa (TNF- α) seviyesinde anlamlı derece azalma görülmüştür ($p<0.05$). Serum IL-6 seviyesi hesperidin tedavisi ile anlamlı derecede azaltılmıştır ($p<0.05$). Kolit model grubunda artmış olan Nükleer Faktör-KabbaB (Nf-kB) hesperidin uygulanan grupta anlamlı derecede azalmıştır ($p<0.05$). Abd-elrahman ve diğeri (2019) 200 mg/kg hesperidinin koruyucu etkisini araştırdıkları çalışmada; asetik asit (AA) ile kolit oluşturulan grup ile hesperidin uygulaması yapıldıktan sonra kolit oluşturulan grup karşılaştırıldığında İnterlökin-1 (IL-1), Uyarılabilir Nitrik Oksit Sentaz (iNOS), Siklooksigenaz-2 (COX-2) ve Zonula Okluders-1 (ZO-1)'de önemli düşüş gösterirken, İnterlökin-10 (IL-10) anlamlı bir değişiklik göstermemiştir. Sonuçlar sıçanlarda oluşturulan ülseratif kolitin deneysel modelinde hesperidinin koruyucu antiinflamatuvar etkilere sahip olduğunu ortaya koymuştur.

Dünyada görülme sıklığı giderek artan ülseratif kolit tedavisinde kullanılan ajanların birçok yan etkiye sahip olması bu hastalığın tedavisinde alternatif etken maddelerin araştırılmasına sebep olmuştur. Hesperidinin kolit üzerinde tedavi edici etkisiyle ilgili çalışmalar mevcuttur. Fakat koruyucu etkisi ile ilgili yeterli çalışma mevcut değildir. Bu çalışmayı diğeriinden ayıran en önemli nokta hem koruyucu hem de tedavi edici etkilerinin beraber incelenmesidir.

Bu çalışmayla birlikte deneysel kolit modelinde hesperidinin olası koruyucu ve tedavi edici etkilerinin araştırılması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları (İBH), intestinal inflamasyon ve mukozal doku hasarıyla başlayan, bozulmuş immün cevapla ilerleyen ve hastaların yaşam kalitelerini önemli ölçüde etkileyen kronik hastalıktır (Nazlıkul, 2020). İBH'nin kesin nedeni bilinmemektedir. Ancak; genetik faktörlerin, bağışıklık sisteminin, çevresel faktörlerin ve değişen bağırsak mikrobiyatasının etkilediği düşünülmektedir (Galipeau ve diğerleri, 2020). Dünya çapında 10 milyondan fazla insanın İBH'den etkilendiği ve hastalığın prevalansının önemli ölçüde arttığını göstermektedir (Tahvelin ve diğerleri, 2020). Avrupa'da yaklaşık üç milyon kişinin hastalıktan muzdarip olduğu tahmin edilmektedir (Godala ve diğerleri, 2022). Küresel yaygınlığın 2025 yılına kadar 30 milyonu etkilemesi beklenmektedir (Ali ve diğerleri, 2023)

Birçok hasta için İBH'nin görülme yaşı 15- 30 arasında olmakla birlikte İBH herhangi bir yaşta ortaya çıkabilmektedir. Bazı çalışmalar ikinci pikin 50-80 yaş arasında olduğu bimodal yaş dağılımından bahsetmektedir (Ekbon ve diğerleri, 1991; Bernstein ve diğerleri, 2006).

İBH'de tanı uygun klinik özellikler, semptomlar, laboratuvar testleri ile birlikte radyolojik, endoskopik ve/veya histolojik bulgular ile konulmaktadır (Ordas ve diğerleri, 2012; Torres ve diğerleri, 2017). Hastalığın tedavi seçenekleri arasında beslenme, ilaç veya cerrahi müdahaleler bulunmaktadır. Hastalığın teşhis ve tedavisinin temel amacı semptomları azaltmak ve hastanın sağlığını iyileştirmek, hastalığın semptomlarını tamamen ortadan kaldırmak veya hastalığın prognozunu iyileştirmek ve cerrahi tedaviden kaçınmaktır. Tam mukozal iyileşme ve kan parametrelerinin normalleşmesi olarak tanımlanan remisyonun sağlanması ve sürdürülmesi tedavide oldukça önemlidir. Mukozal iyileşme daha az hastalık komplikasyonu, daha az hastaneye başvuru, daha az alevlenme ve (çocuklarda/ergenlerde) daha iyi büyüme ile ilişkilidir. Semptomları ortadan kaldırmak ve günlük aktiviteleri normalleştirmek anahtar hedefler olsa da, inflamatuvar belirteçlerin normalleşmesi ve mukozal iyileşmenin sağlanması çok önemlidir (Levine ve diğerleri, 2014).

Ülseratif Kolit (ÜK) ve Crohn Hastalığı olmak üzere temel olarak ikiye ayrılır, ancak vakaların %10-15'inde görülen türü tam olarak belirlenmemektedir ve bu türe de "indetermine kolit" denilmektedir (Uyar ve diğerleri, 2018; Akbulut, 2019). Bu iki hastalık genetik yatkınlık, risk faktörleri, klinik, endoskopik ve histolojik özellikleri açısından farklılıklar göstermektedir. Ülseratif Kolit kolonu etkilemekteyken, Crohn Hastalığı ağızdan perianal alana kadar gastrointestinal sistemin (GİS) herhangi bir bölümünü tutabilmektedir. CH sıklıkla ileum, ileum ve çekum ya da ileum ve kolunu içermektedir. Ülseratif Kolit mukozal tabakanın inflamasyonu ile karakterize iken Crohn Hastalığında transmural inflamasyon söz konusudur (Ordas ve diğerleri, 2012; Torres ve diğerleri, 2017).

2.2. Ülseratif Kolit

2.2.1. Tanım

İBH'nin majör formlarından birisidir (Kobayashi diğerleri, 2020). Ülseratif Kolit Crohn Hastalığından daha yaygın görülmektedir ve Samuel Wilks ÜK'i ilk olarak 1859 yılında tanımlamıştır (Feuerstein ve diğerleri, 2019; Wilks, 1859).

ÜK, kolonun mukozal tabakasının inflamasyonu ile sınırlı, relaps ve remisyonlar ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. ÜK'de tutulum neredeyse değişmez bir şekilde rektumdan başlar ve devamlılık göstererek kolonun proksimal kesimlerine doğru gerçekleşmektedir. Tutulumun derecesini tanımlamak için farklı terimler kullanılmıştır. Ülseratif proktit (hastalığın rektum ile sınırlı olduğu), ülseratif proktosigmoidit (rektum ve sigmoid kolon ile sınırlı olduğu), sol taraflı kolit (rektum, sigmoid kolon ve splenik fleksura'ya kadar olan bölümü) ve yaygın kolit bu terimlere örnektir. ÜK'nin şiddeti genel olarak hafif, orta veya şiddetli olarak sınıflandırılmaktadır (Silverberg ve diğerleri, 2005; Satsangi ve diğerleri, 2006; Ordas ve diğerleri, 2012; Akpınar, 2012)

Ülseratif Kolutin etiyolojisi net olarak bilinmemektedir. Hastalığın karakteristik semptomu kanlı mukuslu diyare, karın ağrısı, ağırlık kaybı ve tenezmdir (Dağlı, 2021; Kobayashi ve diğerleri, 2020; Ünal ve diğerleri, 2020).

2.2.2. Epidemiyoloji

Ülseratif Kolit Crohn Hastalığından daha yaygın görülmekte ve insidansı ve prevalansı dünya çapında artış göstermektedir (Feuerstein ve diğerleri, 2019; Kobayashi ve diğerleri, 2020). Asya'da artan bir insidans olmasına rağmen, Kuzey Amerika ve Batı Avrupa dahil olmak üzere sanayileşmiş yerlerde daha yaygın görülmektedir. İnsidansı; Malezya'da 6.67/100.000, Kuzey Avrupa'da 24,3/100.000, Kanada'da 19.2/100.000, Avustralya'da 17,4/100.000, Kuzey Amerika'da 8.8-23.1/100.000, Avrupa'da 0.6-24.3/100.000 olarak bulunmuştur (Du ve Ha, 2020; Feuerstein ve diğerleri, 2019; Marsool ve diğerleri, 2023). Ülkemizde insidansı 1-4/100.000, prevalansı 28/100.000 olarak bildirilmiştir (Akbulut, 2019). En sık görüldüğü yaşlar 15-25 aralığıdır, ancak 55-65 yaş aralığında da sıklıkla görülmektedir (Satılmış ve diğerleri, 2020). Kadın ve erkeklerde görülme sıklığı benzerdir (Du ve Ha 2020).

2.2.3. Etiyoloji ve Patofizyolojisi

Etiyoloji net olarak bilinmemekte, genetik yatkınlık, epitel bariyer disfonksiyonu, bozulmuş immün yanıt, mikrobiyal disbiyozis ve çevresel faktörler hastalığın patogeneğinde etkin rol oynamaktadır (Bilgin ve Şimşek, 2023; Kobayashi ve diğerleri, 2020). Yapılan son çalışmalar beslenmenin patofizyolojisinde etkisi olduğunu göstermekte, doymuş yağ asitleri, kırmızı et ve rafine şekerden yüksek, lif, taze meyve ve sebzelerden yoksun beslenmenin risk faktörü olduğu kabul edilmektedir (Bilgin ve Şimşek, 2023). Yüksek miktarda kırmızı et tüketiminin iltisat kolit ile ilişkisi olacağı ve kırmızı et tüketiminin relaps riskini etkilediği gösterilmiştir (Jowett ve diğerleri, 2004). Rafine karbonhidratların, karbonatlı ve kolalı içeceklerin, eklenti şekerin ve tatlıların hastalığın gelişmesi için önemli bir risk faktörü olduğu, kompleks karbonhidratların ise ÜK gelişme riskini azalttığı saptanmıştır (Racine ve diğerleri, 2016).

2.2.4. Klinik Özellikler

ÜK'lı olgularda sıklıkla diyare görülmektedir, diyare kanlı veya kansız olabilir (Silverberg ve diğerleri, 2005). Esas olarak distal hastalığı olan olgularda, sık sık kan ve mukus akıntısının eşlik ettiği konstipasyon olabilir. Semptomların başlangıcı genellikle kademe kademedir, birkaç hafta içinde semptomlar progresyon göstermektedir. Hastalarda ateş, vücut ağırlığı kaybı ve yorgunluk gibi sistemik semptomlarda görülmektedir. Sistemik semptomların varlığı ve şiddeti, intestinal hastalığın klinik şiddetine bağlı olarak değişmektedir (Silverberg ve diğerleri, 2005).

Fizik muayene özellikle hafif hastalığı olan olgularda sıklıkla normaldir. Orta ve şiddetli ÜK'sı olan olgularda ise abdominal hassasiyet, ateş, hipotansiyon, taşikardi ve solukluk görülmektedir. Rektal muayenede kan, uzun süreli ishali olan olgularda vücut ağırlığı kaybı, malnutrisyon, ödem, kas ve deri altı yağ dokusu kaybı görülebilir (Satsangi ve diğerleri, 2006).

Hafif klinik hastalığı olan olgularda; günde 4 veya daha az kanlı veya kansız dışkılama, normal eritrosit sedimantasyon oranı, hafif kramp tarzı ağrı, tenesmus ve konstipasyon, orta klinik hastalığı olan olgularda; günde 4 den fazla kanlı dışkılama, anemi, abdominal ağrı, düşük dereceli ateş, şiddetli klinik hastalığı olan olgularda; günde 6 veya daha fazla kanlı ve bol dışkılama, şiddetli kramplar ve sistemik toksisite bulguları ateş, taşikardi, anemi veya sedim yüksekliği izlenmektedir (Langholz ve diğerleri, 1991; Yamada ve diğerleri, 2003).

2.2.5. Tanı ve Tedavi

Ülseratif Kolit tanısı klinik, endoskopi ve anamnezle konulmaktadır (Demir ve Erzin, 2014). Ülseratif kolit için terapötik hedefler, semptomların tedavisinden mukozal iyileşmeye doğru değişmiştir (Danese ve diğerleri, 2020). Hastalığın tedavisi; medikal tedavi, cerrahi tedavi ve tıbbi beslenme tedavisi olarak 3 başlık üzerinde toplanmaktadır (Köseler, 2016).

Aminosalisilatlar, antibiyotikler, sistemik steroidler, lokal steroidler, immünmodilatörler, metotreksat, siklosporin, biyolojik ajanlar, mikofenolat mofetil tıbbi tedavide kullanılan ajanlardır. Aktif ÜK'li hastalarda tedavinin amacı tam mukozal iyileşme ile endoskopik ve klinik remisyona ulaşılmasıdır (Ordas ve diğerleri, 2012).

