



**T.C.**

**RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TİYOL/DİSÜLFİD HOMEOSTAZININ ÜLSERATİF KOLİT  
HASTALIĞINDAKİ ROLÜ**

**Dr.Ahmet Kürşad DİŞLİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Rize-2020**





**T.C.**

**RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TİYOL/DİSÜLFİD HOMEOSTAZININ ÜLSERATİF KOLİT  
HASTALIĞINDAKİ ROLÜ**

**Dr.Ahmet Kürşad DİŞLİ**

**Danışman:Prof.Dr.Remzi Adnan AKDOĞAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**Rize-2020**

## BEYAN

Bu tezdeki bütün bilgileri etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yaptığımı bildiririm. İfade ettiklerimin aksi ortaya çıktığında ise her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

24/06/2020

Dr.Ahmet Kürşad DİŞLİ

***Uyarı:**Bu tezde kullanılan özgün ve/veya başka kaynaklardan sunulan içeriğin kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir*

## TEŞEKKÜR

İç hastalıkları eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, yaptığım çalışmanın her aşamasında bana yardımcı olan tez danışmanım ve değerli hocam Prof.Dr.Remzi Adnan Akdoğan'a,

Tezin hazırlık sürecinde desteklerini esirgemeyen Prof.Dr.Özcan Erel, Dr.Öğr.Gör.Medeni Arpa ve Köksal Karaca'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve klinik tecrübelerini her fırsatta aktararak eğitimime katkı sağlayan, yardım ve desteklerini esirgemeyen tüm hocalarıma,

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum ve dostluklarına çok değer verdiğim tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca beni destekleyen, başarımın mimarı aileme,

Her zaman desteğiyle yanımda olan sevgili eşime ve hayatıma renk katan güzel kızım Almıla'ya

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	ix
KISALTMA, SİMGE, FORMÜLLER DİZİNİ.....	x
ÖZET .....	xii
ABSTRACT .....	xiii
1.GİRİŞ AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Ülseratif Kolit.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji .....	3
2.1.3. Risk Faktörleri .....	3
2.1.3.1. Genetik Faktörler.....	3
2.1.3.2. Çevresel Faktörler .....	4
2.1.3.2.1. Sigara .....	4
2.1.3.2.2. Fiziksel Aktivite .....	4
2.1.3.2.3. Diyet .....	4
2.1.3.2.4. Uyku Süresi ve Düzeni.....	5
2.1.3.3. İnfeksiyonlar .....	5
2.1.3.2. İlaçlar .....	5
2.1.4. Patogenez.....	6
2.1.5. Klinik Bulgular .....	7
2.1.6. Tanı.....	7
2.1.7. Tedavi .....	11
2.2.Oksidatif Stres .....	12
2.2.1. Tiyol Disülfid Homeostazı .....	14
3.GEREÇ ve YÖNTEM .....	18
4.BULGULAR .....	21

5.TARTIŞMA.....	38
6.SONUÇ.....	43
7.KAYNAKÇA .....	44



## TABLULAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Trulove Witts Ülseratif Kolit Aktivite Sınıflandırması .....	9
Tablo 2.2. Rachmilewits Endoskopik Aktivite İndeksi .....	9
Tablo 2.3. Mayo Hastalık Aktivite İndeksi .....	10
Tablo 2.4. Tiyol/Disülfid Homeostaz Ölçüm Parametreleri .....	17
Tablo 4.1. Çalışma grupları arasında bazı tanımlayıcı özelliklerin dağılımı.....	22
Tablo 4.2. Çalışma grupları arasında bazı laboratuvar parametrelerinin dağılımı .....	23
Tablo 4.3. Çalışma grupları arasında tiyol/disülfid parametrelerinin dağılımı .....	24
Tablo 4.4. Akut grubunda yaş ve bazı laboratuvar değerleri ile tiyol/disülfid parametreleri arasındaki ilişki.....	28
Tablo 4.5. Remisyon grubunda yaş ve bazı laboratuvar değerleri ile tiyol/disülfid parametreleri arasındaki ilişki .....	29
Tablo 4.6. Kontrol grubunda yaş ve bazı laboratuvar değerleri ile tiyol/disülfid parametreleri arasındaki ilişki .....	31
Tablo 4.7. Çalışma gruplarına göre cinsiyetler arasında tiyol/disülfid parametrelerinin dağılımı.....	33
Tablo 4.8. Çalışma gruplarına göre ek hastalığı olan ve olmayanlar arasında tiyol/disülfid parametrelerinin dağılımı .....	34
Tablo 4.9. ÜK ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyetlerin dağılımı.....	35
Tablo 4.10. ÜK ve kontrol grupları arasında bazı laboratuvar parametrelerinin dağılımı ..	36
Tablo 4.11. ÜK ve kontrol grupları arasında tiyol/disülfid parametrelerinin dağılımı .....	37

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Oksidatif ve antioksidan yapılar .....	12
Şekil 2.2. Geri dönüşümlü ve dönüşümsüz tiyol modifikasyonu .....	15
Şekil 2.3. Tiyol oksidasyon yolağı .....	16
Şekil 4.1. Çalışma grupları arasında native tiyol ve total tiyol değerlerinin dağılımı .....	24



## KISALTMALAR

<b>ALT</b>	Alanin transaminaz
<b>ANA</b>	Antinükleer antikor
<b>AST</b>	Aspartat transaminaz
<b>ASCA</b>	Anti-saccharomyces cerevisiae antikor
<b>CAT</b>	Katalaz
<b>Cys</b>	Sistein
<b>CRP</b>	C-reaktif protein
<b>DNA</b>	Deoksiribonükleik asit
<b>DTNB</b>	5,5'-dithiobis-2-nitrobenzoik asit
<b>ESH</b>	Eritrosit sedimentasyon hızı
<b>GPx</b>	Glutasyon peroksidaz
<b>GRx</b>	Glutasyon redüktaz
<b>IgA</b>	İmmunglobülin A
<b>IgG</b>	İmmunglobulin G
<b>IgM</b>	İmmunglobulin M
<b>IL</b>	İnterlökin
<b>IBH</b>	İnflamatuvar bağırsak hastalığı
<b>IPAA</b>	İleal poş anal anastomoz
<b>NK</b>	Natural killer
<b>P-ANCA</b>	Perinükleer antinötrofilik sitoplazmik antikor
<b>ROS</b>	Reaktif oksijen türleri
<b>SH</b>	Native tiyol
<b>SS</b>	Disülfid
<b>SOD</b>	Süperoksit dismutaz

<b>TH</b>	T-helper
<b>TLR</b>	Toll like reseptör
<b>TNF</b>	Tümör nekrozis faktör
<b>TT</b>	Total tiyol
<b>UK</b>	Ülseratif kolit
<b>WBC</b>	Beyaz kan hücresi
<b>5-ASA</b>	5-Aminosalisilik asit



## ÖZET

### TİYOL/DİSÜLFİD HOMEOSTAZININ ÜLSERATİF KOLİT HASTALIĞINDAKİ ROLÜ

**Giriş ve Amaç:** Ülseratif Kolit patogenezi net bir şekilde aydınlatılmamış, birçok teori öne sürülmüş inflamatuvar bağırsak hastalıklarındandır. Oksidatif stres bu teorilerden öne çıkanlardandır. Ülseratif Kolit için tanımlanmış oksidatif stres belirteçleri olmakla birlikte rutin olarak kullanımı sınırlıdır. Çalışmamızda son dönemde birçok hastalıkta rolü araştırılan tiyol disülfid homeostaz parametrelerinin hastalık aktivasyonu üzerindeki etki ve rolünün araştırılması planlanmıştır.

**Materyal ve Metod:** Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'ne başvuran Ülseratif Kolit tanılı 40 akut dönem hasta, 41 remisyon dönem hasta ve Genel Dahiliye Polikliniği'ne başvuran 50 kontrol grubu hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların kan örneklerinden hemogram, biyokimya ve tiyol disülfid parametreleri çalışıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ve cinsiyet gibi demografik özellikleri benzer tespit edilmiştir. Akut dönem hastaların native tiyol, total tiyol ve disülfid düzeyleri  $270,4 \pm 59,2$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $295,8 \pm 62,6$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $12,7 \pm 6,5$   $\mu\text{mol/L}$ ; remisyon dönem hastaların  $295,2 \pm 51,0$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $323,8 \pm 53,1$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $14,3 \pm 7,0$   $\mu\text{mol/L}$ ; kontrol grubu hastaların  $348,7 \pm 37,6$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $379,8 \pm 39,8$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $15,6 \pm 6,5$   $\mu\text{mol/L}$  tespit edilmiş native tiyol ve total tiyol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p < 0.001$ ). Disülfid değerleri arasında ise anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p = 0.131$ ).

**Sonuç:** Çalışma neticesinde oksidatif stres belirteçlerinden olan total ve native tiyol düzeylerinin hastalık aktivasyonu ile anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir. Bu durum oksidatif dengenin oksidasyon lehine arttığını göstermiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde oksidatif stresin hastalık etyopatogenezinde yer aldığı ve bu değerlerin hastalık şiddetine yönelik yol göstereceği olabileceği düşünülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Ülseratif kolit, tiyol, disülfid, oksidatif stres

## ABSTRACT

### THE ROLE OF THE THIOL / DISULFIDE HOMEOSTASIS IN ULCERATIVE COLITIS

**Introduction:** Ulcerative colitis is one of the inflammatory bowel diseases that have not been clearly elucidated and many theories have been suggested. Oxidative stress is the prominent of these theories. Besides, there are oxidative stress markers defined for ulcerative colitis, its routine use is limited. In our study, it has been planned to investigate the effect and role of thiol disulfide homeostasis parameters on the disease activation, of which role has been investigated in many diseases.

**Materials and Methods:** 40 acute-term patients diagnosed with ulcerative colitis, 41 patients with remission period who applied to Gastroenterology Clinic in Recep Tayyip Erdogan Education and Research Hospital and 50 control groups who applied to the General Internal Medicine Outpatient Clinic were included in the study. Hemogram, biochemistry and thiol-disulfide parameters of the blood samples of the patients included in the study were studied.

**Results:** The demographic characteristics of the patients included in the study, such as age and gender, were similar. Native thiol, total thiol and disulfide levels of acute patients are  $270.4 \pm 59.2 \mu\text{mol} / \text{L}$ ,  $295.8 \pm 62.6 \mu\text{mol} / \text{L}$ ,  $12.7 \pm 6.5 \mu\text{mol} / \text{L}$ ; patients in remission period  $295.2 \pm 51.0 \mu\text{mol} / \text{L}$ ,  $323.8 \pm 53.1 \mu\text{mol} / \text{L}$ ,  $14.3 \pm 7.0 \mu\text{mol} / \text{L}$ ;  $348.7 \pm 37.6 \mu\text{mol} / \text{L}$ ,  $379.8 \pm 39.8 \mu\text{mol} / \text{L}$ ,  $15.6 \pm 6.5 \mu\text{mol} / \text{L}$  were detected in the control group patients and statistically significant differences were observed between native thiol and total thiol values ( $p < 0.001$ ). There was no significant difference between disulfide values ( $p = 0.131$ ).

**Conclusion:** As a result of the study, it has been observed that total and native thiol levels, which are among the oxidative stress markers, decreased significantly with disease activation. This situation showed that oxidative balance increased in favor of oxidation. When the results are evaluated, it is thought that oxidative stress is involved in the etiopathogenesis of the disease and that these values may lead to the severity of the disease.

**Keywords:** Ulcerative colitis, thiol, disulfide, oxidative stress

## GİRİŞ AMAÇ

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları gastrointestinal sistemin idiyopatik ve kronik inflamasyonla karakterize sendromlarıdır. Ülseratif Kolit ise rektumdan başlayarak kolonun bir kısmı veya proksimale doğru tamamını tutan mukoza ve submukozayı etkileyen inflamatuvar bağırsak hastalığıdır. İBH'dan etkilenen hastalar tipik olarak alevlenmeler ve remisyon dönemlerinden oluşan bir hastalık seyri gösterirler[1]. Oldukça değişken semptomlar ve hastalık biyobelirteçlerinin yetersiz kullanılabilirliği nedeniyle hastalık alevlenmelerini doğru tahmin etmek zordur[2]. En önemlisi birçok hasta, hastaların sağlığına zarar verebilecek cerrahi ve hastalık komplikasyonları riskini arttıran kronik subklinik hastalık aktivitesi yaşayabilir[3]. İBH'da hastalık aktivitesini ve şiddetini belirlemek için endoskopi altın standart tanı yöntemidir[4]. Bununla birlikte bağırsak hazırlığı, sedasyon, invaziv işlemin gerekliliği, komplikasyon riski ve maliyet nedeniyle tekrarlayan endoskopik işlemler sınırlıdır[5]. Klinik hastalık indeksleri sıklıkla hasta tarafından bildirilen semptomlarla hastalık şiddetini ölçmek için kullanılır. Bunun yanında kan tetkikleri, fekal kalprotektin gibi biyobelirteçler de hastalık aktivasyonu açısından yol göstericidir. Hastalık aktivasyonunu göstermeye yönelik non invaziv tetkik çalışmaları da devam etmektedir.

Reaktif oksijen radikallerinin aşırı üretimi ve azalmış antioksidan mevcudiyeti ile karakterize oksidatif stresin, İBH etyolojisi ve ilerlemesinde rol oynadığı düşünülmektedir[6]. Antioksidan mekanizmalar içinde yer alan tiyoller son dönemde çeşitli inflamatuvar hastalık patogeneplerinde araştırılan önemli role sahip yapılardır. Dolaşımdaki reaktif ajanlar tarafından dolaşımdaki tiyoller hızlıca oksitlenir ve böylece sistemik oksidatif stresin belirteci olarak serbest tiyol seviyeleri azalır[7]. Gastrointestinal sistem hastalıklarında yapılan çalışmalarda da tiyol düzeyleri hastalık aktivitesi ile negatif korele düşük saptanmıştır[8-10].

2014 yılında Erel ve Neşelioğlu tarafından geliştirilen yeni yöntem kadar bu önemli mekanizmanın tamamı değerlendirilememekteydi. Yeni geliştirilen tam otomatik standardize yöntem ile tiyol disülfid dengesi çift taraflı olarak değerlendirilmeye başlandı. Serbest tiyol seviyeleri ölçülebilen eski sistem aksine native tiyol, total tiyol ve disülfid gibi reaksiyonun önemli bileşenleri yeni yöntemle ölçülmeye başlandı[11].

Çalışmamızda bu yeni yöntem ile tiyol disülfid homeostaz parametrelerinin hastalık aktivasyonu ile ilişkisinin ve Ülseratif Kolit hastalığında oksidatif stresin rolünün araştırılması planlandı.



## GENEL BİLGİLER

### 2.1. Ülseratif Kolit

#### 2.1.1 Tanım

Ülseratif Kolit, rektumdan başlayarak genellikle kolonun bir kısmı veya tamamını kesintisiz proksimale doğru uzanan şekilde tutan kolonik mukozanın idiyopatik, kronik inflamatuvar bir hastalığıdır [12].

#### 2.1.2. Epidemiyoloji

Ülseratif Kolit her yaş aralığında ortaya çıkabilmekle birlikte 10 ve 40 yaşlarında iki pik dönemi mevcuttur. Tüm yaş dönemlerinde insidansı erkek ve kadın cinsiyette eşittir. Yapılan çalışmalarda Yahudi toplumunda ve siyah ırka göre beyaz ırkta daha sık gözlemlendiği saptanmıştır [13].

Ülseratif Kolit insidansı 1990-2016'dan itibaren sanayileşmiş bölgelerde stabil veya azalmış olarak gözlenirken; Avrupa ve Kuzey Amerika'da en yüksek seviyelerdedir. Kuzey Amerika'da insidans yaklaşık olarak 19.3/100.000 kişi, Avrupa'da 24.3/100.000 kişi olarak saptanmıştır. Bu bölgelerde prevalans ise Kuzey Amerika'da 285/100.000 kişi, Avrupa'da 500/100.000 kişidir [14]. Özellikle son yıllarda yeni sanayi atılımı gerçekleşen Afrika, Asya ve Güney Amerika toplumlarında insidans artış göstermektedir. 1990 sonrası Brezilya'da +%14.9, Tayvan'da +%4.8, Güney Kore'de +%9.5'lik artış saptanmıştır [15]. Ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda ise insidans oranı 2.6/100.000 kişidir [16].

#### 2.1.3. Risk Faktörleri

##### 2.1.3.1. Genetik Faktörler

Ülseratif Kolit hastalığında aile öyküsü en önemli bağımsız risk faktörünü oluşturmaktadır. Yapılan gözlemlerde hastaların birinci derece akrabalarında yaklaşık %5.7-15.5 oranında Ülseratif Kolit hastalığı gözlenmiştir [17]. Benzer durum Askenazi Yahudilerinde de gözlenmiş olup diğer etnik gruplara göre 3-4 kat artmış oranlarda hastalık tespit edilmiştir. Monozigot ikizlerde konkordans oranının %6-13 arasında olması

genetik faktörlerin önemli bir yer tuttuğunu yalnız hastalık gelişiminde çevresel etmenlerin de önemli bir yere sahip olduğunu göstermektedir[18, 19].

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarıyla ilişkili 200 den fazla şüpheli gen tanımlanmakta olup bunların yaklaşık 20 tanesi ülseratif kolit için spesifiktir[20]. Bunlardan bazılarının hastalık şiddet ve prognozu ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir. IL23R, TKY2, CARD9, IL2 ve MUC19 bu genlerden bazılarıdır[21].

### **2.1.3.2.Çevresel Faktörler**

#### **2.1.3.2.1.Sigara**

Sigara kullanımı Crohn hastalığı için artmış risk faktörü iken Ülseratif Kolit için artıştan söz edilemez. Bu ikilemin nedeni tam olarak aydınlatılamamış olsa da nikotin ve sigara yan ürünlerinin mukozal bağışıklık cevabını, düz kas tonusunu ve mikrovaskülariteyi direkt olarak etkilemesi sorumlu olarak tutulmaktadır[22].

11.741 hastanın dahil edildiği bir meta-analiz çalışmasında sigara kullanımının düşük Ülseratif Kolit riskiyle ilişkisi saptanmış, yalnız sigarayı bırakan grupta artmış risk ile ilişkili olduğu gözlenmiştir[23].

200.000 kadın hastanın dahil edildiği bir kohort çalışmasında da benzer bulgular elde edilmiştir[24].

Sigarayı bırakma ile ilişkili riskteki artış, sigara içmenin koruyucu etkisinin kaybı ile açıklanabilir. Aynı zaman da sigara bırakma sonrası hastalık aktivitesinde artış ve hastaneye yatışlarda artış olması bu durumla izah edilebilir.

#### **2.1.3.2.2.Fiziksel Aktivite**

Fiziksel aktivitenin Crohn hastalığının aksine Ülseratif Kolit üzerine etkisi saptanamamıştır. Yaklaşık 200.000 kadın hastanın dahil edildiği iki prospektif kohort çalışmasında anlamlı sonuç çıkmamıştır[25].

#### **2.1.3.2.3.Diyet**

Epidemiyolojik çalışmalar inflamatuvar bağırsak hastalıkları ile diyet arasında ilişki olabileceğini saptamıştır.

Yapılan çalışmalarda yüksek fiber alımının Ülseratif Kolit üzerine herhangi bir etkisi gözlenmemiştir[26]. Bunun aksine yüksek yağ, çoklu doymamış yağ asidi, omega-6 yağ asidi ve et tüketimi Ülseratif Kolit riskinde artışla, vejeteryan tip beslenme ise risk azalmasıyla ilişkilidir[27]. Su tedarikindeki yüksek demir seviyelerinin de yüksek riskle ilişkili olabileceği düşünülmektedir[28].

#### **2.1.3.2.4.Uyku Süresi ve Düzeni**

Uyku yoksunluğu veya düzensizliğinin; inflamatuvar hastalık riski ve Ülseratif Kolit hastalarında artmış atak insidansı ile ilişkili olabileceğine yönelik yayınlar mevcuttur[29].

#### **2.1.3.3.İnfeksiyonlar**

Enfeksiyonlar ve immun sistem cevabı inflamatuvar bağırsak hastalığı patogeneğinde rol oynamaktadır. İntestinal mikroplara bağlı gelişen uygunsuz immun sistem cevabının bu süreçte rol aldığı düşünülmektedir. Bu immun sistem ve antioksidan sistemden tezin sonraki bölümlerinde daha detaylı bahsedilecektir.

İnflamatuvar bağırsak hastalığı gelişiminde spesifik hiçbir patojen net bir şekilde ilişkilendirilememekle birlikte yapılan çalışmalar enfeksiyonun rolünü göstermiştir. 13.324 hastanın değerlendirildiği Danimarka merkezli kohort çalışmasında *Salmonella* ve *Campylobacter* gastroenteritinin bu süreçte artmış riskle ilişkili olduğu saptanmıştır[30].

#### **2.1.3.4.İlaçlar**

Yapılan çalışmalarda klinik kullanımı en sık olan antibiyotiklerin Ülseratif Kolit üzerine risk artışı saptanmamıştır[31]. Aynı şekilde son yıllarda artan aşı karşıtlığının hedeflerinden biri olan, iddia edilen hastalık insidans artışı da yapılan çalışmalarda saptanmamıştır[32].

Non-steroid antiinflamatuvar ilaç kullanımında ise risk artışı saptanmış olup, bu risk artışı minimal anlamlı düzeydedir[33]. Benzer durum oral kontraseptif ilaçlar içinde geçerlidir[34].

Akne tedavisinde kullanılan isotretinoin için ise farklı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Fransa merkezli isotretinoin kullanan hastalarda yapılan çalışmada

herhangi bir risk artışı saptanmamışken[35]; ABD merkezli çalışmada Ülseratif Kolit gelişme risk artışı olabileceği gözlenmiştir[36].

#### **2.1.4.Patogenez**

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları etiopatogenezi net bir şekilde aydınlatılamamıştır. Günümüze kadar infeksiyöz durumlar, genetik, alerji, ilaçlar, sosyal ve çevresel etkenler, yaşamın ilk dönemindeki maruziyetler olmak üzere birçok teori öne sürülmüştür. Şu an için immün yanıt, intestinal flora, genetik ve epidemiyolojik durumlar öne çıkan mekanizmalar olup her biri kendi içinde önemli anlamlara sahiptir[37]. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları temelinde Ülseratif Kolit için genetik duyarlılığı olan kişilerde, çeşitli antijen veya çevresel faktörlere karşı düzensiz veya uygunsuz immün yanıtın oluşturduğu, nedeni tam olarak belirlenememiş klinik durum olarak değerlendirilebilir[38]. Bağırsak mukozasındaki bu anormallik inflamatuvar bağırsak hastalığı patogenezinde sitokinlerin aktivasyonunu içeren ve bağırsak iltihabı ile sonuçlanan bir dizi reaksiyonun birincil tetikleyicisi olabilir. Bu sitokinler aynı zamanda Ülseratif Kolit hastalığı tedavisinde bilinen veya potansiyel hedefler olarak kabul edilmektedir.

Epitel bariyerinde bulunan kolonik müsin ve tight junction larda olan defekt nedeniyle lümen antijenlerinin alımında artış olmaktadır. Mukozanın lamina propria tabakası çok sayıda aktive/matur dentritik hücre ve özellikle TLR2 ve TLR4 olmak üzere toll-like-reseptörler (TLR) içermektedir. Ayrıca Ülseratif Kolitli hastalarda ağırlıklı Th2 serisinde epitelyal hücrelere karşı sitotoksik yanıt veren atipik yardımcı T hücrelerde artış görülmektedir. Ülseratif Kolit patofizyolojisinde rol oynayan diğer bağışıklık ilişkili faktörler arasında tümör nekrozis faktörü (TNF-alfa), IL-13 ve natural killer (NK) T hücre bulunmaktadır. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında IgM, IgA ve IgG seviyeleri yükselir; bununla birlikte Ülseratif Kolit tanısı alan hastalarda IgG1 antikorlarında orantısız bir artış bulunur.

Diğer bir etken olan lökosit disregülasyonu ise iki yolak üzerinden olmaktadır. Ülseratif Kolitte kemoatraktan CXCL8'in up regülasyonu mevcut olup, bu durum lökositlerin sistemik dolaşımdan mukozaya alınmasına neden olur. Buna ek olarak mukozal adresin sellüler adhezyon molekül-1 (Mad-CAM1)'in up regülasyonu lökositlerin adhezyonu ve ekstrasvazyonunu arttırmaktadır.

Çalışmalar enterik mikrofloranın inflamasyon ve hastalık fenotipinin patogeneğinde ve şiddetinde önemli rol oynadığını göstermiştir. Ülseratif Kolit kısmen enterik mikroflora ile konağın mukozal bağışıklığı arasındaki homeostatik dengesizlikten kaynaklanıyor gibi görünmektedir. Yani bu patojenik olmayan bakterilere karşı immun sistem tarafından anormal bir yanıt mevcuttur[39].

### **2.1.5.Klinik Bulgular**

Ülseratif Kolutin en sık semptomu mukuslu veya mukussuz kanlı ishal olup genellikle tenesmus ve urgency ile birlikte dir[13]. Bu hastalarda görülen ishalin nedeni; yetersiz tuz ve su emilimi, inflamasyona sekonder olarak rektumun rezervuar fonksiyonunun bozulması ve bozulmuş kolon motilitesi ile ilişkilidir[40]. Hastalık ilişkili semptomlar hastalığın şiddet ve derecesine göre karın ağrısı, halsizlik, kilo kaybı, ateş, akut ve kronik komplikasyonlarla ile prezente olabilir. Hastaların çoğu ishal ile başvururken, rektum ile sınırlı hastalığı olan vakalarda konstipasyon ilk semptom olabilir[41]. Hastalığın başlangıcı tipik olarak aşamalı olup hastalar spontan remisyon ve nüks dönemleri yaşamaktadır.

Ülseratif Kolutli hastaların %10-30'u ekstraintestinal bulguları mevcuttur. Hastalık aktivitesi ile ilişkili ekstraintestinal belirtiler arasında episklerit, sklerit ve üveit, periferik artropatiler, eritema nodozum ve piyoderma gangrenozum bulunur. Aksiyal artropatiler, sakroileit ve ankilozan spondilit ise aktivasyondan bağımsız bulgular arasındadır. Hepatik ekstraintestinal bulgulardan özellikle primer sklerozan kolanjit önemli olup artmış kolorektal kanser ile ilişkilidir[39].