ÜK'nın primer tedavisi medikal olsa da, medikal tedaviye refraktör olan veya şiddetli komplikasyonlar geliştiren olgularda cerrahi tedavi gerekebilmektedir. ÜK'lı olguların yaklaşık %20-30'unda bir dönemde cerrahiye ihtiyaç duyulmaktadır (Ordas ve diğerleri, 2012). Cerrahi tedavi endikasyonları 3'e ayrılmaktadır; acil, urgent ve elektif (Andersson ve Söderholm, 2009).

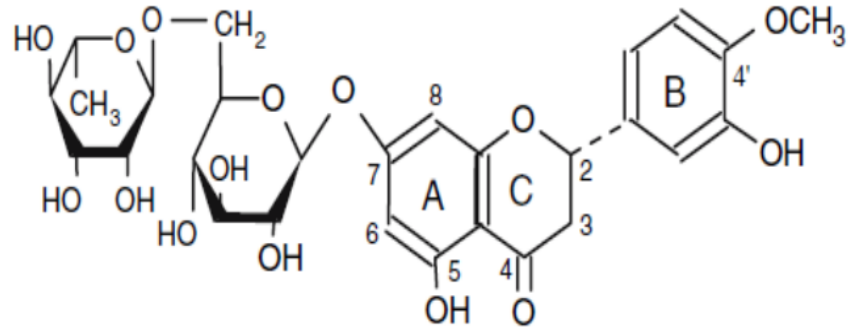
Tıbbi beslenme tedavisinde ise temel amaç; tıbbi tedaviyi desteklemek ve hastanın remisyona dönmesine girmesini ve/veya remisyonda kalmasını sağlamaktır. Beslenme tedavisinde hedef; ilk olarak epitel fonksiyonunun korunmasını sağlamak, bağırsak mikrobiyotasını desteklemek ve gelişmiş kronik inflamasyon seviyesini azaltmak ve diğer taraftan kişinin beslenme durumunun düzeltilmesidir (Akbulut, 2019). Tedavi edilmeyen ülseratif kolit, artan hastaneye yatışı, ameliyat ve kolorektal kanser riskleri, sürekli bağırsak hasarına neden olmaktadır (Du ve Ha, 2020).

Diyet Enerjisi; İnflamatuar bağırsak hastalığı olan kişilerde enerji ihtiyacının kronik inflamasyon ile üst düzeylere çıkması, TNF- α , IL-1, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin hızlı artması neticesinde katabolizmanın süratlenmesi ve leptin artışına bağlı iştahsızlık oluşması, besin öğelerinin malabsorpsiyonu, gastrointestinal kayıplar ve ilaç-besin ögesi etkileşimi gibi faktörlere bağlı olarak hastalarda protein enerji malnütrisyonu (PEM) sürekli olarak rastlanılmaktadır (Tuzun ve diğerleri, 2004). Ülseratif kolitli hastalarda PEM görülme sıklığının %18-62 olduğu; beslenme durumunun süreklilikle korunmasına karşın hastaların hastanede yatışları sırasında ve hastalığın aktif olduğu dönemlerde PEM görülme sıklığının arttığına rastlanılmaktadır (Scaldefferri ve diğerleri, 2017). Malnütrisyona aksine ÜK olan bireylerin yaklaşık üçte birinin (%35,2) obez olduğu saptanmıştır (Flores ve diğerleri, 2015). Güncel rehberler hastalığın tedavisinde net bir diyet olmadığını vurgularken, spesifik karbonhidrat diyeti SKD, akdeniz diyeti, antiinflamatuvar diyet ve düşük FODMAP diyeti gibi diyetlerin kullanımına ilişkin veriler yer almaktadır (Bilgin ve Şimşek, 2023).

2.3. Hesperidin

Flavonoidler, insan sağlığı üzerinde olumlu etkileri olan ve bitkilerde bulunan doğal bileşiklerdir. Flavanoidlerle ilgili ilk çalışmalar, Szent-Georgye ve çalışma arkadaşları tarafından 1936 yılında yapılmıştır. İlk olarak vitamin P olarak adlandırılmıştır. Flavonoid iskeleti heterosiklik (C) halka ile bir zincirle bağlanmış iki fenolik halka içeren 15 karbon iskeletine bağlıdır ve karakteristik özelliklerini bu heterosiklik halka belirlemektedir (Kocabaş, 2018). İnsan diyetindeki en yaygın fenolik bileşiklerdir ve şu ana kadar 5000'den fazla farklı flavonoid tanımlanmıştır (Atınç ve Kalkan, 2018). Flavonlar, flavonoller, flavanonlar, isoflavonoidler, neoflavonoidler, flavanoller (flavan- 3-oller ya da kateşinler), antosiyanidinler ve kalkonlar olmak üzere alt sınıflara ayrılırlar (Suna ve Ayaz, 2019). Doğada en çok bulunan flavanonlar; butin, eriodisitiyol, hesperetin, hesperidin, homoeriodisitiyol, isosakuranetin, naringenin, naringin, pinosembrin, ponkirin, sakuranetin, sakuranin, sterubin'dir. (Kolaç ve diğerleri, 2017).

Hesperidin flavonoidlerin flavanon sınıfına aittir ve doğal bir bileşiktir (Bai ve diğerleri, 2017). Hesperidin, esas kaynağı olan limon, portakal, mandalina gibi turunçgil ağaçlarının ürettiği meyve manasını taşıyan "hesperidium" kelimesinden gelmektedir ve tarihte ilk defa 1828 yılında Fransız kimyacı Lebreton tarafından izole edilmiştir (Manthey ve Grohmann, 1998). Hesperidin, tarihte ilk olarak 1828 yılında Lebreton isimli Fransız bir kimyacı tarafından narenciye kabuğunda bulunan beyaz iç katmandan izole edilmiştir (Lebreton 1828). Hesperidin C₂₈H₃₄O₁₅ kapalı formülüne sahiptir. Molekül ağırlığı; 610,5606 g/mol, yoğunluğu; 1,65 g/cm³, erime noktası; 258-262°C ve kaynama noktası; 930,1 °C de 760 mmHg olup acı bir tada sahiptir (Garg ve diğerleri, 2001; Mauludin ve Müller, 2013).



Şekil 1. Hesperidin'in Kimyasal Yapısı

Narenciye kabuklarında yüksek miktarlarda bulunmaktadır. Limon ve tatlı portakalda bol miktarda hesperidin bulunmaktadır (Carballo-Villalobos ve diğerleri, 2016). Mandalina kabuğunun kuru kütlesinin %5-10' unun hesperidin içerdiği bildirilmiştir (Liu ve diğerleri, 2013). 100 g kırmızı/kan portakalda 21.87 mg, 100 g limon 14.47 mg, 100 gr lime 8.97 mg, 100 gr mandalina 7.94 mg hesperidin içermektedir (Cannataro ve diğerleri, 2021).

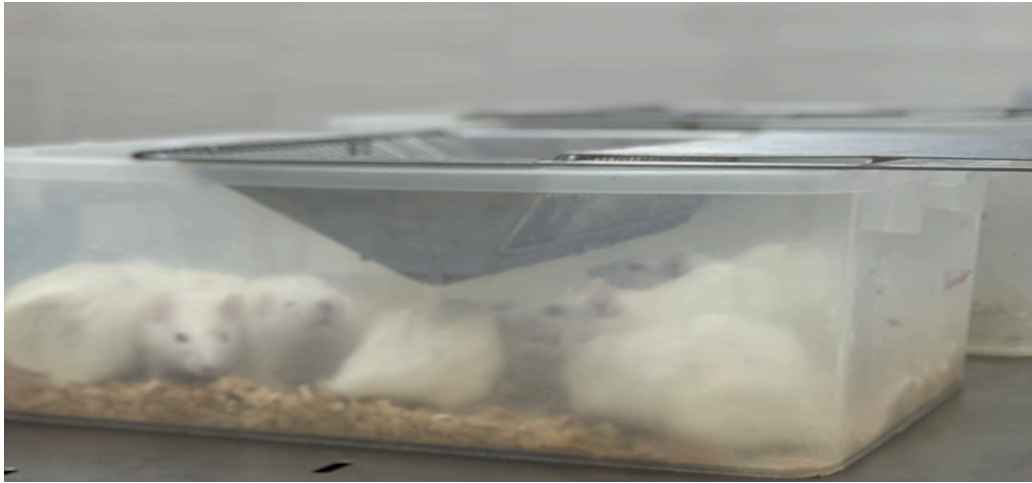
Tüketimi, sağlığa yararları ve birçok hastalığın önlenmesi ile ilişkilendirilebilir. Analjezik, antiinflatuar, antihiperkolesterolemik, antihipertansif özelliklere sahiptir (Victor ve diğerleri, 2020).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın yapılabilmesi için gerekli izin Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (Adü-Hadyek)'ndan alınmıştır (Tarih ve Sayı: 20.09.2021, 64583101/2021/140). Çalışmanın yapılması için Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Kararı (Aydın ADÜHADYEK) Ek-1'de sunulmuştur.

3.1. Deney Hayvanları

Çalışmada 3-4 aylık, ağırlıkları 250-350 gr arasında olan 28 adet Wistar Albino ırkı dişi rat kullanılmıştır. Ratlar Celal Bayar Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi (DEHAM)'nden temin edilmiştir. Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi'ne taşınan ratlar bir hafta süreyle karantina ve yeni ortama uyum için bekletilmiştir. Ratlar standart şeffaf plastik kafesler içinde, temizlik ve hijyen koşullarına özen gösterilerek, 24 saat içme suyuna ve yiyeceğe erişimi sağlanarak ve sıcaklık kontrollü odada (24-26 °C), 12:12 saatlik bir aydınlık/karanlık döngüsü altında tutulmuştur. Deney süresi boyunca ratlar standart pellet yem ile beslenmiş olup, içme suyu olarak serbest erişimli şehir şebeke suyu verilmiştir.



Resim 1. Ratların Kafesteki Görüntüsü

3.2. Deneyin Uygulanması

Deney, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda Ocak 2023 tarihinde gerçekleştirilmiştir. Ratlara uygulanan işlemler deney hayvanı kullanım sertifikasına sahip yetkili tarafından gerçekleştirilmiştir.

Ratlar rastgele 4 gruba; Grup 1 (Kontrol grubu, n=7), Grup 2 (Kolit grubu n=7), Grup 3 (Koruyucu tedavi/pretedavi grubu, n=7), Grup 4 (Posttedavi grubu, n=7) ayrılmıştır. Koruyucu etkisinin incelenmesi için kolit oluşturulmadan önce, tedavi edici etkisinin incelenmesi için kolit oluşturulduktan sonra 7 gün boyunca %0.5'lik karboksimetil selüloz (CMC) içinde çözdürülerek 150 mg/kg/gün hesperidin gavaj yöntemi ile uygulanmıştır. Hesperidin (kod:H5254) Sigma Aldrich Company'den temin edilmiştir. Ratlarda kolit oluşturmak için, ketamin anestezisi altında asetik asit %4 çözeltisi (1 ml, pH:2,3) yavaş şekilde intrarektal kateterle rektuma trendelenburg pozisyonunda uygulanmıştır (Oruç ve diğerleri, 2008). Kolit oluşumu sonrasında sıçanlar bir süre daha baş aşağı pozisyonda tutulmuştur.

3.2.1. Deney Grupları

Grup 1. Kontrol Grubu (n=7): Deney için referans sağlayacak olan gruptur, Ratlarda asetik asit ile kolit oluşturulmamıştır. Deney sonuna kadar bu grupta hayvan kaybı yaşanmamıştır. Bu gruptaki hayvanlara 7 gün boyunca gavaj ile 0.5% karboksimetil selüloz (CMC) diğer gruplarla eşit hacimde verilmiştir. Deney başladıktan 7 gün sonra sıçanlar anestezisi (50 mg/kg ketamin HCL + 5 mg/kg ksilazin) altında servikal dislokasyon yöntemiyle sakrifiye edilmiştir. Kan örnekleri kalpten enjektörle (2 cc) alınarak, kolon dokuları histopatolojik analizler için alınmıştır.

Grup 2. Kolit Grubu (n=7): Sıçanlarda kolit oluşturmak için, deneyin ilk günü ketamin ile anestezisi sonrası 4 ml hacimde % 4'lük asetik asit rektal yoldan anüsten 6-8 cm ilerlenerek balonlu kateter kullanılarak uygulandı. Kolit oluşumu sonrasında sıçanlar bir süre daha baş aşağı pozisyonda tutuldu. Bu gruptaki hayvanlara karboksimetil selüloz'un etkisini ortadan kaldırmak amacıyla 7 gün boyunca gavaj ile 0.5% karboksimetil selüloz (CMC) diğer

gruplara eşit hacimde verilmiştir. Deney başladıktan 7 gün sonra sıçanlar anestezi (50 mg/kg ketamin HCL + 5 mg/kg ksilazin) altında servikal dislokasyon yöntemiyle sakrifiye edilmiştir. Kan örnekleri kalpten enjektörle (2 cc) alınarak, kolon dokuları histopatolojik analizler için alınmıştır.

Grup 3. Tedavi Grubu (n=7): Sıçanlarda kolit oluşturmak için, deneyin ilk günü ketamin ile anestezi sonrası 4 ml hacimde % 4'lük asetik asit rektal yoldan anüsten 6-8 cm ilerlenerek balonlu kateter kullanılarak uygulandı. Kolit oluşumu sonrasında sıçanlar bir süre daha baş aşağı pozisyonda tutuldu. Asetik asit ile kolit oluşturulduktan sonra, gavaj ile 150 mg/kg vücut ağırlığı / gün hesperedin, 0.5% karboksimetil selüloz içinde çözülmüş olarak 7 gün boyunca diğer gruplara eşit hacimde verilmiştir. Deney başladıktan 7 gün sonra sıçanlar anestezi (50 mg/kg ketamin HCL + 5 mg/kg ksilazin) altında servikal dislokasyon yöntemiyle sakrifiye edilmiştir. Kan örnekleri kalpten enjektörle (2 cc) alınarak, kolon dokuları histopatolojik analizler için alınmıştır.

Grup 4. Koruyucu Tedavi (Pre Tedavi) Grubu (n=7): Bu gruptaki hayvanlarda deney sonlanana kadar herhangi bir kayıp yaşanmamıştır. Bu gruptaki hayvanlara diğer hayvanlarda kolit oluşturulmadan önce 7 gün boyunca gavaj ile 150 mg/kg vücut ağırlığı /gün hesperedin 0.5% karboksimetil selüloz içinde çözülmüş olarak diğer gruplara eşit hacimde verilmiştir. 8. Gün ketamin ile anestezi sonrası 4 ml hacimde % 4'lük asetik asit rektal yoldan anüsten 6-8 cm ilerlenerek balonlu kateter kullanılarak uygulandı. Kolit oluşumu sonrasında sıçanlar bir süre daha baş aşağı pozisyonda tutuldu. Bu grup kolit oluşturulduktan sonraki 7. günde diğer gruplarla birlikte anestezi (50 mg/kg ketamin HCL + 5 mg/kg ksilazin) altında servikal dislokasyon yöntemiyle sakrifiye edilmiştir. Kan örnekleri kalpten enjektörle (2 cc) alınarak, kolon dokuları histopatolojik analizler için alınmıştır.

3.3. Yöntem

Çalışmada, ratlara anestezi altında servikal dislokasyon yöntemiyle ötenazi uygulanmıştır (50 mg/kg ketamin HCL ve 5 mg/kg ksilazin). Servikal dislokasyon sonrasında laboratuvar hayvanlarında 10 ila 15 saniye arasında bilinç kaybı oluşur, ardından bu bilinç kaybı süresi içinde 10 ila 15 saniye arasında ölüm gerçekleşir (Richardson ve diğerleri, 2018).

Kan analizleri için kalpten örnekler alınmış ve histopatolojik analizler için bağırsak dokuları kullanılmıştır. Kan örnekleri, total antioksidan seviye (TAS), total oksidan seviye (TOS), IL-6 ve IFN- γ parametrelerinin ölçülmesi için kullanılmıştır. Ayrıca bağırsak dokuları patolojik değerlendirmeler için incelenmiştir.

3.3.1. Biyokimyasal Analiz Yöntemleri

Rantlardan alınan kanlar 3000 devirde 10-15 dakika santrifüj edildikten sonra ELİSA ölçümlerinde kullanılacak süpernatant kısım tüplere aktarıldı, -20 °C'lik dondurucuya alınarak analiz gününe kadar muhafaza edilmiştir.

3.3.1.1. TAS ve TOS Ölçümleri (Toplam Antioksidan/Oksidan Kapasite Testleri)

Total Antioksidan Seviye (TAS) ve Total Oksidan Seviye (TOS) düzeyleri ölçümü Rel Assay Diagnostik test kiti kullanılarak üretici talimatlarına göre yapılmıştır.

Total Antioksidan Seviye (TAS), Erel (2004) tarafından geliştirilmiş ve tam otomatik bir prosedürdür. Bu teknik, bedenin serbest radikallere karşı genel antioksidan yeteneğini belirlemek için kullanılır. Metot, Fe²⁺-o-dianisidin kompleksinin hidrojen peroksit ile birleşip fenton tipi reaksiyon oluşturması ve OH radikalleri üretmesine dayanır. Bu güçlü reaktif oksijen türü, düşük pH'da renksiz o-dianisidin molekülü ile etkileşime girerek sarı-kahverengi dianisidil radikallerini meydana getirir. Dianisidil radikalleri, ileri oksidasyon tepkimelerine dahil olup renk oluşumunu yoğunlaştırır. Fakat numunede bulunan antioksidanlar, bu oksidasyon tepkimelerini bastırarak renk oluşumunu engellerler. Bu reaksiyon, otomatik bir analiz cihazı aracılığıyla spektrofotometrik olarak ölçülüp sonuç verilir. Kanlar sıcak su banyosunda eritilerek kan serumunda spektrofotometrik analizler gerçekleştirilmiştir. Bu analizler 2 kez tekrarlanmıştır. Sonuçlar mmolTroloxEquiv./L olarak ifade edilmiştir.

Total Oksidan Seviye (TOS), Erel (2004) tarafından geliştirilen tam otomatik bir kolorimetrik yöntemdir. İlk olarak, örnekte bulunan oksidanlar, ferröz iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyonuna oksite ederler. Ortamda mevcut olan gliserol, bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık olarak üç katına çıkarır. Ferrik iyonlar, asidik koşullarda ksilenol turuncu ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarına bağlı olarak renk yoğunluğu artar ve bu spektrofotometrik olarak ölçülür. Sonuçlar $\mu\text{molH}_2\text{O}_2$ Equiv./L olarak ifade edilmiştir.

Oksidatif stres, hücrelerdeki oksidan maddelerin (serbest radikallerin) antioksidanlarla dengesinin bozulduğu durumu ifade eder. Oksidanlar, normalden daha fazla üretilir veya antioksidan savunma sistemleri yetersiz olduğunda oksidatif stres oluşabilir. Oksidatif stres indeksi (OSİ), vücuttaki toplam antioksidan düzeyinin (TAS) toplam oksidan düzeyine (TOS) oranı olarak hesaplanarak belirlenir (Erel ve diğerleri, 2015).

Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Hesabı:

$$\text{OSI} = \frac{\text{TOS}}{\text{TAS} \times 10}$$

3.3.1.2. İnterferon-gama (IFN)- γ ve İnterlökin-6 (IL-6) Ölçümleri

Bu çalışmada, biyokimyasal analizler için ELISA (Enzim Bağlı İmmünosorbent Test) kiti kullanılmıştır (Kayode ve diğerleri, 2021). ELISA, test materyalinin UV absorpsiyonunu ölçerek veya bir belirteçle reaksiyona girerek oluşan renkli bir bileşiğin görünür alanda spektral olarak tespit edilmesine dayanan kolorimetrik bir yöntemdir. Mikropilaka okuyucu cihazlar, birçok deneyi aynı anda değerlendirebilme yeteneğine sahiptir. Oluşan renk ve şiddet, hücre sayısı ve olaylarının yansımalarını gösterir (Mauriz, 2020).

Serum IFN- γ düzeylerinin ölçümü, Bioassay Technology Laboratory'den satın alınan (Cat. No.E0103Ra) test kiti kullanılarak üretici talimatlarına göre yapılmıştır. IFN- γ düzeyleri ng/L olarak ifade edilmiştir.

Serum IL-6 düzeylerinin ölçümü, Bostonchem'den satın alınan (Cat. No.BLS-1158Ra) test kiti kullanılarak üretici talimatlarına göre yapılmıştır, IL-6 düzeyleri pg/ml

olarak ifade edilmiştir.

3.3.2. Histopatolojik Değerlendirme

Histopatolojik değerlendirme, dokuların mikroskopik düzeyde incelenmesi ve patolojik değişikliklerin tanımlanması sürecidir. Bu değerlendirme, bir doku örneği üzerinde yapılan laboratuvar çalışmalarıyla gerçekleştirilir (Şenel ve diğerleri, 2014). Çalışmada histopatolojik değerlendirme sürecinde, doku örnekleri %10'luk formaldehit solüsyonunda fikse edilmiştir.

Nekropsi yapılan her hayvanın makroskopik incelemeleri yapılarak, bağırsak dokularından örnekler alındı ve bu örnekler %10 tamponlu formalin solüsyonunda 24-48 saat arasında sabitlendi. Doku küçültme işleminden sonra, dokular akan bir çeşme suyu altında 6-8 saat yıkandı ve rutin doku takip cihazında çeşitli derecelerdeki alkol solüsyonlarından (50°, 70°, 80°, 96° ve 99,6°) ve ksilol serilerinden geçirildi. Ardından dokular parafin ile doyuruldu ve parafin bloklarına yerleştirildi. Bloklan dokulardan, 4-5 µm kalınlığında seri kesitler alındı ve bu kesitler ksilolden arındırıldı. Daha sonra dereceli alkol serilerinden geçirilerek yeniden hidrate edildi (99,6°, 96°, 80°, 70° ve 50°) ve distile suya alındı. Rutin olarak hematoksilin ve eozin (H&E) ile boyanan kesitler, Entellan ve lameller kullanılarak kapatıldı ve histopatolojik olarak trinoküler araştırma mikroskobu ile incelendi (Pereira ve diğerleri, 2010; Demir ve diğerleri, 2001). Bu inceleme sırasında mikrofotografar da çekildi (Olympus BX51, Tucsen 5MP dijital kamera).

Kolitis lezyonlar değerlendirilirken mukoza epitel dejenerasyon ve nekrozu, enflamasyon, hiperemi, ödem, nekroz ve hemoraji kriterleri kullanılarak, lezyon şiddeti ve yaygınlığına göre (-) Yok; (+) Hafif; (++) Orta; (+++) Şiddetli; (++++) Çok Şiddetli şeklinde semikantitatif skorlama yapılmıştır.



Resim 2. Örneklerin Alınma Aşaması

3.3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Normal dağılıma uygunluk Shapiro Wilk Testi ile değerlendirildi. Elde edilen tüm sonuçlar birbirleri ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı ve değişimlerin anlamlı olup olmadığı test edildi. Bu amaçla, “tek yönlü varyans analizi” (one-way ANOVA) yöntemi uygulanmıştır. Değerlendirmelerde $p < 0,05$ olan durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Anlamlı çıkan verilerde post hoc test olarak Tukey’s HSD kullanılmıştır. Sayısal değerlerin tümü aritmetik ortalama \pm standart hata olarak ifade edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu bölümde 3-4 aylık, ağırlıkları 250-350 gr arasında olan Winstar albino dişi ratlarda asetik asit ile kolit oluşturulan 4 grubun (n=7) Total antioksidan seviye (TAS), total oksidan seviye (TOS), Oksidatif Stres İndeks (OSI), IL-6 ve IFN- γ ölçümleri ve histopatolojik bulgular yer almaktadır.

4.1. Oksidan-Antioksidan Parametrelerine Ait Bulgular

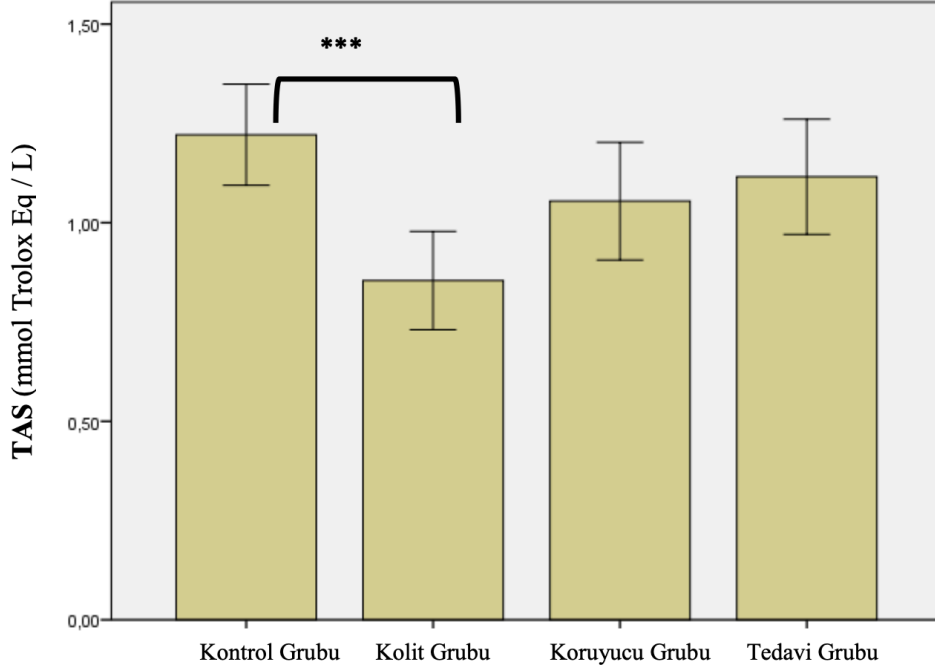
4.1.1. Total Antioksidan Seviyesi (TAS)

Kontrol, kolit, koruyucu ve tedavi gruplarında serum TAS değerlendirmesinde elde edilen veriler ile yapılan Anova analizi sonucunda, gruplar arasında TAS değeri anlamlı bir farklılık göstermiştir ($p < 0,001$).