### **2.1.6.Tanı**

Ülseratif Kolit tanısı kan tetkikleri, endoskopi, biyopsi ve bu sonuçların bütünüyle değerlendirilmesiyle klinik olarak konulur. Tanı anında gaita tetkiklerinin yapılması ve benzer klinik tablo oluşturabilen bakteriyel ve paraziter enfeksiyonların dışlanması önemlidir.

Radyolojik incelemeler tanı için kritik öneme sahip olmasa da faydalı olabilir. Ülseratif Kolutli hastalarda uzun dönemde çift kontrastlı baryum lavmanlı tetkikte 'soba borusu' bulgusu gözlenebilir.

Kolonoskopi veya proktosigmoideskopi tanı için önemlidir. Makroskopik olarak tipik vasküler paternde kayıp, granülerite, frajilite ve ülserasyon karakteristik bulgulardır. Tutulum distal rektumdan başlayarak proksimale doğru simetrik, devamlı ve çevresel paterndedir. Bu durum izole rektum tutulumu (proktit) ile tüm kolon tutulumu (pankolit) spekturumunda yer alır. Yapılan çalışmalar başvuru anında hastaların %30-60'ında proktit, %16-45'inde sol taraflı kolit ve %14-35'inde pankolit bulunduğunu göstermektedir. Yapılan multiple biyopsi ile kronik aktif kolit tanısı doğrulanır[42].

Laboratuvar tetkiklerinin değerlendirilmesi özellikle akut alevlenme dönemindeki hastalarda önem taşır. Bu dönemde enflamatuvar faktörler olan eritrosit sedimentasyon hızı, CRP, lökosit artışı saptanabilir. Hastalık aktivitesinden bağımsız olarak Ülseratif Kolit tanılı hastalarda perinükleer antinötrofilik sitoplazmik antikoru (P-ANCA) pozitif olabilir. Bu durum tanı için mutlak gereklilik olmasa da tanıya yardımcı olabilir[43]. P-ANCA dışında anti-saccharomyces cerevisiae antikoru (ASCA) inflamatuvar bağırsak hastalıklarında pozitif olmakla birlikte özellikle Crohn hastalığının diğer durumlardan ayrılmasında daha öneme sahiptir[44]. Antinükleer antikor seviyesi (ANA) pozitifliği ise tanı için yol gösterici olmasa dahi yapılan çalışmada tedavide steroid bağımlılığının daha yüksek oranlarda olduğu gözlenmiştir[45].

Fekal kalprotektin testi Ülseratif Kolit tanısına spesifik olmamasına rağmen bağırsaktaki artmış nötrofiller ile ilişkisi nedeniyle inflamatuvar bağırsak hastalıkları tanısında yol gösterici olabilir[46].

Ülseratif Kolit tanısı sonrası önemli diğer durum ise sınıflandırmadır. Sınıflandırma özellikle hastalık aktivitesini değerlendirmek, tedaviyi yönlendirme ve prognoz tayini açısından önemlidir. Ülseratif Kolutte Truelove-Witts (Tablo 2.1), Mayo skorlaması (Tablo 2.2), Rachmilewitz endoskopik aktivite indeksi (Tablo 2.3) ve Montreal klasifikasyonu en sık kullanılan yöntemlerdir.

**Tablo 2.1 . Truelove Witts Ülseratif Kolit Aktivite Sınıflandırılması**

	<b>Hafif</b>	<b>Orta</b>	<b>Ağır</b>
Kanlı Gaita/gün	<4	4-6	>6
Vücut Sıcaklığı	<37.5°C	≤37.8°C	>37.8°C
Nabız	<90/dk	≤90/dk	>90/dk
Hemoglobin	>11.5g/dL	≥10.5g/dL	<10.5g/dL
ESH	<20 mm/sa	≤30 mm/sa	>30 mm/sa

**Tablo 2.2. Rachmilewitz Endoskopik Aktivite İndeksi**

<b>Granülasyon</b>	Yok	0
	Var	2
<b>Vaskülarite</b>	Normal	0
	Azalmış	1
	Kaybolmuş	2
<b>Frajilite</b>	Yok	0
	Dokunma İle	2
	Spontan	4
<b>Mukozal Hasar (Mukus, fibrin,eksuda vb)</b>	Yok	0
	Hafif	2
	Belirgin	4

Toplam skor; <4 remisyon, ≥4 aktif hastalık lehinedir.

**Tablo 2.3.** Mayo Hastalık Aktivite İndeksi

<b>Gaita Sıklığı</b>	Normal	0
	Normalden 1-2 fazla defekasyon	+1
	Normalden 3-4 fazla defekasyon	+2
	Normalden >4 fazla defekasyon	+3
<b>Rektal Kanama</b>	Yok	0
	Defekasyonların yarısından azında kan görülmesi	+1
	Defekasyonların yarısından çoğunda kan görülmesi	+2
	Yalnız kan görülmesi	+3
<b>Endoskopide Mukozal Bulgular</b>	Normal veya inaktif hastalık	0
	Hafif hastalık(eritem,azalmış vasküler patern,hafif frajilite)	+1
	Orta aktivite hastalık(belirgin eritem,vasküler patern kaybı, erezyon, frajilite)	+2
	Ağır hastalık(spontan kanama, ülserasyon)	+3
<b>Klinisyenin Hastalık Aktivite Değerlendirmesi</b>	Normal	0
	Hafif	+1
	Orta	+2
	Ağır	+3

### 2.1.7.Tedavi

Ülseratif Kolitli hastalar için tedavi seçimi, hem hastalığın şiddetine hem de tutulum kapsamına bağlıdır[47]. Tedavi hedefimiz semptomsuz ve klinik remisyon durumunun idamesi, steroidsiz remisyonun devamı, hastane yatış ve cerrahi operasyon oluşturacak komplikasyonların gelişmemesi, mukozal iyileşme, daha iyi bir yaşam kalitesidir[48]. Ülseratif Kolit tedavisi esas olarak mesalazin, kortikosteroidler, immüsupresif ilaçlar ve TNF-alfa'ya yönelik monoklonal antikolar ve anti-integrin grubu ilaçlardan oluşmaktadır. Tedavinin başarısı doğru endikasyon için doğru ilacın kullanımını, doz optimizasyonunu ve ilaç uyumunu da içeren çeşitli faktörlere bağlıdır[49].

Birinci basamak tedavi oral veya rektal olarak kullanılabilen ve yaklaşık %50'lik remisyon oranına sahip olan sülfasalazin ve 5-aminosalisilatlardır[50]. Optimize edilmiş 5-ASA ile iki hafta içerisinde remisyona giremeyen hastalarda oral veya rektal glukokortikoid tedavisi tüm ana klavuzlarda önerilen ikinci basamak tedavidir[51]. Glukokortikoid dışındaki tüm tedavi ajanları remisyonun idamesi için kullanılabilir. Bazı çalışmalarda probiyotiklerin remisyon sağlanmasında yardımcı olabileceğine dair veriler mevcuttur. Fekal mikrobiyotransplantasyonu, sağlıklı bağırsak mikrobiyotasının sağlanmasına yardımcı olmak için Ülseratif Kolit tedavisinde de umut vaat etmektedir[39].

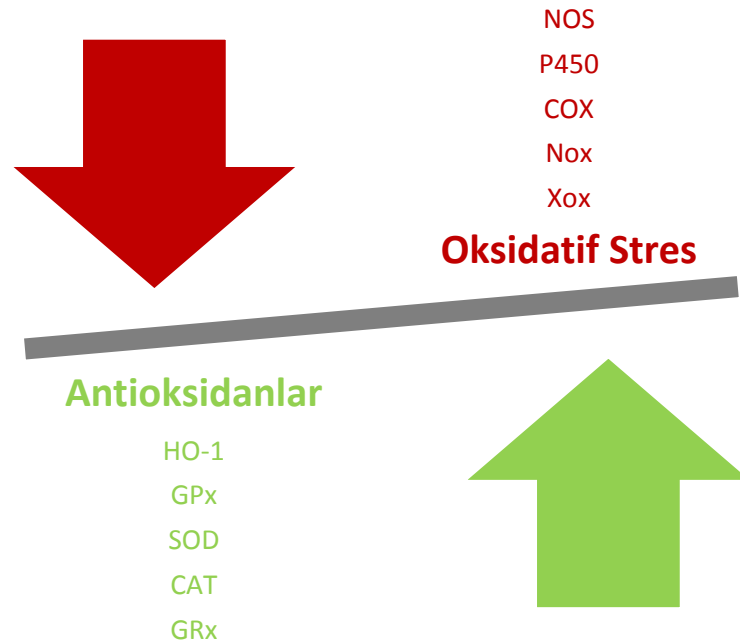
Glukokortikoid tedavisine dirençli vakalarda ise tedaviye tiyopürinler veya biyolojik ajanlar eklenebilir. Tiyopürinler, azatiyoprin veya 6-merkaptopurin gibi immünosupresanlardır. Biyolojik ajanlar arasında ise infliximab, adalimumab ve golimumab gibi anti-TNF alfa ilaçlar bulunur. Bunların içerisinde infliximab en sık kullanılan biyolojik ajandır. Ülseratif Kolit tedavisinde en yeni biyolojik ajan sınıfı ise alfa-4-beta-7 integrini inhibe eden vedolizumab gibi anti adhezyon molekülleridir[52]. Diğer bir çalışmaları devam eden ajan ise oral pan-janus inhibitörü olan tofasitinib'dir.

Ülseratif kolit tedavisinin temelini medikal tedavi oluşturmakla birlikte hastaların yaklaşık %23-45'inde zamanla cerrahi endikasyon oluşmaktadır[53]. Tedavi endikasyonları medikal tedaviye dirençli fulminan kolit, toksik megakolon, perforasyon, kontrol altına alınamayan kanama, medikal tedavilerin tolere edilememesi, striktür gelişimi, rezeke edilemeyen yüksek dereceli veya multifokal displazi varlığı, kanser ve çocuklarda gelişme geriliğidir. Ameliyat prosedürü olarak ilk olarak proktokolektomi ileal pouch anal

anastomoz (IPAA) tercih edilirken; uygun olmayan hastalarda proktokolektomi ileostomi uygulanmaktadır.

## 2.2.Oksidatif Stres

Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi ile serbest radikaller ve antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengede bozukluk olarak tanımlanır[54]. Bu durum hücresel metabolizma sürecinde ortaya çıkan süperoksit radikali, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali gibi reaktif oksijen türleri ile bunları detoksifiye eden antioksidan ajanların yetersizliği sonucu dengenin bozulması olarak da tanımlanabilir[55]. Serbest radikal türleri dış yörüngesinde serbest elektron bulundurduğundan ötürü tüm hücre komponentleri ile etkileşime girebilir. Reaktif oksijen türleri normal biyolojik süreçler için önemli olsa da korunması gereken denge nedeniyle potansiyel olarak tehlikelidir.



Şekil 2.1. Oksidatif ve antioksidan yapılar

Oksidatif stresteki artış sonucunda oluşan reaktif oksijen ara ürünleri (süperoksit ve hidroksil radikalleri, hidrojen peroksidaz) lipid ve protein yapılarının çift bağ içeren gruplarına ve DNA'daki bazların çift bağlarına saldırır ve bir hidrojen atomu kopararak zincirleme oksidasyon reaksiyonlarını başlatırlar. Böylece lipid, protein ve DNA gibi makromoleküller hasarlanarak hücre zedelenmesi ve bunun sonucunda hücre ölümü meydana gelebilir[56].

Oksidatif strese neden olan kaynaklar endojen ve ekzojen olarak ikiye ayrılmaktadır. Ekzojen kaynaklar arasında alkol, sigara, fabrika ve araç kullanımında ortaya çıkan ürünler; asbest, benzen, toluen gibi gazlar; UV ışınlar, medikal kullanımda da olan X ve gamma ışınları başlıca sayılabilir. Endojen kaynakların başında ise hücrenin devamlılığı için gerekli olan mitokondrial aerobik solunum sırasında üretilen serbest radikal yan ürünleri gelmektedir. İnflamasyon durumlarında sitokinlerin ve bunun sonucunda aktive olan nötrofil makrofajlardan da serbest radikal üretimi olmaktadır. Ülseratif Kolit gibi inflamasyon ile seyreden hastalıklarda bu durum önem arz etmektedir.

Bu etkilere karşı olarak serbest radikaller ve özellikle reaktif oksijen türlerinin (ROS) hücresel yapılara vereceği hasarı engellemek amacıyla antioksidan mekanizmalar mevcuttur[57]. Bunu katalitik metal iyonlarının ortamdan uzaklaştırılması, süperoksit ve hidrojen peroksit gibi maddelerin ortamdan uzaklaştırılması veya zayıf yapılara dönüştürülmesi, serbest radikal hasarı sürecindeki zincirleme reaksiyonların başlamasının engellenmesi, oksijeni ortamdan uzaklaştırılması veya lokal olarak konsantrasyonunu azaltılması yoluyla gerçekleştirirler[56].

Antioksidanları kendi içerisinde endojen ve ekzojen olarak ikiye ayrılırlar. Başlıca ekzojen antioksidanlar özellikle yiyecek ve desteklerle elde edilen askorbik asit, vitamin E, beta-karoten, selenyum, manganez, omega 3 ve omega 6 yağ asitleridir. Bu antioksidanlar reaktif oksijen türlerinin nötralizasyonundan direkt sorumlu olmakla birlikte aynı zamanda endojen antioksidanların etkinliği üzerinde önemli role sahiplerdir[58]. Endojen antioksidanları ise kendi içerisinde enzimatik ve non-enzimatik olarak ikiye ayrılır. Major enzimatik antioksidanlar direkt olarak reaktif oksijen türlerinin nötralize edilmesini hedefler. Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) ve glutatyon redüktaz (GRx) başlıca enzimatik antioksidan moleküllerdir. Endojen antioksidan ajanlar içinde en önemlileri ise albümin, seruloplazmin, transferrin, laktoferrin, haptoglobulin, hemopeksin, bilirubin, urat ve melatoninidir.

Oksidatif moleküller ve antioksidanlar arasında bozulan dengenin birçok hastalığın patogenezinde yer aldığı saptanmıştır. Oksidatif stres başlıca kanser olmak üzere kalp krizi, hipertansiyon, ateroskleroz gibi kardiyak hastalıklar; kronik böbrek yetmezliği ve renal nefrit gibi böbrek hastalıkları; astım, allerji, kronik bronşit gibi akciğer hastalıkları; makuler dejenerasyon, katarakt, retinal dejenerasyon gibi göz hastalıkları; Alzheimer, Parkinson, demans, serebrovasküler hastalıklar gibi nörolojik hastalıklar ve bu tezde konu aldığımız Ülseratif Kolit ve birçok hastalığın patogenezinde kanıtlanmış önemli yere sahiptir.

### **2.2.1.Tiyol Disülfid Homeostazi**

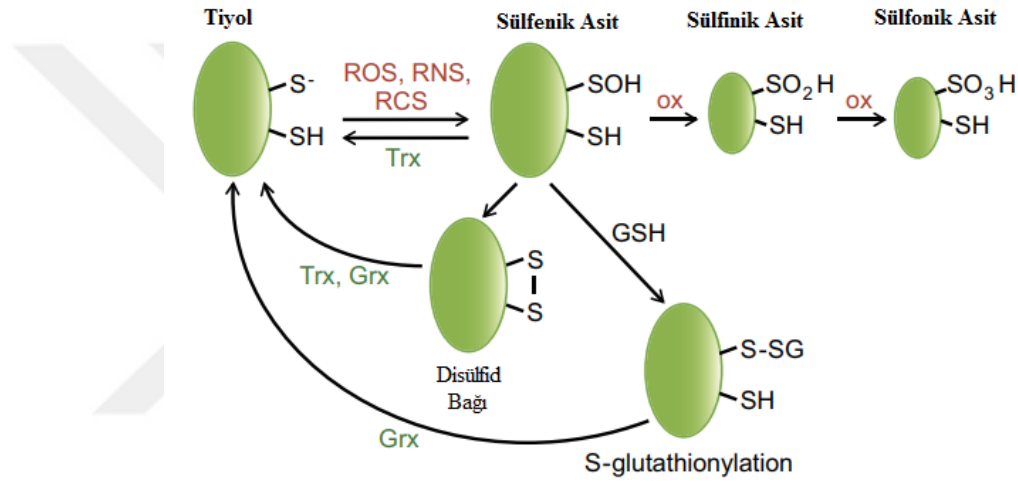
Tiyoller aerobik yaşam formlarının hücresel her düzeyine dağılmış şekilde bulunan ve antioksidan savunma mekanizması başta olmak üzere birçok önemli role sahip yapılardır. Tiyoller yalnız antioksidan bileşikler olmayıp; aktif bölgelerinde sülfidril (-SH) rezidüleri ile karakterize olan organik kükürt türevi sınıfındadır. Merkaptanlar olarak da bilinen bu yapı, sülfür atomu ve karbon atomuna bağlı hidrojen atomundan oluşan sülfidril (-SH) grubu içeren organik bileşiklerdir[59].

Plazma tiyol havuzu düşük ve yüksek ağırlıklı tiyollerden ve oksidize türevlerinden meydana gelir. Bu havuz kendi içerisinde yapısı ve konsantrasyonları ile belirli özelliklere sahiptir. Plazma tiyol bazlı antioksidan konsantrasyonu hücrelere göre daha düşük olup bileşikler çoğunlukla oksitlenir. Farklı tiyol disülfid çiftleri bir dengede olmayıp; toplam tiyol havuzunun kararlı durum konsantrasyonları, indirgenmiş ve oksitize oranları, reaksiyon oranları ve transport işlemleri değişkendir ve kinetik bariyerler tarafından korunur[60].

Plazma tiyol havuzu esas olarak albümin (HSA-SH) ve protein tiyolları tarafından oluşturulur. Yüksek konsantrasyonu ve birçok moleküle ilişkiye girebilmesi nedeniyle albümin bu mekanizmada büyük öneme sahiptir. Oksidanlara maruz kalan albümin çeşitli reaksiyonlarla nispeten kararlı sülfenik (HSA-SO<sub>3</sub>H) asidi oluşturabilir. Tiyol havuzunun diğer kısmını ise sistein (Cys), sisteinglisin, glutatyon, gama glutamilsistein ve homosistein gibi düşük moleküler ağırlıklı tiyoller oluşturur.

Oksidatif stres durumunda ortaya çıkan serbest oksijen radikallerinin etkisiz hale getirilmesinde tiyollerin görevi önemlidir. Tiyoller oksidanlar aracılığıyla oksidasyon reaksiyonlarına girebilir ve disülfid bağları oluşturur[61]. Bu disülfid bağları kovalent bağ

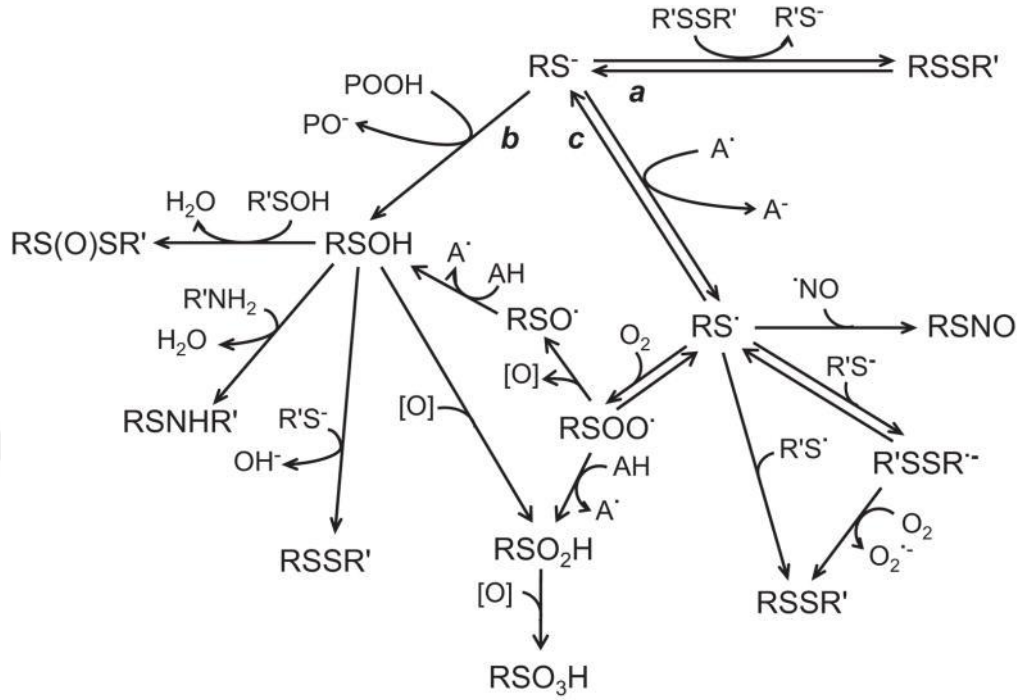
yapısında olup aynı zamanda SS bağı veya disülfid köprüsü olarak da adlandırılmaktadır. Oksidatif stres altında sistein (Cys) kalıntılarının oksidasyonu, protein tiyol grupları ile düşük molekül ağırlıklı tiyoller arasında geri dönüşümlü miks disülfid oluşumuna yol açar. Oluşan disülfid bağları tekrardan tiyol gruplarına indirgenebilir; böylece dinamik tiyol-disülfid homeostazı korunur[11, 62]. Bu reversible ve irreversible tiyol dönüşümü Şekil 2.2’de gösterilmiştir[61].



**Şekil 2.2.** Geri dönüşümlü ve dönüşümsüz tiyol modifikasyonu

Tiyoller çeşitli oksidasyon reaksiyonlarına girmekte ve bu reaksiyonlar sonucu geniş bir ürün yelpazesi ortaya çıkmaktadır. Şekil 2.2 ‘de gösterilen bu reaksiyonlardan en önemlisi tiyol-disülfid (RSSR) değişim reaksiyonudur. Bu reaksiyonlar tek başına olabileceği gibi tioredoksin ailesi enzimleri tarafından da katalize edilebilir. Tiyoller iki elektronlu sülfenik asit (RSOH) vericisi hidroperoksit (POOH) ve hipohaloz asit (HOCl) gibi oksidanlarla tepkimeye girerler. Sülfenik asitler tipik olarak kararsızdırlar ve tiyol grupları ile reaksiyona girerek etkinliklerini kaybederler. Bir elektronlu yüksek dereceli reaktiviteye sahip thiyil radikalleriyle (RS<sup>•</sup>) de tiyoller oksidasyon reaksiyonuna girerler. Thiyil radikalleri kendileriyle disülfürler oluşturan tiyoller veya disülfid radikali anyonu (RSSR<sup>•-</sup>) oluşturan tiyoller ile reaksiyona girebilir. Bu RSSR<sup>•-</sup> radikalleri oksijen ile indirgenerek süperoksit radikali (O<sup>2•-</sup>) oluşturur. Alternatif olarak thiyil radikalleri oksijen

vericisi proksil radikalleri ( $\text{RSO}\cdot$ ) ve diğer ikincil radikallerle reaksiyona girerek sulfenik, sulfinik ( $\text{RSO}^2\text{H}$ ) ve sulfonik asit ( $\text{RSO}^3\text{H}$ ) gibi oksiasitleri oluşturabilir[60].



**Şekil 2.3.** Tiyol oksidasyon yolağı[60]. (a) tiyol-disülfid değişim reaksiyonu. (b) tiyolün iki elektronla oksidasyonu, sulfenik asit ve devam eden reaksiyonlar. (c) tiyolün bir elektronla oksidasyonu, tiyil radikal ve devam eden reaksiyonlar.

Şekil 2.3'de de gösterildiği gibi tiyol oksidasyonu birkaç farklı yolak üzerinden birleşir. Disülfidler gibi bu ürünlerin bazıları uygun indirgeyicilerle tiyollere geri dönüştürülür. Sulfinik ve sulfonik asit gibi diğer ürünler ise nihai ürünleri oluşturur.

Tiyol redoks mekanizmasının bu yazıda üzerinde durulan antioksidan savunma dışında birçok önemli görevi mevcuttur[63]. Sinyal iletimi, membran transportu, hücre profilerasyonu ve apoptozisi, ksenobiyotik metabolizma, protein yapısı ve aktivitesi, reseptör modifikasyonu, immun regülasyon diğer önemli görevlerini oluşturmaktadır[64-67].

Tiyol disülfid homeostazının önemi son yıllarda yapılan çalışmalar ve elde edilen verilerle daha da artmaktadır. Yapılan çalışmalarda bozulmuş tiyol disülfid homeostazının diyabetes mellitus[68], kardiyovasküler hastalıklar[69], malignite[70], fibromyalji[71], romatoid artrit[72], akut pankreatit[10], serebrovasküler olaylar[73], Parkinson

hastalığı[74], kronik böbrek yetmezliği[75] gibi çeşitli hastalık ve sendromlarda anlamlı sonuçlar gösterilmektedir.

Plazma tiyol ölçümü Özcan Erel'in 2014 yılında yayınladığı yönteme kadar olan süreçte Klasik Ellman yöntemi ile ölçülmekteydi[76]. Bu yöntemle tiyol disülfid çift taraflı dengesinin sadece bir yönü değerlendiriliyordu. Özcan Erel ve Salim Neşelioğlu tarafından geliştirilen daha ucuz, kolay elde edilebilen, pratik ve tam otomatik standardize edilmiş; yeni yöntemle serum toplam tiyol, native tiyol seviyeleri ve disülfid konsantrasyonları ölçülebilmektedir[11]. Bu parametreler ile dinamik tiyol disülfid homeostazının değerlendirilmesi mümkün olmuştur.

**Tablo 2.4.**Tiyol/disülfid homeostaz ölçüm parametreleri

<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Native Tiyol (-SH)</li><li>➤ Dinamik Disülfid (-S-S-)</li><li>➤ Total Tiyol: Native Tiyol (-SH) + Dinamik Disülfid (-S-S-)</li><li>➤ Disülfid / Total Tiyol</li><li>➤ Disülfid / Native Tiyol</li><li>➤ Native Tiyol / Total Tiyol</li></ul>
--

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 06.07.2018 tarih 126/2018 sayılı onayı sonrası başlandı.