Tablo 1. Gruplara Ait Serum TAS Değerleri

	Kontrol	Kolit	Koruyucu	Tedavi	p
TAS	1,22 \pm 0,16	0,85 \pm 0,16	1,05 \pm 0,19	1,11 \pm 0,19	0,007

Gruplar arasındaki anlamlı fark Tukey analizi ile çözümlenmiş, sonuçları şekil 2’de verilmiştir.



Şekil 2. Gruplara Ait Serum TAS değerlerinin karşılaştırılması (***) $p < 0,001$ düzeyinde anlamlıdır.)

Gruplara ait serum TAS değerleri incelendiğinde (Şekil 2) kontrol ile kolit grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiş ($p < 0,001$). Kontrol grubu ile koruyucu ve tedavi grupları arasında TAS değerlerinde azalma olmuş, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir ($p > 0,05$). Elde edilen bu sonuçlar değerlendirildiğinde hesperidinin TAS değerlerinde anlamlı bir etkisinin olduğuna dair bir kanıt görülmemiştir.

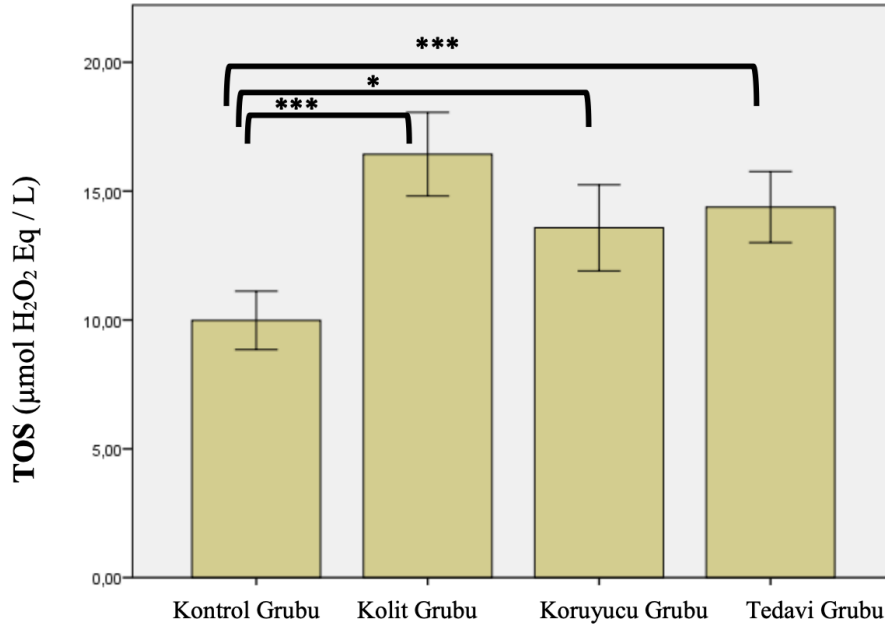
4.1.2. Total Oksidan Seviye (TOS)

Kontrol, kolit, koruyucu ve tedavi gruplarında serum TOS değerlendirmesinde elde edilen veriler ile yapılan Anova analizi sonucunda, gruplar arasında TOS değeri anlamlı bir farklılık göstermiştir ($p < 0,001$).

Tablo 2. Gruplara Ait Serum TOS Değerleri

	Kontrol	Kolit	Koruyucu	Tedavi	P
TOS	9,98±1,49	16,43±2,14	13,57±2,20	14,37±1,82	0,001*

Gruplar arasındaki anlamlı fark Tukey analizi ile çözümlenmiş, sonuçları şekil 3 de verilmiştir.



Şekil 3. Gruplara Ait Serum TOS değerlerinin karşılaştırılması (* p<0,05, *** p<0,001 düzeyinde anlamlıdır.)

Gruplara ait serum TOS incelendiğinde (Şekil 3) kontrol ile kolit (p<0,001), koruyucu (p<0,05) ve tedavi (p<0,001) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir. Kolit grubunda yükselen TOS değeri tedavi ve koruyucu grubunda düşüş göstermiş; sadece tedavi grubunda anlamlı fark gözlenmiştir. Elde edilen bu sonuçlar değerlendirildiğinde hesperidinin tedavi grubunda TOS değerlerinde azaltıcı şekilde, anlamlı bir etkinin olduğu saptanmıştır.

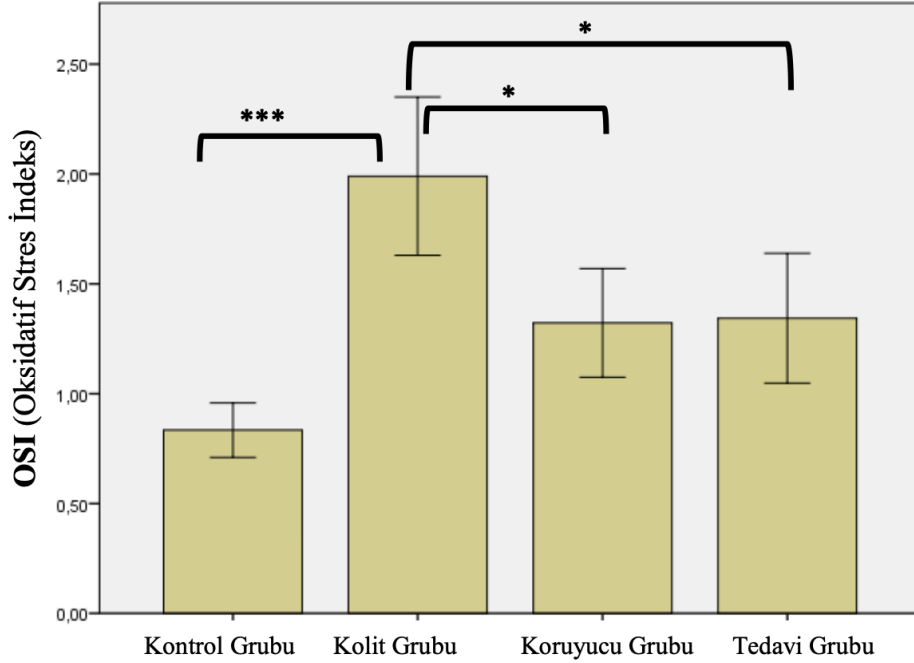
4.1.3. Oksidatif Stres İndeks (OSI)

Kontrol, kolit, koruyucu ve tedavi gruplarında serum OSI değerlendirmesinde elde edilen veriler ile yapılan Anova analizi sonucunda, gruplar arasında OSI değeri anlamlı bir farklılık göstermiştir ($p<0,001$).

Tablo 3. Gruplara Ait Serum OSI Değerleri

	Kontrol	Kolit	Koruyucu	Tedavi	P
OSI	0,83±0,16	1,98±0,47	1,32±0,32	1,34±0,39	0,001*

Gruplar arasındaki anlamlı fark Tukey analizi ile çözümlenmiş, sonuçları şekil 4’de verilmiştir.



Şekil 4. Gruplara Ait Serum OSI değerlerinin karşılaştırılması (* $p<0,05$, *** $p<0,001$ düzeyinde anlamlıdır.)

Gruplara ait serum OSI değerleri incelendiğinde (Şekil 4) kontrol ile kolit ($p<0,001$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüş ($p<0,001$); kolit grubunda OSI

değerlerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Kolik grubu ile koruyucu ($p<0.05$) ve tedavi ($p<0.05$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiş, koruyucu ve tedavi gruplarında OSI değerlerinde azalma olduğu görülmüştür. Kontrol grubu ile koruyucu ve tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$). Elde edilen bu sonuçlar değerlendirildiğinde, hesperidinin OSI değerlerinde azaltıcı şekilde, anlamlı bir etkisinin olduğu belirlenmiştir.

4.2. IFN- γ ve IL-6 Ait Bulgular

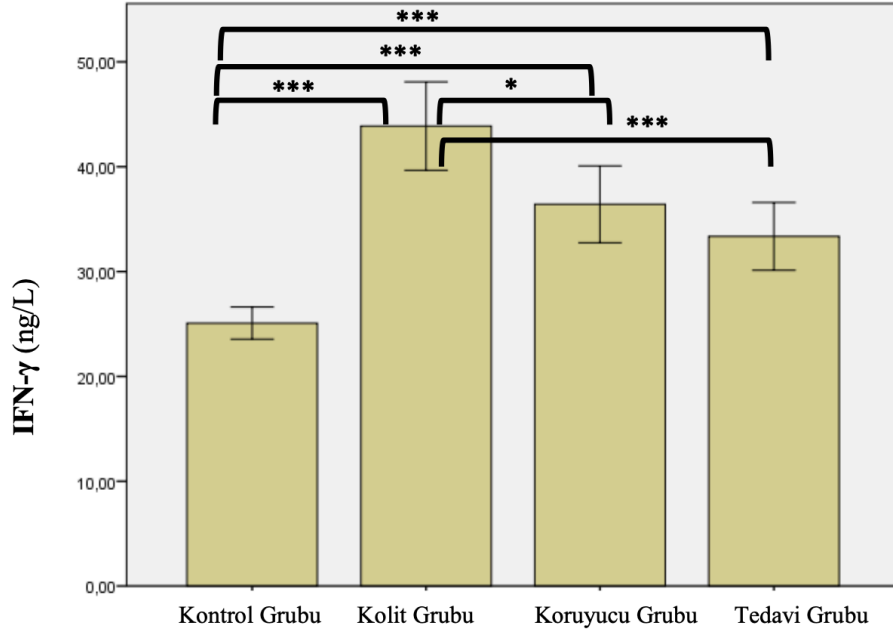
4.2.1. IFN- γ

Kontrol, kolit, koruyucu ve tedavi gruplarında serum IFN- γ seviyeleri değerlendirmesinde elde edilen veriler ile yapılan Anova analizi sonucunda, gruplar arasında IFN- γ değeri anlamlı bir farklılık göstermiştir ($p<0,001$).

Tablo 4. Serum IFN- γ seviyeleri

	Kontrol	Kolit	Koruyucu	Tedavi	p
IFN-γ	25,08 \pm 2,01	43,87 \pm 5,57	36,41 \pm 4,84	33,35 \pm 4,28	0,001*

Gruplar arasındaki anlamlı fark Tukey analizi ile çözümlenmiş, sonuçları şekil 5 de verilmiştir.



Şekil 5. Gruplara Ait Serum IFN- γ seviyeleri (* $p<0.05$, *** $p<0,001$ düzeyinde anlamlı)

Gruplara ait serum IFN- γ seviyeleri değerleri incelendiğinde (Şekil 5) kontrol ile kolit ($p<0,001$), koruyucu ($p<0.001$) ve tedavi ($p<0.001$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiş; kolit, koruyucu ve tedavi gruplarında IFN- γ seviyeleri değerlerinde artış olduğu görülmüştür. Kolit grubu ile koruyucu ($p<0.05$) ve tedavi ($p<0.001$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiş; koruyucu ve tedavi grubunda IFN- γ seviyelerinin başta tedavi grubu olmak üzere koruyucu grupta da azaltıcı etkisinin olduğu görülmüştür. Elde edilen bu sonuçlar değerlendirildiğinde, hesperidin IFN- γ seviyeleri değerlerinde azaltıcı şekilde, anlamlı bir etkisinin olduğu belirlenmiştir.

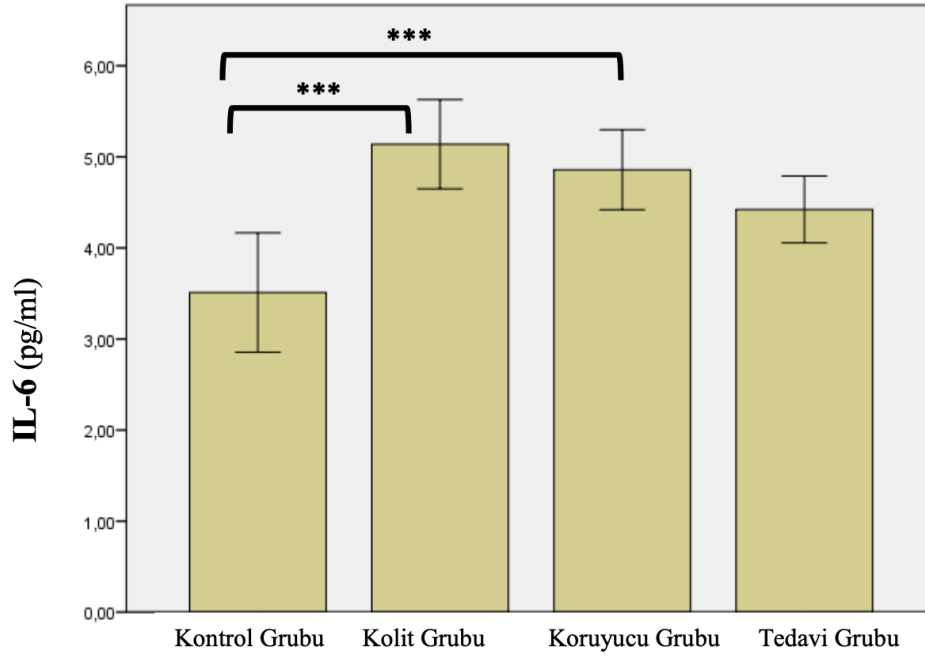
4.2.2. IL-6

Kontrol, kolit, koruyucu ve tedavi gruplarında serum IL-6 seviyeleri değerlendirmesinde elde edilen veriler ile yapılan Anova analizi sonucunda, gruplar arasında IL-6 değeri anlamlı bir farklılık göstermiştir ($p<0,001$).

Tablo 5. Serum IL-6 seviyeleri

	Kontrol	Kolit	Koruyucu	Tedavi	p
IL-6	3,51±0,86 ^c	5,13±0,64 ^a	4,85±0,58 ^b	4,42±0,48 ^b	0,001*

Gruplar arasındaki anlamlı fark Tukey analizi ile çözümlenmiş, sonuçları şekil 6 de verilmiştir.



Şekil 6. Gruplara Ait Serum IL-6 seviyeleri (***) p<0,001 düzeyinde anlamlı)

Gruplara ait serum IL-6 seviyeleri değerleri incelendiğinde (Şekil 6) kontrol ile kolit (p<0,001) ve koruyucu (p<0,001) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür. Kolit grubu ile koruyucu ve tedavi grubu IL-6 seviyeleri değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (p>0,05). Kolit, koruyucu ve tedavi gruplarında IL-6 seviyesinin en düşük tedavi grubunda olduğu görülmüş, ama istatistiki bir fark belirlenmemiştir. Elde edilen bu sonuçlar değerlendirildiğinde, hesperidinin IL-6 değerinde sadece koruyucu grupra azaltıcı şekilde, anlamlı etkisinin olduğu saptanmıştır.

4.3. Histopatolojik Bulgular:

Kolon dokusu değerlendirilirken mukoza epitel dejenerasyon ve nekrozu, enflamasyon, hiperemi, ödem, nekroz ve hemoraji kriterleri kullanılarak, lezyon şiddeti ve yaygınlığına göre (-) Yok; (+) Hafif; (++) Orta; (+++) Şiddetli; (++++) Çok Şiddetli olarak semikantitatif skorlama yapılmıştır.

Tablo 6. Histopatolojik Bulguların Semikantitatif Skorlanması

Grup Adı	Epitel Dej/Nekrozu	Enflamasyon	Hiperemi	Ödem	Nekroz	Hemoraji
Kontrol Grubu						
Kontrol 1	-	+	+	-	-	-
Kontrol 2	-	-	+	-	-	-
Kontrol 3	-	-	-	-	-	-
Kontrol 4	-	-	-	-	-	-
Kontrol 5	-	+	+	-	-	-
Kontrol 6	-	-	-	-	-	-
Kontrol 7	-	-	-	-	-	-
Kolit Grubu						
Kolit 1	+	++++	++	++++	++++	++++
Kolit 2	++++	++++	+++	+++	++++	++++
Kolit 3	+++	+++	++++	++++	++	+++
Kolit 4	++++	++++	++++	++++	++++	++++
Kolit 5	+++	+++	+++	++++	+++	+++
Kolit 6	+++	+++	+++	+++	++	+++
Kolit 7	+	++	+++	++	+	++
Koruyucu Grubu						
Koruyucu 1	-	++	++	++	++	++
Koruyucu 2	-	++	+	++	-	+
Koruyucu 3	-	++	++	++	++	+
Koruyucu 4	-	+++	++	++	+	++
Koruyucu 5	++++	+++	+	+++	++++	+++
Koruyucu 6	++++	+++	++	++	+++	+++
Koruyucu 7	-	++	++	++	-	++
Tedavi Grubu						
Tedavi 1	++++	++++	++	+++	+++	+++
Tedavi 2	++	++	+++	+++	+++	+++
Tedavi 3	+	+++	+++	++++	+	++
Tedavi 4	++++	+++	++	+++	++++	+++
Tedavi 5	-	++	+++	++	-	++
Tedavi 6	++	++	+++	+++	+++	+++
Tedavi 7	++	++	+++	+++	+++	+++

4.3.1. Kontrol Grubunun Histopatolojik Bulguları

Bu grupta incelenen örneklerde; bağırsak mukozası yüzey epiteli ve kriptler arasında yaygın goblet hücreleri içeren ve lümeneye doğru papiller uzantılar yapan villuslar ile L. propriyada birkaç olguda az sayıda lenfoplazmasiter hücreler ile tek tük eozinofil lökositlerin yer aldığı normal kolon histolojisi izlenmiştir.

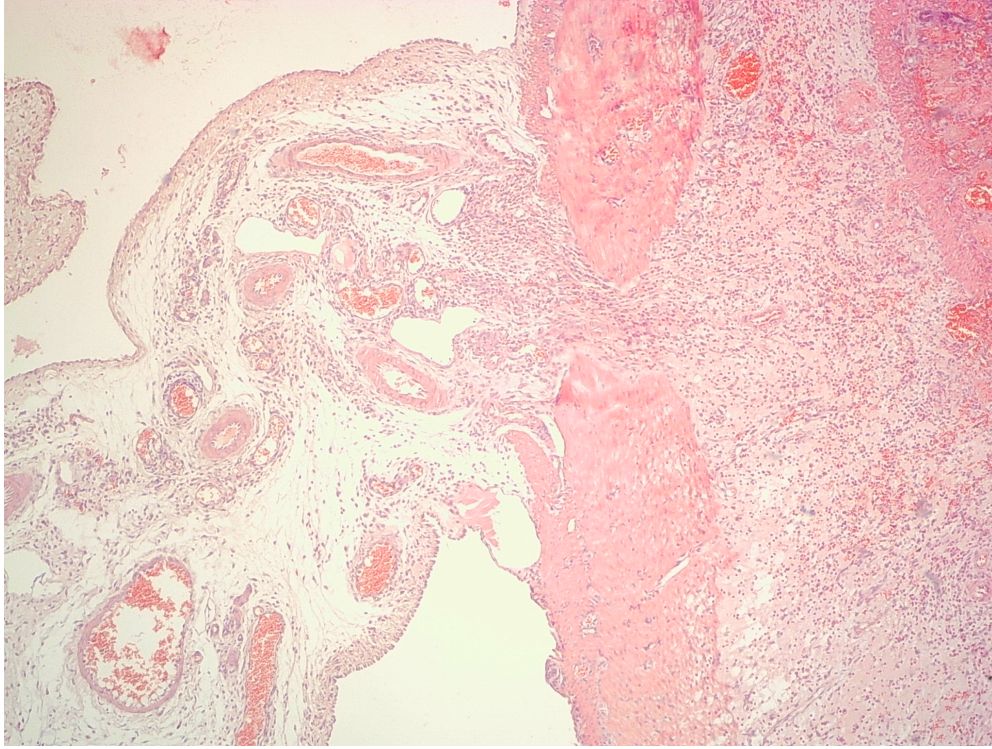


Resim 3. Kontrol Grubuna Ait Histopatolojik Görüntü

4.3.2. Kolit Grubunun Histopatolojik Bulguları

Bu grupta genel olarak lamina epitelyalisten başlayarak, lamina propriya ve submukozayı da içine alarak Tunika muskularisin değişen derecelerde etkilendiği, yer yer serozaya kadar uzanan yaygın ve ileri derecede nekrotik değişiklikler gözlenmiştir. Nekroz dağılımı 4 olguda bağırsak yüzeyini tamamen içerisine almakla birlikte, 2 olguda fokal nekrozlarla karakterize ve sağlam epitel ve mukoza katmanlarından keskin sınırlarla ayrılmaktadır. Nekrotik bölgelerde; yoğun ödem, çok sayıda polimorf nükleer lökosit

infiltrasyonu ve yaygın hemorajiler eşlik etmekle birlikte, nekrotik dokuların morfolojik olarak seçilemediği, amorf homojen eozinofilik görünüm aldıkları dikkati çektir. Şiddetli nekrozların şekillendiği olgularda, seroza ile nekrotik m.üsküler kat sınırında, çoğunluğu karyorektik nötrofil lökositler ve nekrotik hücelere ait kromatin kalıntılarından oluşan geniş bir band izlenmiştir. Bir olguda, epitel katmanın kaybolduğu, propriyada genç fibroblastlar ve neovaskularizasyon ile karakterize granülasyon dokusu şekillendiği gözlenmiştir. İki olguda, histopatolojik değişikliklerin propriya ve submukozada hafif ve orta derecede hiperemi ile multifokal hemoraji, yine hafif polimorf nüklear lökosit infiltrasyonu ile daha hafif düzeyde şekillendiği gözlenmiştir.

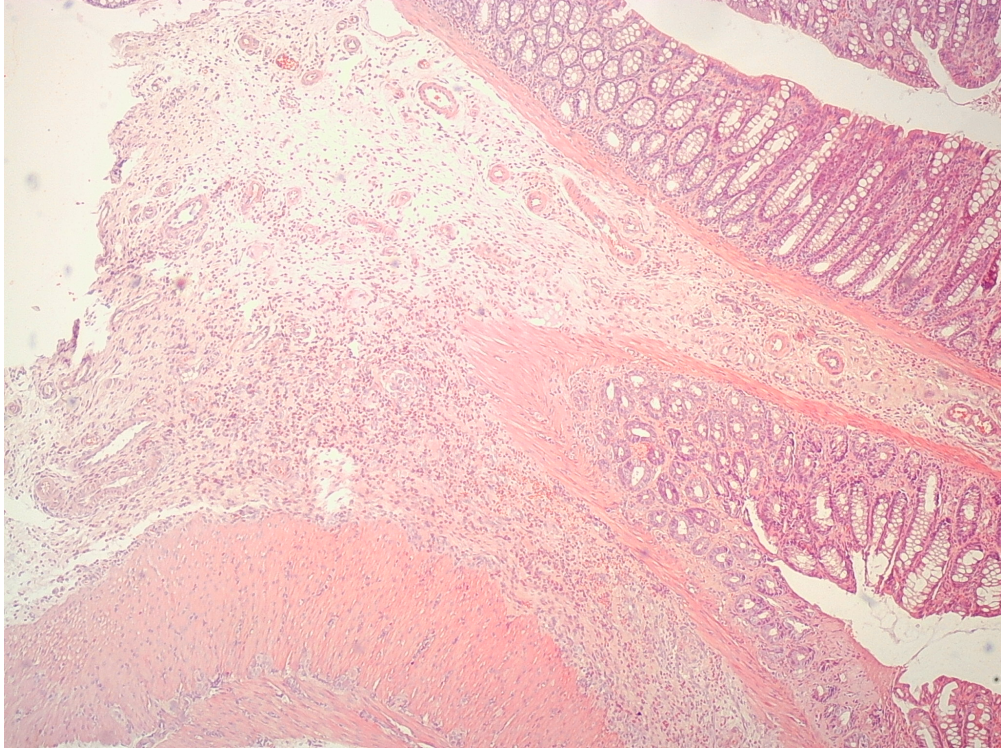


Resim 4. Kolit Grubuna Ait Histopatolojik Görüntü

4.3.3. Koruyucu Grubun Histopatolojik Bulguları

Bu grupta 3 olguda tüm bağırsak katmanlarını içine alan yaygın nekrozlar gözlenmiştir. Bununla birlikte, histopatolojik değişiklikler submukozal bölgede damarlarda ileri derecede hiperemi, yaygın ödem ve yoğun enflamatuvar hücre infiltrasyonları ile karakterize ve değişen derecelerde hemorajiler dikkati çekmiştir. Tunika m.üskularisin, 3