Çalışma gözlemsel prospektif olarak planlandı. Bu doğrultuda etik kurul onayı sonrası Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Gastroenteroloji Polikliniğine başvuran Ülseratif Kolit tanılı çalışmaya dahil edilme kriterlerine sahip 40 akut dönem ve 41 remisyon dönem hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu olarak Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Genel Dahiliye Polikliniğine başvuran bilinen veya tespit edilen hastalık, geçirilmiş operasyon öyküsü ve düzenli ilaç kullanımı olmayan çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 50 hasta çalışmamıza dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri 18-80 yaş aralığında Ülseratif Kolit tanısıyla takip edilen veya yeni tanı almış olmak olarak belirlendi. Çalışmaya onam vermeyen, belirtilen yaş grubunun dışında olan, malignite veya ciddi sistemik hastalığı bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Kontrol grubu hastalarında ise düzenli ilaç kullanımı, operasyon öyküsü, tanıli hastalık varlığı çalışmadan dışlanma kriteri olarak belirlendi.

Hastalardan rutin tetkikleri sırasında biyokimya tüpüne yaklaşık 4 cc kan alındı. Alınan numuneler +4 °C'de 1500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra tiyol/disülfid tetkiklerinin çalışılmasına kadar -80 °C'de muhafaza edildi. Çalışma tamamlanmasına müteakiben numuneler Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışıldı.

Total ve serbest tiyol ölçümü Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda Modifiye Ellman Yöntemi ile çalışıldı [11]. Total ve serbest tiyol ölçümünde kullanılacak ilk reaktifler [(total tiyol ölçümü için reaktif 1 (R1), serbest tiyol ölçümü için reaktif 1' (R1')] farklıken, diğer iki reaktif aynıydı. R1, çalışma gününde 378 mg sodyum borohidrat (NaBH<sub>4</sub>) son konsantrasyonu 10 mM olacak şekilde, 1000 ml su-metanol solüsyonu (1/1 hacim oranında) içinde çözülerek taze olarak hazırlanarak 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 hem de serbest tiyol ölçümünde kullanıldı. 0.5 ml formaldehit (konsantrasyonu 6.715 mM) ve 3.8 gr EDTA (konsantrasyonu 10 mM), 1000 ml Tris

tamponda, 100 mM ve pH 8.2’de çözülerek hazırlandı. Reaktif 3 (R3)’de hem total hem de serbest tiyol ölçümünde kullanıldı ve çalışma gününde 3.963 gr 5,5’-ditiyobis-2-nitrobenzoik asit (DTNB), 1000 mL 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 10 µL R1’ kullanılır) ile 10 µL numune karıştırıldı. Sonrasında R2 ve R3 ilave edilerek ilk absorbans (A1) okuması 415 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak, ikinci absorbans (A2) okuması ise reaksiyonun plato yaptığı 10. dakikada aynı dalga boyunda gerçekleştirildi. A2-A1 absorbans farkı elde edilerek ölçüm tamamlandı. Total ve serbest tiyol düzeylerinin hesaplanmasında 5-tiyo-2-nitrobenzoik asit (TNB)’in molar ekstinksiyon katsayısı olan 14.100 mol/L-1 cm-1 kullanıldı. Disülfid düzeyi, (total disülfid-serbest disülfid)/2 formülünden hesaplandı. Tüm sonuçlar litrede mikromol (µmol/L) olarak raporlandı.

Hastaların aynı gün alınan kan tetkiklerinden Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Merkez Laboratuvarlarında biyokimya tetkikleri (Backman Coulter, AU 680 cihazı), hemogram tetkikleri (Shenzhen Mindray Electronics, Mindray cihazı) ve sedimantasyon (Shenzhen Yhlo Biotech, Vision ESR cihazı) çalışıldı.

Araştırma verisi “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, ortanca (çeyrekler arası aralık), ortanca (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov Testi/Shapiro Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Mann-Whitney U Testi, üç bağımsız grup arasında Kruskal Wallis Testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. Üç bağımsız grup arasında anlamlı fark saptandığında farkın kaynağına yönelik post-hoc ikili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi uygulandı. Normal dağılıma uyduğu saptanan değişkenler için iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Student’s T Testi, üç bağımsız grup arasında Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA), istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. Üç bağımsız grup arasında anlamlı fark saptandığında farkın kaynağını saptamaya yönelik post-hoc Tukey HSD/Tamhane T2 testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon

Testi ile değerlendirildi. Korelasyon katsayısı 0-0.25 arası “zayıf düzeyde”, 0.26-0.50 arası “orta düzeyde”, 0.51-0.75 arası “güçlü düzeyde” ve 0.76-1.00 arası “çok güçlü düzeyde” ilişki olarak yorumlandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.



## BULGULAR

Araştırma kapsamında 81'i Ülseratif Kolit (ÜK) hastası ve 50'si sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 131 birey incelendi. ÜK tanılı hastaların 40'ı akut dönemde iken 41'i remisyonda idi. Akut ÜK hastaları, remisyondaki ÜK hastaları ve sağlıklı kontroller çalışma grupları olarak kabul edildi. Çalışma grupları arasında bazı tanımlayıcı ve klinik özelliklerin dağılımı **Tablo 4.1**'de sunulmuştur.

Çalışma grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla  $p=0.079$ ;  $p=0.198$ ) (**Tablo 4.1**).

Akut dönemdeki ve remisyondaki ÜK hastaları arasında herhangi bir ek hastalık varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0.753$ ). Hastalıkları tek tek değerlendirdiğimizde ise; akut ve remisyondaki ÜK hastaları arasında hipertansiyon ve anksiyete bozukluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla;  $p=0.005$ ;  $p=0.045$ ). Akut dönemdeki ÜK hastaları içinde hipertansiyon ve anksiyete bozukluğu olanların yüzdesi remisyondaki ÜK hastalarından anlamlı olarak yüksekti. Diğer taraftan akut ve remisyondaki ÜK hastaları arasında diyabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, hipotiroidi, hipertiroidi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi ve hepatit-B açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (**Tablo 4.1**).

**Tablo 4.1.** Çalışma grupları arasında bazı tanımlayıcı özelliklerin dağılımı

	Akut (n=40)	Remisyon (n=41)	Kontrol (n=50)	p
<b>Yaş (yıl)</b>	48.6±17.3 (19-80)	49.8±14.0 (19-80)	43.2±12.5 (26-69)	0.079 <sup>x</sup>
<b>Cinsiyet</b>				
Erkek	29 (72.5)	25 (61.0)	27 (54.0)	0.198 <sup>y</sup>
Kadın	11 (27.5)	16 (39.0)	23 (46.0)	
<b>Ek Hastalık Durumu</b>				
Yok	26 (65.0)	28 (68.3)	50 (100)	0.753 <sup>y#</sup>
Var	14 (35.0)	13 (31.7)	0	
<b>Mevcut Olan Ek Hastalıklar</b>				
Hipertansiyon	8 (20.0)	7 (17.1)	0	<b>0.005<sup>y**</sup></b>
Anksiyete boz.	5 (12.5)	3 (7.3)	0	<b>0.045<sup>y*</sup></b>
DM	3 (7.5)	1 (2.4)	0	0.117 <sup>y</sup>
KBY	3 (7.5)	1 (2.4)	0	0.117 <sup>y</sup>
Hipotiroidi	1 (2.5)	2 (4.9)	0	0.300 <sup>y</sup>
Hipertiroidi	1 (2.5)	1 (2.4)	0	0.534 <sup>y</sup>
KOAH	1 (2.5)	1 (2.4)	0	0.534 <sup>y</sup>
KAH	2 (5.0)	0	0	0.099 <sup>y</sup>
Hiperlipidemi	0	2 (4.9)	0	0.108 <sup>y</sup>
Hepatit-B	0	1 (2.4)	0	0.331 <sup>y</sup>

n: Birey sayısı; DM: Diyabetes mellitus; KBY: Kronik böbrek hastalığı; KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; KAH: Koroner arter hastalığı; Sürekli değişkenler "ortalama±standart sapma (minimum-maksimum)", kategorik değişkenler ise, "sayı (sütun yüzdesi)" şeklinde sunulmuştur; \*Kruskal Wallis Testi; <sup>y</sup>Pearson Ki-Kare Testi; ; "Post-hoc ikili karşılaştırmada "Akut" grubu ile anlamlı fark saptandı;"Post-hoc ikili karşılaştırmada "Remisyon" grubu ile anlamlı fark saptandı; <sup>y</sup>Post-hoc ikili karşılaştırmada "Kontrol" grubu ile anlamlı fark saptandı; \*p<0.05; \*\*p<0.01; #Karşılaştırmaya "kontrol grubu dahil edilmemiştir

Çalışma grupları arasında bazı laboratuvar parametrelerinin dağılımı **Tablo 4.2'**de sunulmuştur.

Çalışma grupları arasında WBC, nötrofil, monosit, hemoglobin, hematokrit, trombosit, albümin, AST, CRP ve ESH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0.05). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu WBC, nötrofil sayısı ve albümin değerindeki anlamlı farkların birden fazla grup arasında olduğu, trombosit ve ESH değerlerindeki anlamlı farkların akut ÜK hastalarından kaynaklandığı, hematokritteki anlamlı farkın kontrol grubundan kaynaklandığı, monosit, hemoglobin ve AST değerlerindeki anlamlı farkların ise akut ÜK hastalar ve remisyonadaki ÜK hastaları arasında olduğu görüldü. Akut dönemdeki ve remisyonadaki ÜK hastaları ile kontrol grubunun WBC, nötrofil sayısı ve albümin değeri birbirinden anlamlı olarak farklıydı.

Akut dönemdeki ÜK hastalarının trombosit sayısı ve ESH değeri remisyonadaki ÜK hastalarından ve kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti. Kontrol grubunda yer alanları hematokrit değeri akut dönemdeki ve remisyonadaki ÜK hastalarından anlamlı olarak yüksekti. Akut ÜK hastalarının monosit değeri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek iken hemoglobin ve AST değerleri anlamlı olarak düşüktü (**Tablo 4.2**).

Diğer taraftan çalışma grupları arasında lenfosit sayısı, üre, kreatin ve ALT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (**Tablo 4.2**).

**Tablo 4.2.** Çalışma grupları arasında bazı laboratuvar parametrelerinin dağılımı

	Akut (n=40)	Remisyon (n=41)	Kontrol (n=50)	p <sup>y</sup>
	ort±SD (min-maks)	ort±SD (min-maks)	ort±SD (min-maks)	
<b>WBC (/mm<sup>3</sup>)</b>	10064.5±2902.6 (5600-19390) <sup>bc</sup>	7937.8±2019.5 (4750-14590) <sup>c</sup>	6749.4±1477.4 (4130-10050)	<b>&lt;0.001**</b>
<b>Nötrofil (/mm<sup>3</sup>)</b>	6698.8±2190.5 (3320-13720) <sup>bc</sup>	4759.5±1565.8 (2110-8880) <sup>c</sup>	3806.4±1167.9 (1660-6380)	<b>&lt;0.001**</b>
<b>Lenfosit (/mm<sup>3</sup>)</b>	2233.2±886.5 (660-4740)	2403.7±932.0 (590-6030)	2292.2±534.7 (1340-3590)	0.309
<b>Monosit (/mm<sup>3</sup>)</b>	761.2±352.8 (100-1430) <sup>c</sup>	550.2±172.4 (210-990)	464.6±132.4 (280-950)	<b>&lt;0.001**</b>
<b>Hemoglobin (g/dL)</b>	12.5±2.2 (8-16) <sup>c</sup>	13.2±2.2 (8-17)	14.1±1.3 (11-17)	<b>0.002**</b>
<b>Hematokrit (%)</b>	38.4±5.8 (27.5-48.3)	40.3±5.8 (27.3-52.9)	114.4±156.4 (36.2-475.0) <sup>ab</sup>	<b>&lt;0.001**</b>
<b>Trombosit (bin/mm<sup>3</sup>)</b>	371.9±110.3 (185-640) <sup>bc</sup>	297.4±89.5 (157-530)	257.6±61.8 (135-427)	<b>&lt;0.001**</b>
<b>Albümin (g/dL)</b>	3.6±0.6 (2.2-4.8) <sup>bc</sup>	4.2±0.5 (3.0-5.1) <sup>c</sup>	4.5±0.2 (4.1-4.8)	<b>&lt;0.001**</b>
<b>Üre (mg/dL)</b>	28.9±11.6 (10-56)	28.7±9.7 (14-63)	26.8±8.6 (12-51)	0.615
<b>Kreatin (mg/dL)</b>	0.83±0.16 (0.5-1.2)	0.83±0.18 (0.6-1.6)	0.79±0.09 (0.6-1.0)	0.279
<b>ALT (U/L)</b>	14.6±7.0 (6-40)	18.1±7.9 (6-36)	18.5±10.4 (6-51)	0.065
<b>AST (U/L)</b>	16.2±5.9 (8-44) <sup>c</sup>	17.9±4.5 (11-32)	19.5±7.8 (8-48)	<b>0.032*</b>
<b>CRP (mg/L)</b>	3.6±4.0 (0.1-14.6) <sup>bc</sup>	0.8±2.0 (0.1-12.5) <sup>c</sup>	0	<b>&lt;0.001**</b>
<b>ESH (mm/saat)</b>	(n=40) 36.7±21.0 (5-84) <sup>bc</sup>	(n=40) 13.8±12.5 (2-80)	(n=18) 7.8±2.5 (3-12)	<b>&lt;0.001**</b>

n: Birey sayısı; Ort: Ortalama; SD: Standart sapma; <sup>x</sup>ANOVA; <sup>y</sup>Kruskal Wallis Testi; ; <sup>a</sup>Post-hoc ikili karşılaştırmada "Akut" grubu ile anlamlı fark saptandı; <sup>b</sup>Post-hoc ikili karşılaştırmada "Remisyon" grubu ile anlamlı fark saptandı; <sup>c</sup>Post-hoc ikili karşılaştırmada "Kontrol" grubu ile anlamlı fark saptandı; \* $p<0.05$ ; \*\* $p<0.01$

Çalışma grupları arasında tiyol/disülfid parametrelerinin dağılımı **Tablo 4.3**'te sunulmuştur.