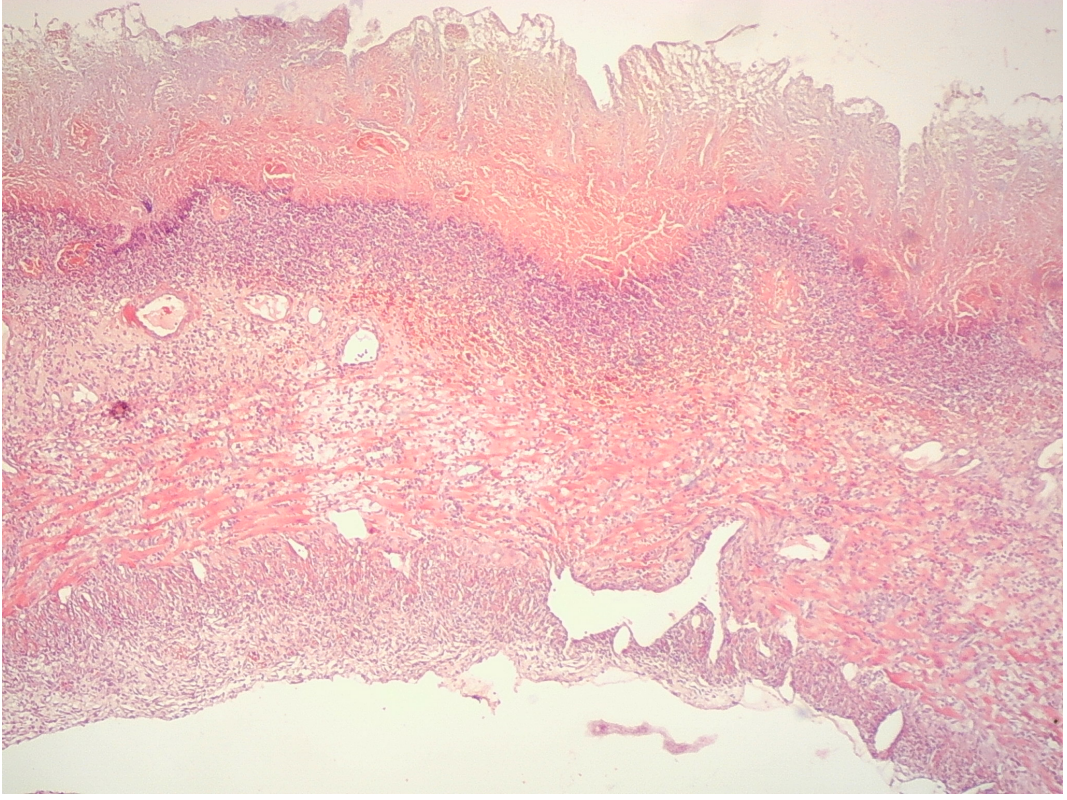
olguda homojen görünüm alarak kalınlaştığı ve yer yer nekroza uğradığı tespit edilirken, submukozanın yukarısında yeralan bölgelerin genel olarak etkilenmediği ve epitel katı ile kriptlerde patolojik değişikliklerin bulunmadığı ortaya konulmuştur. Yalnız bir olguda, kolon serozasını yıkımlayarak enflamatuar değişikliklerin, çevre mezenteriyal yağ dokuya ilerlediği dikkati çekmiştir.



Resim 5. Koruyucu Grubuna Ait Histopatolojik Görüntü

4.3.4. Tedavi Grubunun Histopatolojik Bulguları

Bu grupta incelenen kolon örneklerinde; iki olguda tüm kolon mukoza katmanını içine alan derin nekroz ve hemorajiler tespit edilirken, bu değişikliklerin tüm kolon yüzeyini etkileyen şekilde şiddetli derecede olduğu ortaya konulmuştur. Diğer olgularda; patolojik değişiklikler genellikle submukoza ile sınırlı, hiperemi, ödem ve şiddetli enflamasyon ile karakterize ve bu olgularda epitel katının etkilenmediği gözlenmiştir.



Resim 6. Tedavi Grubuna Ait Histopatolojik Görüntü

5. TARTIŞMA

Deneysel kolit modelinde hesperidinin olası koruyucu ve tedavi edici etkilerinin araştırıldığı çalışmada, ağırlıkları 250-350 gr arasında olan, 3-4 aylık Winstar Albino ırkı dişi ratlarda asetik asit ile kolit oluşturulan kontrol, kolit, koruyucu ve tedavi gruplarında TAS, TOS, OSI, IL-6 ve IFN- γ ölçümleri ve histopatolojik bulguları incelenmiştir.

Hesperidin, bir flavanon tipi flavonoid olan, turunçgillerde bol miktarda bulunan ve geniş bir farmakolojik etkiye sahip olan bir bileşiktir (Xu ve diğerleri, 2009). Hesperidin anti-inflamatuar, güçlü antioksidatif ve antimikrobiyal aktiviteye sahiptir (Yurtal ve diğerleri, 2020).

Çalışmamızda gruplara ait serum TAS değerlendirilmesinde kontrol ile kolit grubu arasında ($p<0,001$) düzeyinde anlamlı bir farklılık görülmüştür. Kolit grubuna kıyasla koruyucu ve tedavi grupları arasında TAS değerlerinde azalma olmuş, bu azalmada anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir ($p>0.05$). TOS değerlendirilmesinde kontrol ile kolit ($p<0,001$), koruyucu ($p<0.05$) ve tedavi ($p<0,001$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmüş; tedavi ve koruyucu grubunda TOS değerinin kolit grubuna göre düşüş gösterdiği belirlenmiştir. Tedavi grubunda TOS değerinde azaltıcı şekilde anlamlı fark görülürken, koruyucu grubunda gözlenen TOS değeri düşüşünde anlamlı bir fark görülmemiştir. Kolit grubu ile koruyucu ($p<0.05$) ve tedavi ($p<0.05$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiş, koruyucu ve tedavi gruplarında OSI değerlerinde azalma olduğu görülmüştür. OSI değerlerinde ise azaltıcı şekilde bir etkisinin olduğu belirlenmiştir. Bu durum hesperidinin toplam antioksidan kapasiteyi arttırarak oksidan kapasiteyi azaltarak kolit üzerinde iyileştirici etkisi olduğunu ortaya koymuştur.

Ülseratif kolit inflamasyonunun oluşum sürecinde immünolojik mekanizmalar aktif olarak rol oynamaktadır (Dolar, 1998; Halstensen ve diğerleri, 1990). İmmün hücrelerin uyarılması, büyük miktarda sitokin ve inflamatuvar mediyatörlerin serbest kalmasına neden olur. Bu durum, dokuda hasara yol açar ve inflamasyonun artmasına sebep olur. Aktif ülseratif kolit durumunda hastaların kolonundaki makrofajlar, IL-1beta, TNF- α ve IFN- γ , IL-6 oluştururlar, bu da ateşi ve akut faz yanıtını tetikler (Dolar, 1998; Masuda ve diğerleri, 1995). Bağırsaktaki epitelyal hücre geçirgenliği IFN- γ etkisiyle değişirken, kollajen sentezi TGF-

beta, IL-1 ve IL-6 tarafından uyarılır. Endotelyum ise IL-1, TNF, IL-6 ve IFN- γ 'nın etkisiyle değişiklik gösterir. Bu durum, bağırsakta lokal iskemi oluşumuna ve dolayısıyla damarsal anormalliklerin ortaya çıkmasına yol açar. Mukozada artan sitokin yoğunluğu, matriksin yıkımına ve fibroblastlarda metalloproteinaz salınımına yol açar (Boughton-Smith ve diğerleri, 1990; Halstensen ve diğerleri 1990; Scott ve diğerleri, 1986).

Çalışmamızda gruplara ait serum IFN- γ seviyeleri değerlendirmesinde kolit grubu ile koruyucu ($p<0.05$) ve tedavi ($p<0.001$) grupları arasında, koruyucu ve tedavi grubunda IFN- γ seviyelerinin başta tedavi grubu olmak üzere koruyucu grupta da azaltıcı anlamlı bir etkisinin olduğu belirlenmiştir. IL-6 seviyeleri değerlendirmesinde ise kontrol ile kolit ($p<0,001$) ve koruyucu ($p<0.001$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir. Kolit, koruyucu ve tedavi grubunda IL-6 seviyesinin en düşük tedavi grubunda olduğu görülmüş, bu düşüş anlamlı bir farklılık yaratmazken, koruyucu grupta azaltıcı şekilde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar saptanmıştır. Hesperidin hem tedavi hem de koruyucu gruplarda IFN- γ seviyeleri değerlerinde azaltıcı şekilde bir etkisinin olduğu belirlenmiş; IL-6 değerlerinde ise sadece koruyucu grupta azaltıcı şekilde bir etkisi olduğu belirlenmiştir. Murata ve diğerleri (1995) tarafından yapılan bir çalışma, IL-6 ve IL-8 gibi proinflatuar sitokinlerin artışının ve IL-2 ile IFN- γ 'nın azalışının, IL-10'un artmış üretimi ile düzenlendiğini ve bu durumun ülseratif kolit patogenezinde belirleyici olduğunu göstermiştir. Funakoshi ve diğerleri (1998) yaptıkları bir başka çalışmada ise, kontrol grubuna kıyasla Crohn hastalığı ve ülseratif kolitli hastalarda IL-1beta, IL-6, IL-8 ve TNF α mRNA'sında artan ekspresyon belirlemişlerdir. Ayrıca, Masuda ve diğerleri (1995) tarafından yapılan bir çalışmada, aktif olmayan ülseratif kolit durumunda bile IL-8, TNF- α ve IFN- γ mRNA'da artış olduğunu ve bu üç sitokinin hastalığın tekrarlayan inflamasyon sürecinde önemli rol oynadığını gözlemlemişlerdir. Funakoshi ve diğerleri (1995) tarafından gerçekleştirilen bir çalışma, IL-1beta, IL-6, TNF- α 'nın ülseratif kolitli hastalardaki mukozal lezyonlarda artan ekspresyonunun, bu inflamatuvar sitokinlerin hastalığın oluşumunda önemli bir rolü olduğunu göstermiştir. Guimbaud ve diğerleri (1998) yaptıkları bir başka çalışmada ise, ülseratif kolit durumunda 4 proinflatuar sitokin (IL-1beta, TNF- α , IL-6 ve IL-8) üretiminde artış gözlemlemişlerdir. Göral ve diğerleri (2006) yaptıkları bir çalışmada, IL-2Rsp, IL-6, IL-8, IL-10 seviyelerinde kontrol grubuna kıyasla önemli bir farklılık olduğunu, fakat IL-1beta ve TNF- α seviyelerinde anlamlı bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Ayrıca, bu sitokinlerin IL-2Rsp, IL-6, IL-8, IL-10, ülseratif kolitli hastaların teşhis, tedavi, izlem ve prognozunda

kullanılabilir parametreler olabileceğini belirtmişlerdir. Xu ve diğerleri (2009) hesperidinin farelerde deneysel ülseratif kolit üzerindeki etkisinin araştırdıkları çalışmada, hesperidin'in oral uygulamasının DAI, MPO aktivitesi, MDA içeriği ve serumdaki IL-6 seviyesini önemli ölçüde azalttığını ($p<0.01$), ancak serumdaki IL-4 seviyesi üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını bildirmişlerdir (Xu ve diğerleri, 2009). Diğer çalışmalarla aynı şekilde bizim çalışmamızda; IL-6 değerlerinde koruyucu grupta azaltıcı şekilde bir etkisi olduğu belirlenmiştir. Bu durum hesperidinin antioksidan ve antiinflamatuvar özellik sergileyerek kolitin tedavisinde etkili olduğunu düşündürmektedir.

Asetik asit ile indüklenen deneysel modelde hesperidin metil kalkanın koruyucu etkilerinin araştırıldığı çalışmada nötrofil infiltrasyonunu, ödem, kolon kısalmasını, makro ve mikroskopik hasarları önemli ölçüde azalttığı; tedavi ile elde edilen kolit iyileşmesi, kolon antioksidan düzeyinin artışıyla ve kolonda TNF- α , IL-6, IL-1 β ve IL-33 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin inhibisyonuyla ilişkili olduğu belirlenmiştir. Çalışmanın sonucunda asetik asit ile indüklenen kolitte hesperidin metil kalkanın NF- κ B aktivasyonunu engelleyerek sitokinlerin azalmasını sağladığını, kolitte antioksidan yanıtı artırmak ve inflamasyonu azaltmak için etkili olduğu bildirilmiştir (Guazelli ve diğerleri, 2021). Onal ve diğerleri (2022) hesperidinin osteomyelit grubuna kıyasla NF- κ B protein seviyelerini azaltarak anti-enflamatuvar etkisini ve NrF-2 protein seviyelerini artırarak antioksidan etkisini sergilediğini ortaya koymuştur. Nükleer transkripsiyon faktörü olan NF- κ B, enflamatuvar, bağışıklık ve stres tepkileriyle ilişkilidir. NF- κ B, proenflamatuvar sitokinlerin üretimini düzenleyerek hem doğal hem de adaptif bağışıklığa katkıda bulunur (Li ve diğerleri, 2002). Hücrelerde NF- κ B'nin aktivasyonu, IL-1, IL-6, interleukin 8 (IL-8) ve TNF gibi proenflamatuvar aracı maddelerin artışına neden olur. NF- κ B aktivitesinin sürekli olarak inhibisyonu, birkaç hayvan modelinde enflamatuvar hastalıkların kontrolünde etkili olmuştur. Örneğin, NF- κ B aktivitesinin bloke edilmesinin romatoid sinovyumda hem inflamasyonu hem de doku hasarını önlediği gösterilmiştir (Bondeson ve diğerleri, 1999). Bizim çalışmamızda da; hesperidin hem tedavi hem de koruyucu gruplarda IFN- γ seviyeleri değerlerinde azaltıcı şekilde bir etkisinin olduğu belirlenmiş; IL-6 değerlerinde ise sadece koruyucu grupta azaltıcı şekilde bir etkisi olduğu belirlenmiştir. Bu durum hesperidinin antioksidan ve antiinflamatuvar özellik sergileyerek kolitin tedavisinde etkili olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamıza paralel incelenen literatürlerin değerlendirmesi sonucunda, yukarıda yer

alan birçok çalışmada deneysel kolit modellerinde koruyucu etkilerin araştırıldığı ve bunların sitokinler (IL-6, IFN- γ) üzerinde düşürücü etkiye sahip olduğu aktarılmıştır.

Ülseratif Kolitte, kolon duvarında önemli patolojik değişiklikler meydana gelir. Bu değişiklikler şunlardır: mukozal erozyon ve ülserasyon (yüzeysel tahribat), kolon bez yapısında bozulmalar, mukoza ve submukozada ödem ile inflamatuvar hücre infiltrasyonu (iltihap hücrelerinin dokuya sızması). Bu doku hasarının temel nedeni genellikle inflamasyondur. İnflamasyonun bir sonucu olarak, bağışıklık sistemi yanıtı aktive olur ve lenfositlerin çoğalması, nötrofillerin birikimi ve sitokinlerin (iltihapla ilişkili proteinler) üretiminin artması gibi olaylar meydana gelir (Khan ve diğerleri., 2011; Sartor 2006).

Crespo ve diğerleri (1999)'nın yaptıkları rat çalışmasında; 10 mg/kg ve 25 mg/kg hesperidinin kolon hasarını azalttığı gösterilmiştir. Polat ve diğerleri (2018)'nin tedavi ajanı olarak hesperidinin 100 mg/kg dozda oral gavaj yardımıyla uyguladıkları çalışmada; mikroskopik incelemelerde kolit modeli oluşturulan grubun kolon mukozasında ağır histopatolojik bulgulara rastlanırken; hesperidin tedavisi uygulanan grupta bu değişikliklerin hafiflemiş olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda kontrol grubunda normal kolon histolojisi izlenmiştir. Kontrol grubuna kıyasla kolit grubunda ileri derecede kolonda epitel dej/nekrozu, enflamasyon, hiperemi, ödem, nekroz ve hemoraji de histopatolojik bulgular belirlenmiştir. Hesperidinin koruyucu ve tedavi edici gruplarında kolit grubuna kıyasla daha düşük skorlar gözlenmiştir. Hesperidin tedavi grubunda tespit edilen lezyonların, şiddet ve yaygınlık açısından, koruma grubuna göre daha ileri düzeyde olduğu değerlendirilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada 3-4 aylık, ağırlıkları 250-350 gr arasında olan Winstar Albino ırkı dişi ratlarda asetik asit ile oluşturulan deneysel kolit modelinde hesperidinin olası koruyucu ve tedavi edici etkilerinin belirlenmesini amaçlayan çalışmanın sonuçları aşağıda verilmiştir.

- TAS değerlendirilmesinde kontrol ile kolit grubu arasında ($p<0,001$) düzeyinde anlamlı bir farklılık görülmüştür. Kolit grubuna kıyasla koruyucu ve tedavi grupları arasında TAS değerlerinde azalma olmuş, bu azalmada anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir ($p>0,05$). Hesperidinin TAS değerlerinde azaltıcı şekilde, anlamlı bir etkiye rastlanmamıştır.

- Gruplara ait serum TOS incelendiğinde kontrol ile kolit ($p<0,001$), koruyucu ($p<0,05$) ve tedavi ($p<0,001$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiş. Kolit grubunda yükselen TOS değeri tedavi ve koruyucu grubunda düşüş gösterdiği belirlenmiştir. Tedavi grubunda TOS değerinde azaltıcı şekilde anlamlı fark görülürken, koruyucu grubunda gözlenen TOS değeri düşüşünde anlamlı bir fark görülmemiştir.

- Kolit grubu ile koruyucu ($p<0,05$) ve tedavi ($p<0,05$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiş, koruyucu ve tedavi gruplarında OSI değerlerinde azalma olduğu görülmüştür. Hesperidinin OSI değerlerinde ise azaltıcı şekilde bir etkisinin olduğu belirlenmiştir.

- Kontrol ile kolit ($p<0,001$), koruyucu ($p<0,001$) ve tedavi ($p<0,001$) grupları arasında IFN- γ seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir. Kolit grubu ile koruyucu ($p<0,05$) ve tedavi ($p<0,001$) grupları arasında IFN- γ seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiş; koruyucu ve tedavi grubunda IFN- γ seviyelerinin başta tedavi grubu olmak üzere koruyucu grupta da azaltıcı etkisinin olduğu görülmüştür. Hesperidin IFN- γ seviyeleri değerlerinde azaltıcı şekilde, anlamlı bir etkisinin olduğu belirlenmiştir.

- IL-6 seviyeleri değerlendirmesinde ise kontrol ile kolit ($p<0,001$) ve koruyucu ($p<0,001$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir. Kolit, koruyucu ve tedavi grubunda IL-6 seviyesinin en düşük tedavi grubunda olduğu görülmüş, bu düşüş anlamlı bir farklılık yaratmazken, koruyucu grupta azaltıcı şekilde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar saptanmıştır.

- Kontrol grubunda normal kolon histolojisi izlenmiş, hesperidin tedavi grubunda tespit edilen lezyonların, şiddet ve yaygınlık açısından, koruma grubuna göre daha ileri düzeyde olduğu değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada hesperedinin antioksidan ve antiinflamatuvar etkinlik sergileyerek nispeten kolitin yarattığı oksidatif hasarı ve doku hasarını iyileştirebileceği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

- Ahmadi, A., Hosseinimehr, S.J., Naghshvar, F., Hajir, E., Ghahremani, M. (2008). Chemoprotective effects of hesperidin against genotoxicity induced by cyclophosphamide in mice bone marrow cells: *Archives of Pharmacal Research*, 31(6): 794–997. doi: 10.1007/s12272-001-1228-z
- Akbulut, G. (2019). *Gastrointestinal sistem hastalıklarında tıbbi beslenme tedavisi*. Ankara: Ankara Nobel Tıp Kitabevleri.
- Akpınar H. (2012). Ülseratif Kolitte Özellikler, Belirtiler, Bulgular ve Doğal Seyiri. *Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Yayınları*
- Ali, F. E. M., İbrahim, İ. M., Ghogar, O. M., Abd-alhameed, E. K., Althagafy, H. S., Hassanein, E. H. M. (2023). Therapeutic interventions target the NLRP3 inflammasome in ulcerative colitis: Comprehensive study. *World Journal of Gastroenterology*, 29(6):1026-1053. doi: 10.3748/wjg.v29.i6.1026
- Anderson, C. A., Boucher, G., Lees, C. W., Franke, A., D'Amato, M., Taylor, K. D., ... Rioux, J. D. (2011). Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. *Nature Genetics*, 43:246-252
- Atınc, M. ve Kalkan, İ. (2018). Flavonoidler ve Sağlık Üzerine Etkileri. *Aydın Gastronomy*, 2(1):31-38
- Bondeson, J., Foxwell, B., Brennan, F., Feldmann, M. (1999). Defining therapeutic targets by using adenovirus: blocking NF- κ B inhibits both inflammatory and destructive mechanisms in rheumatoid synovium but spares anti-inflammatory mediators. *Proceedings of the National Academy of Sciences the United States of America*, 96(10): 5668-5673
- Boughton-Smith, N., Pettipher, R. (1990). Lipid mediators and cytokines in inflammatory bowel disease. *European Journal of Gastroenterol Hepatology*; 2: 241-5
- Cannataro, R., Fazio, A., La Torre, C., Cristina Caroleo, M., Cione, E. (2021). Polyphenols in the Mediterranean Diet: From Dietary Sources to microRNA Modulation.

Antioxidants, 10(2): 328. doi.org/10.3390/antiox10020328

- Carballo-Villalobos, A., González-Trujano, M., Pellicer, F., López-Muñoz, F. (2016) Antihyperalgesic Effect of Hesperidin Improves with Diosmin in Experimental Neuropathic Pain. *BioMed Research International*, 1-12. doi.org/10.1155/2016/8263463.
- Crespo, M.E., Calvez, J., Cruz, T., Ocete, M.A. (1999). Anti-Inflammatory Activity of Diosmin and Hesperidin in Rat Colitis Induced by TNBS. *Planta Medica*, 65, 651-653.
- Dağlı, Ü. (2012) İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarının Epidemiyolojisi ve Etyopatogenezi. *Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Yayınları*, 15-24
- Danese, S., Roda, G., Peyrin-Biroulet, L. (2020). Evolving therapeutic goals in ulcerative colitis: towards disease clearance. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 17, 1-2. doi:10.1038/s41575-019-0211-1
- Demir, N., Erzin, Y. Z. (2014). İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Klinik Belirtiler. *İstanbul Güncel Gastroenteroloji*; 18/4
- Dheyaa, M., Vora, N., Prajiwal, P. (2023) Ulcerative colitis: Addressing the manifestation, the role of fecal microbiota transplantation as a novel treatment option and other therapeutic updates. doi:10.1016/j.disamonth.2023.101606
- Dolar, M.E. (1998). Ülseratif kolitte serum sitokin düzeyleri: Hastalık aktivitesi ve akut faz reaktanlar ile ilişkileri. *Turkish Journal of Gastroenterology*, (9)370-73.
- Du, L., Ha, C. (2020). Epidemiology and Pathogenesis of Ulcerative Colitis. *Gastroenterology Clinics of North American*. doi:10.1016/j.gtc.2020.07.005
- Dumlu Bilgin, G., Şimşek, M. (2023). Ülseratif Kolit ve Beslenme. *Türkiye Klinikleri*, 37-46.
- Ekbom, A., Helmick, C., Zack, M., Adami, H.O. (1991). The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden. *Gastroenterology*, 100:350.
- Erel, O. (2004). A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clinical Biochemistry*, 37(2):112-9.

- Erel, O. (2005). A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical Biochemistry*, 38(12):1103-11.
- Ertürk, M. (2013). Ülseratif Kolitli Hastalarımızın Epidemiyolojik Özellikleri. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*, 4(1):13-5
- Feuerstein, J.D., Moss, A.C., Farraye, F.A. (2019). Ulcerative Colitis. *Mayo Clinic Proceedings*, 94(7), 1357-1373. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.01.018
- Flores, A., Burstein, E., CIPHER, D.J., Feagins, L.A. (2015). Obesity in inflammatory bowel disease: A marker of less severe disease. *Digestive Diseases and Sciences*, 60(8):2436-45.
- Funakashi, K., Sugimura, K., Anezaki, K., Bannai, H., Asakura, H. (1998). Spectrum of cytokines gene expression in intestinal mucosal lesions of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Digestion*, 59(1): 73-8. doi: 10.1159/000007470
- Funakoshi, K., Sugimura, K., Sasakawa, T., Bannai, H., Anezaki, K., Ishizuka, K., ... Asakura, H. (1995). Study of cytokines in ulcerative colitis. *Journal of Gastroenterology*, 8:61-3
- Galipeau, H.J., Caminero, A., Turpin, W., Bermudez-Brito, M., Santiago, A., Libertucci, J., ... Verdu, E.F. (2020). Novel Fecal Biomarkers That Precede Clinical Diagnosis Of Ulcerative Colitis. *Journal Of Gastroenterology*, 160:1532–1545. doi: 10.1053/j.gastro.2020.12.004
- Garg, A., Garg, S., Zaneveld, L.J.D., Singla, A.K. (2001). Chemistry and pharmacology of the citrus bioflavonoid hesperidin. *Phytotherapy Research*, 15, 655–669.
- Godala, M., Gaszynska, E., Zatorski, H., Małeczka-Wojcieszko, E. (2020). Dietary Interventions in Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*, 14:4261. doi.org/10.3390/nu14204261
- Göral, V., Çelenk, T., Kaplan, A., Şit, D. (2006). Ülseratif kolitli hastalarda plazma sitokin düzeyleri. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 5(1):16-19
- Guazelli, C.F.S., Fattori, V., Ferraz C.R., Borghi, S.M., Casagrande, R., Baracat, M.M., Verri, W.A. (2020). Antioxidant and anti-inflammatory effects of hesperidin methyl chalcone in experimental ulcerative colitis. *Chemico-Biological Interactions*. doi:

10.1016/j.cbi.2020.109315

- Guimbaud, R., Bertrand, V., Chauvelot-Moachon, L., Quartier, G. (1998). Network of inflammatory cytokines and correlation with disease activity in ulcerative colitis.
- Halstensen, T.S., Mollnes, T.E., Garred, P., (1990). Epithelial deposition of immunoglobulin G1 and activated complement (C3b and terminal complement complex) in ulcerative colitis. *Journal of Gastroenterology*, 1264-70.
- Jarmakiewicz-Czaja, S., Piatek, D., Filip, R. (2020). The Influence of Nutrients on Inflammatory Bowel Diseases. *Journal of Nutrition and Metabolism*. doi: 10.1155/2020/2894169
- Jowett, S.L., Seal, C.J., Pearce, M.S., Phillips, E., Gregory, W., Barton, J.R., (2004). Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: A prospective cohort study.
- Kobayashi, T., Siegmund, B., Le Berre, Wei, S. C., Ferrante, M., Shen, B., ... Hibi, T. (2020). Ulcerative colitis. *Nature Reviews Disease Primers*, 6;74.
- Kolaç, T., Gürbüz, P., Yetiş, G. (2017). Doğal Ürünlerin Fenolik İçeriği ve Antioksidan Özellikleri. *İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dergisi*, 5(1), 26-42.
- Köseler, E. (2016). Ülseratif Kolitte Nutrisyon. *Güncel Gastroenteroloji*, 20(3).
- Langholz, E., Munkholm, P., Davidsen, M., Binder, V., (1994). Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Journal of Gastroenterology*, 107:3.
- Lebreton, M. (1828) Sur la matiere cristalline des orangettes, et analyse de ces fruits non encore developpes, famille des. Hesperidees. *Journal de Pharmacie et de Sciences Accessories*, 14:377.
- Levine, D.S., Haggitt, R.C. (1989). Normal histology of the colon. *The American Journal of Surgical Pathology*, 13:966–984
- Li, Q.I., Verma, M. (2002). NF-kappaB regulation in the immune system. *Nature Reviews Immunology*, 2(10): 725-734.
- Liu, E.H., Zhao, P., Duan, L., Zheng, G.D., Guo, L., Yang, H., Li, P. (2013). Simultaneous

- determination of six bioactive flavonoids in Citri Reticulatae Pericarpium by rapid resolution liquid chromatography coupled with triple quadrupole electrospray tandem mass spectrometry. *Food Chemistry*, 3977-3983. doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.06.077
- Masuda, H., Iwai, S., Tanaka, T., Hayakawa, S. (1995). Expression of IL-8, TNF-alpha and IFN-gamma m-RNA in ulcerative colitis, particularly in patients with inactive phase. *Journal of Clinical and Laboratory Immunology*, 46(3): 111-23.
- Mauludin; R., Müller, R.H. (2013.) Physicochemical properties of hesperidin nanocrystal. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 5:954–960.
- Melgar S, Yeung MM, Bas A, Forsberg, G., Suhr, O., Öberg, A., ... Hammarstrom, M. L. (2013). Over-expression of interleukin 10 in mucosal T cells of patients with active ulcerative colitis. *Clinical & Experimental Immunology*, 134(1): 127-37.
- Murata Y, Ishiguro Y, Itoh J, Munakata, A., Yoshida, Y. (1995). The role of proinflammatory and immunoregulatory cytokines in the pathogenesis of ulcerative colitis. *Journal of Gastroenterology*, 8: 56-60.
- Nazlıkul, H. (2020). İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Regülasyon Tıbbı Nöralterapi Yaklaşımı. Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, *Regülasyon ve Nöralterapi Dergisi*, 14(3), 80-92.
- Önal, H. İ., Yurtal, Z., Altuğ, M.E., Küçükgül, A., Seçinti, İ.E., Aslataş, Ö. (2022). Investigation of the Bioactivity of Hesperidin in an In Vivo Model of Staphylococcus Aureus –Induced Osteomyelitis. *International Journal of Veterinary and Animal Research*, 5(3):146-153. doi: 10.5281/zenodo.7443757
- Pereira, B.J, Castro, I., Burdmann, E.A., Malheiros, D. M. A., Yu, L. (2010). Effects of sirolimus alone or in combination with cyclosporine A on renal ischemia/reperfusion injury. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 43:737-44.
- Racine, A., Carbonnel, F., Chan, S. S. M, Hart, A. R., Bueno-de-Mesquita, H. B., Oldenburg, B., ... Boutron-Ruault M., (2016). Dietary Patterns and Risk of inflammatory Bowel Disease in Europe: Results from the EPiC Study. *Inflammatory Bowel Diseases*, 22(2):345-54.


- Ramazan, D., Yilmazer, S., Öztürk, M., Üstünel, İ., Demir, N., Korgun, E. T., Akkoyunlu, G. (2001). *Histolojik Boyama Teknikleri*. Ankara: Palme Yayıncılık.
- Richardson, C., Leach, M., Roughan. J., (2018). eModule-Humane Methods of Killing Laboratory Animals.
- Satılmış, M., Aksoy, H., Fidancı, İ., Başer, A.B., Cankurtaran, M. (2020). Yeni Tanı alan Bir Ülseratif Kolit Olgusu. *The Journal of Turkish Family Physician*, 11(4), 204-208. doi: 10.15511/tjtfp.20.00404
- Satsangi, J., Silverberg, M.S., Vermeire, S., Colombel, J.F. (2006). The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*, 55:749. doi: 10.1136/gut.2005.082909
- Scaldaferri, F., Pizzoferrato, M., Lopetuso, L.R., Musca, T., Ingravalle, F., Sicignano, L. L., ... Gasbarrini, A. (2017). Nutrition and IBD: malnutrition and/or sarcopenia? A Practical Guide. *Gastroenterology Research and Practice*. doi: 10.1155/2017/8646495
- Scott MG, Nahm MH, Macke K, Nash, G. S., Bertovich M. J., Macdermott, R. P. (1986). Spontaneous secretion of IgG subclasses by intestinal mononuclear cells: Differences between ulcerative, colitis, Crohn disease and controls. *Clinical and Experimental Immunology*, 66(1), 209-13.
- Silverberg, M.S., Satsangi, J., Ahmad, T., Arnott, I. D. R., Bernstein, C. N., Brant, S. R., ... Warren, B. F. (2005). Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Canadian Journal of Gastroenterology*. doi: 10.1155/2005/269076
- Suna, G., Ayaz, A. (2019). Turunçgil Flavonoidlerinin Kardiyovasküler Sağlık Üzerine Etkileri. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 47(2), 99-107.
- Sung, M.K., Park, M.Y. (2013). Nutritional modulators of ulcerative colitis: clinical efficacies and mechanistic view. *World Journal of Gastroenterology*, 19(7):994-1004.
- Şenel, U. , Markoç, F., Tanrıverdi, H. İ. (2014). Deneysel rat modelinde hidrojen peroksit içeren temizlik maddelerinin özefagustaki koroziv etkileri. *Düzce Tıp Fakültesi*

Dergisi, 16(3),5-8.


- Tahvilian, N., Masoodi, M., Kashani, A., Vafa, M., ... Farsi, F. (2020). Effects of saffron supplementation on oxidative/antioxidant status and severity of disease in ulcerative colitis patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Phytotherapy Research*, 35(2):946-953. doi: 10.1002/ptr.6848
- Torres, J., Mehandru, S., Colombel, J.F., Peyrin-Biroulet, L. (2017) Crohn's disease. *The Lancet*, 389(10080):1741-1755. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31711-1.
- Tuzun, A., Uygun, A., Yesilova, Z., Ozel, A. M., Erdil, A., Yaman, H., ... Dagalp, K. (2004). Leptin levels in the acute stage of ulcerative colitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 19(4):429-32. doi: 10.1111/j.1440-1746.2003.03300.x.
- Uyar, A., Emlik, H., Yaman, T. (2018). Deneysel Ülseratif Kolit Üzerine Yüksek Karbonhidratlı, Yüksek Yağlı ve Aralıklı Beslemenin Etkisi. *Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 7(1), 7-14.
- Ünal, N.G., Şenkaya, A., Çelik, F., Aslanova, Ş., Özütemiz, A.Ö. (2020). Klinik Remisyondaki Ülseratif Kolit Hastalarında Anemi Sıklığı, Sebepleri ve İlişkili Faktörler. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 34(2), 131-139. doi:10.5505/deutfd.2020.26213
- Victor, M.M., Davit, J.M., Cortez, M.V.M., Leite, J.L., Silva, G.S.B. (2020). A High-Yield Process For Extraction Of Hesperidin From Orange (*Citrus Sinensis* L. Osbeck) Peels Waste, And Its Transformation To Diosmetin, A Valuable And Bioactive Flavonoid. *Waste and Biomass Valorization*. doi: 10.1007/s12649-020-00982-x
- Wilks, S. (1859). Morbid appearances in the intestine of Miss Bankes. *London Medical Gazette*, 1859;2:264-5.
- Xu, L., Yang, Z., Li, P., Zhou, Y. (2009). Modulating effect of Hesperidin on experimental murine colitis induced by dextran sulfate sodium. *Phytomedicine*, 16(10):989-95. doi: 10.1016/j.phymed.2009.02.021.

EKLER

EK1. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Kararı (Aydın ADÜHADYEK)



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(AYDIN ADÜ-HADYEK)



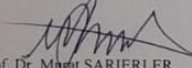
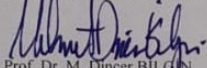
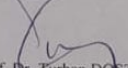
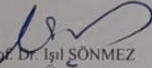

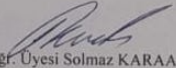
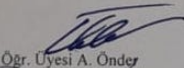
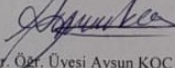
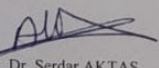
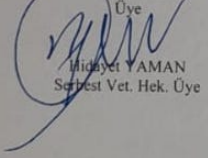
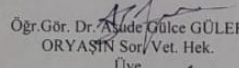
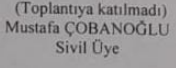
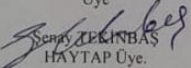
Aydın, 29/09/2021

Oturum : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2021 Yılı IX. Oturum
Sayı : 64583101/2021/140
Proje Başlığı : Deneysel Kolit Modelinde Hesperidinin Olastı Koruyucu ve Tedavi Edici Etkilerinin Araştırılması.
Proje Yürütücüsü : Serdal ÖĞÜT
Proje Ekibi : Esra GÜZEL

Bu çalışmanın hiçbir bölümünde:
İnsan embriyosu ve fütüsü kullanılması
İnsan embriyosu ve fütüsü dokularının kullanılması
Diğer insan doku ve hücrelerinin kullanılması

Hayvan Çalışması
İnsanlarda araştırma
İnsan olmayan primatların kullanılması
Transgenik hayvanların kullanılması
Hayvanlarda genetik modifikasyon öngörülmemiştir.

Bu çalışmanın yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmamaktadır.

 Prof. Dr. Murat SARIERLER Başkan	 Prof. Dr. M. Dinçer BILGIN Başkan Yardımcısı	 Prof. Dr. Turhan DOST Üye
 Prof. Dr. Işıl ŞONMEZ Üye	 Doç. Dr. Serkan BAKIRCI Üye	 Dr. Öğr. Üyesi Solmaz KARAARSLAN Üye
 Dr. Öğr. Üyesi A. Onder ÜSTÜNDAĞ Üye	 Dr. Öğr. Üyesi Aysun KOÇ Üye	 Vet. Hek. Dr. Serdar AKTAŞ Sor. Vet. Hek. Üye
 M. Hayat YAMAN Sertif. Vet. Hek. Üye	 Öğr. Gör. Dr. Asude Gülce GÜLER ORYAŞIN Sor./Vet. Hek. Üye	 (Toplantıya katılmadı) Mustafa ÇOBANOĞLU Sivil Üye
	 Serhat TEKİNBAŞ HAYTAP Üye.	

Bu rapor, sadece Adnan Menderes Üniversitesi'nde yapılacak çalışmalar için geçerlidir.

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİLİMSEL ETİK BEYANI

“Deneyisel Kolit Modelinde Hesperidinin Olası Koruyucu ve Tedavi Edici Etkilerinin Araştırılması” başlıklı Yüksek Lisans tezindeki bütün bilgileri etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiz atıf yaptığımı bildiririm. İfade ettiklerimin aksi ortaya çıktığında ise her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Esra GÜZEL

07.08.2024

ÖZ GEÇMİŞ

Soyadı, Ad Güzel Esra
Uyruk : Türkiye Cumhuriyeti
Doğum yeri ve tarih : Antakya, 26.07.1988
Telefon :0 533 058 23 46
E-mail : dyt.eguzel@gmail.com
Yabancı Dili : İngilizce

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet
Lisans	Başkent Üniversitesi	2012

İŞ DENEYİMİ

Yıl	Yer/Kurum
2013	Özel Referans Hastanesi
2013	Özel Heredarma Polikliniği
2014-2018	Aydın İl Sağlık Müdürlüğü
2021-Halen	Esra Güzel Danışmanlık Merkezi