Araştırmaya dahil edilen çalışma grupları arasında tiyol/disülfid parametrelerinden native tiyol (SH), total tiyol (TT) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0.05$ ). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu SH ve TT'deki anlamlı farkların kontrol grubundan kaynaklandığı görüldü. Kontrol grubunda yer alanların SH ve TT

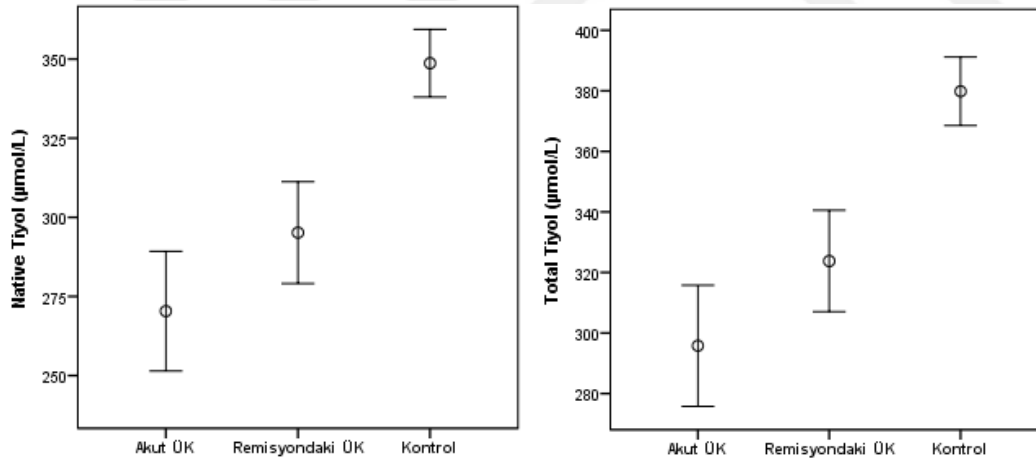
değerleri akut dönemdeki ve remisyondaki ÜK hastalarından anlamlı olarak yüksekti. (Tablo 4.3; Şekil 4.1).

Diğer taraftan çalışma grupları arasında disülfid, SH/TT, SS/SH ve SS/TT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** Çalışma grupları arasında tiyol/disülfid parametrelerinin dağılımı

	Akut (n=40)	Remisyon (n=41)	Kontrol (n=50)	p
	ort±SD (min-maks)	ort±SD (min-maks)	ort±SD (min-maks)	
Native Tiyol (SH)	270.4±59.2 (149.5-410.2)	295.2±51.0 (190.0-386.5)	348.7±37.6 (250.8-422.5) <sup>ab</sup>	<0.001 <sup>***</sup>
Total Tiyol (TT)	295.8±62.6 (166.8-445.2)	323.8±53.1 (218.8-407.5)	379.8±39.8 (265.5-466.8) <sup>ab</sup>	<0.001 <sup>***</sup>
Disülfid (SS)	12.7±6.5 (2.4-28.4)	14.3±7.0 (2.2-26.9)	15.6±6.5 (1.4-29.6)	0.131 <sup>x</sup>
%SH/TT	91.3±4.4 (77.9-98.2)	91.1±4.3 (77.9-98.5)	91.8±3.2 (84.9-99.4)	0.671 <sup>x</sup>
%SS/SH	4.9±2.8 (0.9-14.2)	5.0±2.7 (0.8-14.2)	4.5±1.9 (0.3-8.9)	0.570 <sup>y</sup>
%SS/TT	4.3±2.2 (0.9-11.1)	4.4±2.2 (0.7-11.0)	4.1±1.6 (0.3-7.5)	0.657 <sup>x</sup>

n: Birey sayısı; Ort: Ortalama; SD: Standart sapma; <sup>x</sup>ANOVA; <sup>y</sup>Kruskal Wallis Testi; <sup>a</sup>Post-hoc ikili karşılaştırmada "Akut" grubu ile anlamlı fark saptandı; <sup>b</sup>Post-hoc ikili karşılaştırmada "Remisyon" grubu ile anlamlı fark saptandı; <sup>c</sup>Post-hoc ikili karşılaştırmada "Kontrol" grubu ile anlamlı fark saptandı; \* $p<0.05$ ; \*\* $p<0.01$



**Şekil 4.1.** Çalışma grupları arasında native tiyol ve total tiyol değerlerinin dağılımı

Akut ÜK tanılı hastaların yaş ve bazı laboratuvar değerleri ile tiyol/disülfid parametreleri arasındaki ilişki **Tablo 4.4**'te sunulmuştur.

İncelenen hastalardan akut ÜK tanılı olanların hemoglobin değeri ile SH ( $r=0.46$ ) ve TT ( $r=0.44$ ) değerleri arasında pozitif yönde, orta düzeyde, albümin ( $r=0.56$ ) değeri

arasında pozitif yönde, güçlü düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken ( $p < 0.05$ ), akut ÜK tanılı hastaların hemoglobin değeri ile SS, SH/TT, SS/SH ve SS/TT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p > 0.05$ ) (**Tablo 4.4**).

Akut ÜK tanılı hastaların hematokrit değeri ile SH ( $r = 0.44$ ) ve TT ( $r = 0.40$ ) değerleri arasında pozitif yönde, orta düzeyde, albümin ( $r = 0.58$ ) değeri arasında pozitif yönde, güçlü düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken ( $p < 0.05$ ), akut ÜK tanılı hastaların hematokrit değeri ile SS, SH/TT, SS/SH ve SS/TT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p > 0.05$ ) (**Tablo 4.4**).

Akut ÜK tanılı hastaların albümin değeri ile tiyol/disülfid parametrelerinden albümin değeri arasında pozitif yönde, orta düzeyde ( $r = 0.39$ ) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken ( $p < 0.05$ ), akut ÜK tanılı hastaların albümin değeri ile SH, TT, SS, SH/TT ve SS/SH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p > 0.05$ ) (**Tablo 4.4**).

Akut ÜK tanılı hastaların kreatinin değeri ile SH ( $r = 0.42$ ), TT ( $r = 0.37$ ), SH/TT ( $r = 0.36$ ) ve albümin ( $r = 0.46$ ) değerleri arasında pozitif yönde, orta düzeyde, SS/SH ( $r = -0.36$ ) ve SS/TT ( $r = -0.36$ ) değerleri arasında negatif yönde, orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken ( $p < 0.05$ ), akut ÜK tanılı hastaların kreatinin değeri ile SS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p > 0.05$ ) (**Tablo 4.4**).

Akut ÜK tanılı hastaların CRP değeri ile albümin ( $r = -0.57$ ) değeri arasında negatif yönde, güçlü düzeyde, SH ( $r = -0.36$ ) ve TT ( $r = -0.33$ ) değerleri arasında negatif yönde, orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken ( $p < 0.05$ ), akut ÜK tanılı hastaların CRP değeri ile SS, SH/TT, SS/SH ve SS/TT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p > 0.05$ ) (**Tablo 4.4**).

Akut ÜK tanılı hastaların ESH değeri ile albümin ( $r = -0.63$ ), SH ( $r = -0.50$ ) ve TT ( $r = -0.51$ ) değerleri arasında negatif yönde, güçlü düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken ( $p < 0.05$ ), akut ÜK tanılı hastaların ESH değeri ile SS, SH/TT, SS/SH ve SS/TT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p > 0.05$ ) (**Tablo 4.4**).

Diğer taraftan araştırma kapsamında incelenen akut dönemdeki ÜK tanılı hastaların yaş, WBC, nötrofil, lenfosit, monosit, trombosit, üre, ALT ve AST değerleri ile tüm

tiyol/disülfid parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ) (**Tablo 4.4**).

Remisyon grubunda yaş ve bazı laboratuvar değerleri ile tiyol/disülfid parametreleri arasındaki ilişki **Tablo 4.5**'da sunulmuştur.

Remisyonadaki ÜK tanılı hastaların yaşı ile tiyol/disülfid parametrelerinden SH ( $r= -0.48$ ), TT ( $r= -0.46$ ) ve albümin ( $r= -0.48$ ) arasında negatif yönde, orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken ( $p<0.05$ ), remisyonadaki ÜK tanılı hastaların yaşı ile SS, SH/TT, SS/SH ve SS/TT arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ) (**Tablo 4.5**).

Remisyonadaki ÜK tanılı hastaların hemoglobin değeri ile SH ( $r=0.32$ ) ve TT ( $r=0.32$ ) değerleri arasında pozitif yönde, orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken ( $p<0.05$ ), remisyonadaki ÜK tanılı hastaların hemoglobin değeri ile SS, SH/TT ve SS/TT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ) (**Tablo 4.5**).

Remisyonadaki ÜK tanılı hastaların albümin değeri ile tiyol/disülfid parametrelerinden SH ( $r=0.34$ ), TT ( $r=0.32$ ) ve albümin ( $r=0.41$ ) değerleri arasında pozitif yönde, orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken ( $p<0.05$ ), remisyonadaki ÜK tanılı hastaların albümin değeri ile SS, SH/TT ve SS/TT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ) (**Tablo 4.5**).

Remisyonadaki ÜK tanılı hastaların ALT değeri ile tiyol/disülfid parametrelerinden SH ( $r=0.32$ ) ve TT ( $r=0.34$ ) değerleri arasında pozitif yönde, orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken ( $p<0.05$ ), remisyonadaki ÜK tanılı hastaların ALT değeri ile SS, SH/TT ve SS/TT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ) (**Tablo 4.5**).

Remisyonadaki ÜK tanılı hastaların AST değeri ile tiyol/disülfid parametrelerinden SH ( $r=0.41$ ) ve TT ( $r=0.44$ ) değerleri arasında pozitif yönde, orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken ( $p<0.05$ ), remisyonadaki ÜK tanılı hastaların AST değeri ile SS, SH/TT ve SS/TT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ) (**Tablo 4.5**).

Remisyondaki ÜK tanılı hastaların CRP değeri ile tiyol/disülfid parametrelerinden SH ( $r = -0.42$ ), TT ( $r = -0.38$ ) ve albümin ( $r = -0.34$ ) değerleri arasında negatif yönde, orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken ( $p < 0.05$ ), remisyondaki ÜK tanılı hastaların CRP değeri ile SS, SH/TT ve SS/TT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p > 0.05$ ) (**Tablo 4.5**).

Remisyondaki ÜK tanılı hastaların ESH değeri ile tiyol/disülfid parametrelerinden SH ( $r = -0.42$ ) ve TT ( $r = -0.42$ ) değerleri arasında pozitif yönde, orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken ( $p < 0.05$ ), remisyondaki ÜK tanılı hastaların ESH değeri ile SS, SH/TT ve SS/TT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p > 0.05$ ) (**Tablo 4.5**).

Diğer taraftan araştırma kapsamında incelenen remisyondaki ÜK tanılı hastaların WBC, nötrofil, lenfosit, monosit, hematokrit, trombosit, üre ve kreatin değerleri ile tüm tiyol/disülfid parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p > 0.05$ ) (**Tablo 4.5**).

**Tablo 4.4.** Akut grubunda yaş ve bazı laboratuvar değerleri ile tiyol/disülfid parametreleri arasındaki ilişki

Akut (n=40)	Native	Total	Disülfid	%SH/TT	%SS/SH	%SS/TT
	Tiyol (SH)	Tiyol (TT)	(SS)			
	r	R	r	r	r	r
<b>Yaş (yıl)</b>	-0.273	-0.231	-0.051	-0.070	0.070	0.070
<b>WBC</b>	0.073	0.029	-0.162	0.247	-0.247	-0.247
<b>Nötrofil</b>	-0.006	-0.038	-0.100	0.141	-0.141	-0.141
<b>Lenfosit</b>	0.102	0.076	-0.124	0.187	-0.187	-0.187
<b>Monosit</b>	0.237	0.241	0.092	0.049	-0.049	-0.049
<b>Hemoglobin</b>	<b>0.460**</b>	<b>0.436**</b>	0.003	0.253	-0.253	-0.253
<b>Hematokrit</b>	<b>0.436**</b>	<b>0.404*</b>	-0.035	0.269	-0.269	-0.269
<b>Trombosit</b>	-0.201	-0.217	-0.049	-0.109	0.109	0.109
<b>Albümin</b>	0.301	0.261	-0.180	0.291	-0.291	-0.291
<b>Üre</b>	0.235	0.234	-0.063	0.158	-0.158	-0.158
<b>Kreatin</b>	<b>0.420**</b>	<b>0.371*</b>	-0.162	<b>0.356*</b>	<b>-0.356*</b>	<b>-0.356*</b>
<b>ALT</b>	-0.071	-0.090	-0.089	0.127	-0.127	-0.127
<b>AST</b>	-0.004	0.028	0.227	-0.183	0.183	0.183
<b>CRP</b>	<b>-0.365*</b>	<b>-0.327*</b>	0.084	-0.272	0.272	0.272
<b>ESH</b>	<b>-0.500**</b>	<b>-0.510**</b>	-0.141	-0.112	0.112	0.112

**Tablo 4.5.** Remisyon grubunda yaş ve bazı laboratuvar değerleri ile tiyol/disülfid parametreleri arasındaki ilişki

Remisyon (n=41)	Native	Total	Disülfid	%SH/TT	%SS/SH	%SS/TT
	Tiyol (SH)	Tiyol (TT)	(SS)	r	r	r
Yaş (yıl)	<b>-0.476**</b>	<b>-0.463**</b>	0.169	-0.295	0.295	0.295
WBC	0.145	0.213	<b>0.347*</b>	-0.268	0.268	0.268
Nötrofil	0.055	0.119	0.307	-0.243	0.243	0.243
Lenfosit	0.233	0.272	0.111	-0.056	0.056	0.056
Monosit	0.135	0.184	0.187	-0.172	0.172	0.172
Hemoglobin	<b>0.320*</b>	<b>0.319*</b>	0.124	-0.005	0.005	0.005
Hematokrit	0.296	0.300	0.127	-0.022	0.022	0.022
Trombosit	0.125	0.085	-0.040	0.032	-0.032	-0.032
Albümin	<b>0.343*</b>	<b>0.321*</b>	-0.127	0.200	-0.200	-0.200
Üre	-0.085	-0.110	-0.077	0.097	-0.097	-0.097
Kreatin	-0.018	0.001	0.037	0.010	-0.010	-0.010
ALT	<b>0.320*</b>	<b>0.337*</b>	0.093	0.007	-0.007	-0.007
AST	<b>0.412**</b>	<b>0.438**</b>	0.171	-0.034	0.034	0.034
CRP	<b>-0.418**</b>	<b>-0.380*</b>	0.091	-0.209	0.209	0.209
ESH	<b>-0.424**</b>	<b>-0.424**</b>	-0.197	0.054	-0.054	-0.054

Kontrol grubunda yaş ve bazı laboratuvar değerleri ile tiyol/disülfid parametreleri arasındaki ilişki **Tablo 4.6'**de sunulmuştur.

Kontrol grubunda yer alan sağlıklı kontrollerin monosit sayısı ile tiyol/disülfid parametrelerinden SS/SH (r=0.28) ve SS/TT (r=0.29) arasında pozitif yönde, orta düzeyde, SH/TT (r= -0.30) arasında ise negatif yönde, orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki

saptanırken ( $p<0.05$ ), kontrol grubunda yer alan bireylerin monosit sayısı ile SH, TT ve SS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ) (**Tablo 4.6**).

Kontrol grubunda yer alan sağlıklı kontrollerin hematokrit sayısı ile tiyol/disülfid parametrelerinden SS/SH ( $r=0.30$ ) ve SS/TT ( $r=0.31$ ) arasında pozitif yönde, orta düzeyde, SH/TT ( $r= -0.31$ ) arasında ise negatif yönde, orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken ( $p<0.05$ ), kontrol grubunda yer alan bireylerin hematokrit sayısı ile SH, TT ve SS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ) (**Tablo 4.6**).

Kontrol grubunda yer alan sağlıklı kontrollerin ALT sayısı ile tiyol/disülfid parametrelerinden SS ( $r=0.32$ ), SS/SH ( $r=0.35$ ) ve SS/TT ( $r=0.35$ ) arasında pozitif yönde, orta düzeyde, SH/TT ( $r= -0.34$ ) arasında ise negatif yönde, orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken ( $p<0.05$ ), kontrol grubunda yer alan bireylerin ALT sayısı ile SH, TT ve SS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ) (**Tablo 4.6**).

Kontrol grubunda yer alan sağlıklı kontrollerin AST sayısı ile tiyol/disülfid parametrelerinden SS ( $r=0.31$ ), SS/SH ( $r=0.35$ ) ve SS/TT ( $r=0.35$ ) arasında pozitif yönde, orta düzeyde, SH/TT ( $r= -0.34$ ) arasında ise negatif yönde, orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken ( $p<0.05$ ), kontrol grubunda yer alan bireylerin AST sayısı ile SH, TT ve SS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ) (**Tablo 4.6**).

Diğer taraftan araştırma kapsamında incelenen kontrol grubundaki hastaların yaş, WBC, nötrofil, lenfosit, hemoglobin, trombosit, albümin, üre, kreatin ve ESH değerleri ile tüm EREL parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ) (**Tablo 4.6**).

**Tablo 4.6.** Kontrol grubunda yaş ve bazı laboratuvar değerleri ile tiyol/disülfid parametreleri arasındaki ilişki

<i>Kontrol (n=50)</i>	<b>Native</b>	<b>Total</b>	<b>Disülfid</b> <b>(SS)</b>	<b>%SH/TT</b>	<b>%SS/SH</b>	<b>%SS/TT</b>
	<b>Tiyol</b> <b>(SH)</b>	<b>Tiyol</b> <b>(TT)</b>				
	r	r	r	r	r	r
<b>Yaş</b>	-0.213	-0.129	0.130	-0.169	0.163	0.163
<b>WBC</b>	0.017	0.034	0.109	-0.120	0.135	0.105
<b>Nötrofil</b>	0.023	0.078	0.190	-0.209	0.225	0.203
<b>Lenfosit</b>	-0.061	-0.123	-0.130	0.134	-0.130	-0.149
<b>Monosit</b>	-0.094	-0.016	0.269	<b>-0.300*</b>	<b>0.284*</b>	<b>0.289*</b>
<b>Hemoglobin</b>	-0.090	-0.022	0.207	-0.204	0.202	0.225
<b>Hematokrit</b>	-0.136	-0.034	0.278	<b>-0.306*</b>	<b>0.296*</b>	<b>0.308*</b>
<b>Trombosit</b>	0.005	0.013	0.122	-0.041	0.036	0.061
<b>Albümin</b>	-0.022	0.038	0.137	-0.111	0.110	0.137
<b>Üre</b>	0.030	0.034	-0.002	-0.036	0.039	0.026
<b>Kreatin</b>	0.184	0.251	0.255	-0.158	0.155	0.157
<b>ALT</b>	-0.177	-0.047	<b>0.325*</b>	<b>-0.345*</b>	<b>0.352*</b>	<b>0.350*</b>
<b>AST</b>	-0.251	-0.118	<b>0.314*</b>	<b>-0.338*</b>	<b>0.348*</b>	<b>0.351*</b>
<b>ESH (n=18)</b>	-0.150	-0.097	-0.030	-0.171	0.158	0.237

Çalışma gruplarına göre cinsiyetler arasında tiyol/disülfid parametrelerinin dağılımı **Tablo 4.7'** de sunulmuştur.

Akut dönemdeki ÜK tanılı hastaların cinsiyetleri arasında tüm tiyol/disülfid parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (**Tablo 4.7**).

Remisyonadaki ÜK tanılı hastaların cinsiyetleri arasında tiyol/disülfid parametrelerinden SS değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0.019$ ) (**Tablo 4.7**).

Diğer taraftan remisyonadaki erkek ÜK tanılı hastaların SS değeri kadınlardan anlamlı olarak yüksekti. Diğer taraftan remisyonadaki ÜK Tanılı hastaların cinsiyetleri arasında SH, TT, SH/TT ve SS/SH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (**Tablo 4.7**).

Kontrol grubunda yer alan sağlıklı bireylerin cinsiyetleri arasında tüm tiyol/disülfid parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (**Tablo 4.7**).

**Tablo 4.7.** Çalışma gruplarına göre cinsiyetler arasında tiyol/disülfid parametrelerinin dağılımı

	AKUT (n=40)		<i>P</i>	REMİSYON (n=41)		<i>p</i>	KONTROL (n=50)		<i>p</i>
	Erkek (n=29)	Kadın (n=11)		Erkek (n=25)	Kadın (n=16)		Erkek (n=27)	Kadın (n=23)	
	ort±SD (min-maks)	ort±SD (min-maks)		ort±SD (min-maks)	ort±SD (min-maks)		ort±SD (min-maks)	ort±SD (min-maks)	
<b>Native Tiyol (SH)</b>	272.9±66.1 (149.5-410.2)	263.7±37.0 (203.5-314.3)	0.585 <sup>a</sup>	302.6±48.8 (190.0-386.5)	283.6±53.8 (202.1-359.6)	0.250 <sup>a</sup>	350.6±37.3 (275.9-412.2)	346.5±38.7 (250.8-422.5)	0.705 <sup>a</sup>
<b>Total Tiyol (TT)</b>	299.6±69.6 (166.8-445.2)	285.8±39.1 (221.8-345.6)	0.435 <sup>a</sup>	335.2±49.9 (233.4-407.5)	305.9±54.6 (218.8-377.2)	0.084 <sup>a</sup>	385.0±41.2 (316.2-466.8)	373.7±38.2 (265.5-425.2)	0.566 <sup>b</sup>
<b>Disülfid (SS)</b>	13.4±7.2 (2.4-28.4)	11.0±4.0 (3.9-15.9)	0.317 <sup>a</sup>	16.3±6.9 (2.2-26.9)	11.1±6.1 (3.3-24.5)	0.019 <sup>a*</sup>	17.2±6.2 (5.9-29.6)	13.6±6.5 (1.4-27.2)	0.051 <sup>a</sup>
<b>%SH/TT</b>	90.9±4.9 (77.9-98.2)	92.3±2.7 (88.1-97.0)	0.401 <sup>a</sup>	90.2±4.6 (77.9-98.5)	92.6±3.6 (86.3-98.2)	0.079 <sup>a</sup>	91.1±2.9 (85.2-96.8)	92.7±3.3 (84.9-99.4)	0.076 <sup>a</sup>
<b>%SS/SH</b>	5.1±3.1 (0.9-14.2)	4.2±1.6 (1.6-6.8)	0.455 <sup>b</sup>	5.6±2.9 (0.8-14.2)	4.1±2.1 (0.9-7.9)	0.077 <sup>a</sup>	4.9±1.8 (1.7-8.7)	4.0±1.9 (0.3-8.9)	0.063 <sup>a</sup>
<b>%SS/TT</b>	4.5±2.4 (0.9-11.1)	3.9±1.4 (1.5-6.0)	0.400 <sup>a</sup>	4.9±2.3 (0.7-11.0)	3.7±1.8 (0.9-6.8)	0.079 <sup>a</sup>	4.5±1.5 (1.6-7.4)	3.6±1.6 (0.3-7.5)	0.051 <sup>a</sup>

n: Birey sayısı; Ort: Ortalama; SD: Standart sapma; IMAO: IMA-Albümin oranı; <sup>a</sup>Student's T Testi; <sup>b</sup>Mann-Whitney U Testi; <sup>a</sup>p<0.05; <sup>\*\*</sup>p<0.01

Çalışma gruplarına göre ek hastalığı olan ve olmayanlar arasında tiyol/disülfid parametrelerinin dağılımı **Tablo 4.8**'de sunulmuştur.

Akut dönemdeki ÜK tanılı hastalardan ek hastalığı olan ve olmayanlar arasında tüm tiyol/disülfid parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (**Tablo 4.8**).

Remisyonadaki ÜK tanılı hastalardan ek hastalığı olan ve olmayanlar arasında ise SH ve TT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (her ikisi için de;  $p=0.004$ ). Remisyonadaki kadın ÜK tanılı hastaların SH ve TT değerleri erkeklerden anlamlı olarak yüksekti (**Tablo 4.8**).

Diğer taraftan remisyonadaki ÜK tanılı hastalardan ek hastalığı olan ve olmayanlar arasında SS, SH/TT, SS/SH ve SS/TT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (**Tablo 4.8**).

**Tablo 4.8.** Çalışma gruplarına göre ek hastalığı olan ve olmayanlar arasında tiyol/disülfid parametrelerinin dağılımı

	AKUT (n=40)		p	REMİSYON (n=41)		p
	Ek Hastalık Var (n=14)	Ek Hastalık Yok (n=26)		Ek Hastalık Var (n=13)	Ek Hastalık Yok (n=28)	
	ort±SD (min-maks)	ort±SD (min-maks)		ort±SD (min-maks)	ort±SD (min-maks)	
<b>Native Tiyol (SH)</b>	250.9±49.8 (164.1-326.7)	280.9±62.0 (149.5-410.2)	0.128 <sup>a</sup>	261.5±43.0 (190.0-318.3)	310.8±47.3 (204.2-386.5)	0.004 <sup>b***</sup>
<b>Total Tiyol (TT)</b>	273.4±49.6 (189.3-362.1)	307.8±66.3 (166.8-445.2)	0.097 <sup>a</sup>	290.3±45.0 (226.5-371.0)	339.3±49.9 (218.8-407.5)	0.004 <sup>b***</sup>
<b>Disülfid (SS)</b>	11.3±8.3 (2.4-28.4)	13.5±5.4 (3.9-26.0)	0.110 <sup>b</sup>	14.4±8.9 (2.2-26.9)	14.3±6.1 (3.3-24.5)	0.948 <sup>a</sup>
<b>%SH/TT</b>	91.6±6.2 (77.9-98.2)	91.1±3.2 (84.9-97.0)	0.785 <sup>a</sup>	90.1±5.9 (77.9-98.5)	91.6±3.4 (86.3-98.2)	0.405 <sup>a</sup>
<b>%SS/SH</b>	4.8±4.0 (0.9-14.2)	4.9±2.0 (1.6-8.9)	0.254 <sup>b</sup>	5.7±3.8 (0.8-14.2)	4.7±2.0 (0.9-7.9)	0.355 <sup>a</sup>
<b>%SS/TT</b>	4.2±3.1 (0.9-11.1)	4.4±1.6 (1.5-7.6)	0.785 <sup>a</sup>	5.0±3.0 (0.7-11.0)	4.2±1.7 (0.9-6.8)	0.405 <sup>a</sup>

n: Birey sayısı; Ort: Ortalama; SD: Standart sapma; IMAO: IMA-Albümin oranı; <sup>a</sup>Student's T Testi; <sup>b</sup>Mann-Whitney U Testi; \* $p<0.05$ ; \*\* $p<0.01$

ÜK ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyetin dağılımı **Tablo 4.9**'da sunulmuştur.

Araştırmaya dahil edilen tüm ÜK tanılı hastalarla kontrol grubu arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0.025$ ). ÜK tanılı hastaların yaşı kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti (Tablo 4.10).

Diğer taraftan ÜK tanılı hastalarla kontrol grubu arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0.147$ ) (**Tablo 4.9**).

**Tablo 4.9.** ÜK ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyetin dağılımı

	ÜK (n=81)	Kontrol (n=50)	p
Yaş (yıl), ort±SD (min-maks)	49.2±15.6 (19-83)	43.2±12.5 (26-69)	<b>0.025<sup>a*</sup></b>
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	54 (66.7)	27 (54.0)	0.147 <sup>b</sup>
Kadın	27 (33.3)	23 (46.0)	

n: Birey sayısı; %: Sütun yüzdesi; Ort: ortalama; SD: Standart sapma; <sup>a</sup>Mann-Whitney U Testi; <sup>b</sup>Pearson Ki-Kare Testi; \* $p<0.05$ ; \*\* $p<0.01$

ÜK ve kontrol grupları arasında bazı laboratuvar parametrelerinin dağılımı **Tablo 4.10**'de sunulmuştur.

Araştırmaya dahil edilen tün ÜK tanılı hastalarla kontrol grubu arasında WBC, nötrofil sayısı, monosit sayısı, hemoglobin değeri, hematokrit değeri, trombosit sayısı, albümin değeri, CRP değeri ve ESH değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0.05$ ). ÜK tanılı hastaların WBC, nötrofil sayısı, monosit sayısı, trombosit sayısı, CRP değeri ve ESH değeri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek iken hemoglobin değeri, hematokrit değeri ve albümin değeri anlamlı olarak düşüktü (**Tablo 4.10**).

Diğer taraftan ÜK tanılı hastalarla kontrol grubu arasında lenfosit sayısı, üre, kreatin, ALT ve AST değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (**Tablo 4.10**).

**Tablo 4.10.** ÜK ve kontrol grupları arasında bazı laboratuvar parametrelerinin dağılımı

	ÜK (n=81)	Kontrol (n=50)	p <sup>a</sup>
	ort±SD (min-maks)	ort±SD (min-maks)	
WBC (/mm <sup>3</sup> )	8988.0±2700.2 (4750-19390)	6749.4±1477.4 (4130-10050)	<0.001**
Nötrofil (/mm <sup>3</sup> )	5717.2±2125.3 (2110-13720)	3806.4±1167.9 (1660-6380)	<0.001**
Lenfosit (/mm <sup>3</sup> )	2319.5±908.2 (590-6030)	2292.2±534.7 (1340-3590)	0.566
Monosit (/mm <sup>3</sup> )	654.4±294.6 (100-1430)	464.6±132.4 (280-950)	<0.001**
Hemoglobin (g/dL)	12.8±2.5 (8-17)	14.1±1.3 (11-17)	0.001**
Hematokrit (%)	39.4±5.8 (27.3-52.9)	114.4±156.4 (36.2-475.0)	<0.001**
Trombosit (bin/mm <sup>3</sup> )	334.2±106.5 (157-640)	257.6±61.8 (135-427)	<0.001**
Albümin (g/dL)	3.9±0.6 (2.2-5.1)	4.5±0.2 (4.1-4.8)	<0.001**
Üre (mg/dL)	28.8±10.6 (10-63)	26.8±8.6 (12-51)	0.342
Kreatin (mg/dL)	0.83±0.17 (0.5-1.6)	0.79±0.09 (0.6-1.0)	0.112
ALT (U/L)	16.3±7.6 (6-40)	18.5±10.4 (6-51)	0.314
AST (U/L)	17.0±5.3 (8-44)	19.5±7.8 (8-48)	0.068
CRP (mg/L)	2.2±3.5 (0.1-14.6)	0	<0.001**
ESH (mm/saat)	(n=80) 25.2±20.7 (2-84)	(n=18) 7.8±2.5 (3-12)	<0.001**

n: Birey sayısı; Ort: Ortalama; SD: Standart sapma; <sup>a</sup>Mann-Whitney U Testi; \*p<0.05; \*\*p<0.01

ÜK ve kontrol grupları arasında tiyol/disülfid parametrelerinin dağılımı Tablo 4.11’de sunulmuştur.

ÜK tanılı hastalarla kontrol grubu arasında tiyol/disülfid parametrelerinden SH ve TT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0.05). ÜK tanılı hastaların SH ve TT değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak düşük saptandı (**Tablo 4.11**).

Diğer taraftan ÜK tanılı hastalarla kontrol grubu arasında SH/TT, SS/SH ve SS/TT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05) (**Tablo 4.11**).

**Tablo 4.11.** ÜK ve kontrol grupları arasında tiyol/disülfid parametrelerinin dağılımı

	ÜK (n=81)	Kontrol (n=50)	p
	ort±SD (min-maks)	ort±SD (min-maks)	
<b>Native Tiyol (SH)</b>	282.9±56.3 (149.5-410.2)	348.7±37.6 (250.8-422.5)	<b>&lt;0.001<sup>a**</sup></b>
<b>Total Tiyol (TT)</b>	310.0±52.3 (166.8-445.2)	379.8±39.8 (265.5-466.8)	<b>&lt;0.001<sup>a**</sup></b>
<b>Disülfid (SS)</b>	13.5±6.8 (2.2-28.4)	15.6±6.5 (1.4-29.6)	0.088 <sup>a</sup>
<b>%SH/TT</b>	91.2±4.4 (77.9-98.5)	91.8±3.2 (84.9-99.4)	0.387 <sup>a</sup>
<b>%SS/SH</b>	5.0±2.7 (0.8-14.2)	4.5±1.9 (0.3-8.9)	0.297 <sup>a</sup>
<b>%SS/TT</b>	4.4±2.2 (0.7-11.1)	4.1±1.6 (0.3-7.5)	0.373 <sup>a</sup>

n: Birey sayısı; Ort: Ortalama; SD: Standart sapma; <sup>a</sup>Student's T Testi; <sup>b</sup>Mann-Whitney U Testi; \*p<0.05; \*\*p<0.01

## TARTIŞMA

Ülseratif Kolit, etiyopatogenezi tam olarak açıklanamamış, kolonik mukozanın kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Patogenezinde infeksiyöz durumlar, genetik, ilaçlar, sosyal ve çevresel etkenler, immünolojik durumlar, intestinal flora, oksidatif stres gibi birçok teori öne sürülmekle birlikte; inflamatuvar bağırsak hastalıkları zemininde ülseratif kolit çeşitli antijen veya çevresel uyaranlara karşı düzensiz veya uygunsuz immun yanıtın oluşturduğu klinik durum olarak değerlendirilebilir.

Hücresele düzeyde ise bunun karşılığını reaktif oksijen radikal üretimi ile serbest radikaller ve antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki denge bozukluğunu ifade eden oksidatif stres oluşturmaktadır. Reaktif oksijen ürünlerinin artışı ve bu dengenin bozularak oksidatif stresin artması sonucunda hücresele düzeyde lipit, protein ve DNA gibi makromoleküller hasarlanarak hücre hasarı ve hücre ölümü gerçekleşebilir. Bu dengenin koruyucu kısmında ise antioksidan mekanizmalar görev almaktadır. Antioksidan mekanizmalar içinde ise tiyol disülfid homeostazı önemli yer almaktadır.

Antioksidan mekanizmada önemli rol alan tiyoller oksidatif stres durumunda oksidanlar aracılığı ile reaksiyona girerek disülfid bağlarını oluştururlar. Aynı zamanda kovalent bağ yapısında olan bu bağlar tekrardan çeşitli mekanizmalar ile tiyol gruplarına indirgenebilir. Bu çift yönlü köprü neticesinde tiyol disülfid homeostazı meydana gelir.

Tiyollerin antioksidan mekanizma dışında sinyal iletimi, membran transportu, hücre profilerasyonu, protein yapısı ve aktivitesi, reseptör modifikasyonu ve immun regülasyon gibi görevleri bilinmekle birlikte dengenin kantitatif değerlendirilmesi Klasik Ellman yöntemi ile tam yapılamamaktaydı[76]. 2014 yılında Özcan Erel'in yayınladığı yeni yöntem ile homeostazdaki çift taraflı dengenin net değerlendirilmesi; toplam tiyol, native tiyol ve disülfid gibi parametrelerin net ölçümü tam otomatik ve standardize olarak yapılmaya başlanmıştır[11]. Bu yeni yöntem sonrası birçok hastalıkta tiyol disülfid homeostazının görevi araştırılmaya başlanılmıştır.

Yapılan çalışmamızda Ülseratif Kolit tanılı akut, remisyon dönem ve kontrol grubu hastalar arasında hemogram, biyokimya ve tiyol disülfid parametrelerinin karşılaştırılması incelenmiştir. Hemogram parametrelerinden WBC, nötrofil, monosit, hemoglobin,

hematokrit, trombosit değerlerinde istatistiki olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ( $p<0.001$ ). Biyokimya tetkiklerinden albümin, AST, CRP ve ESH değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmıştır( $p<0.001$ ). Tiyol disülfid homeostaz parameterinden native tiyol ve total tiyol düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır( $p<0.001$ ). Alt grup analizlerinde kontrol grubu native tiyol ve total tiyol düzeyi akut ve remisyon dönem değerlerine göre yüksek gözlenmiştir ( $p<0.001$ ). Native tiyol ve total tiyol değerleri için akut ve remisyon değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Serum disülfid değerlerinde her üç grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0.131$ ). Disülfid / total tiyol, disülfid / native tiyol ve native tiyol / total tiyol oranları her üç grup arasında da benzer olarak gözlenmiştir ( $p=0.671$ ,  $p=0.570$ ,  $p=0,657$ ).

Bouزيد ve arkadaşlarının yaptığı 5 Ülseratif Kolit 12 kontrol grubu hastasının intestinal doku örneğinin incelendiği çalışmada Ellman yöntemiyle çalışılan native tiyol düzeyleri kontrol grubuna göre düşük olmakla birlikte anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.005$ )[77]. İlk kez inflamatuvar bağırsak hastalarının biyopsi preparatlarında protein oksidasyonunun gösterildiği çalışmanın diğer tiyol disülfid parametrelerinin değerlendirilmemiş olması ve dahil edilen hasta sayısının azlığı çalışmanın kısıtlılığını oluşturmaktadır.

Lih-Brody ve arkadaşlarının yaptığı inflamatuvar bağırsak hastalıklarında mukozal biyopsi örneklerinde reaktif oksijen ürünleri ve antioksidanlar çalışmasında Ülseratif Kolit alt grubunda reaktif oksijen ürünleri, protein karbonil içerikleri ve demirin kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu; çinko ve bakırın anlamlı olarak düşük olduğu gözlenmiştir. Bu tespitler neticesinde oksidatif stresin ülseratif kolit patogenezinde önemli yeri olduğu düşünülmüştür[78].

Satoh ve arkadaşlarının ratlar üzerinde ülseratif kolit modeli geliştirme amacıyla sülfidril blokerlerini denemesi ve başarılı olması da Ülseratif Kolit patogenezinde oksidatif stresin öneminin göstergesidir[79].

Neşelioğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalık aktivasyonu ile native tiyol, total tiyol ve disülfid değerleri negatif korelasyon göstermekle birlikte kontrol ve remisyon grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır( $p=0.945$ ,  $p=0.889$ ,  $p=0.704$ ). Her üç parametre için kontrol/akut ve remisyon/akut gruplarında ise anlamlı farklılık saptanmıştır( $p<0.001$ ). Kontrol grup ve Ülseratif Kolit tanıli hastalar incelendiğinde ise her

üç parametrede de istatistiki olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir( $p<0.001$ )[80]. Çalışmamızda ise native tiyol ve total tiyol düzeylerinde negatif korelasyon görülmekle birlikte diğer çalışmanın aksine kontrol grubu ile akut ve remisyon hasta grupları arasında anlamlı farklılık saptanmış ( $p<0.001$ ); akut ve remisyon hasta grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Disülfid değerlerinde de her üç grup arasında hastalık aktivitesi ile negatif korelasyon göstermekle birlikte anlamlı farklılık saptanmamıştır( $p=0.131$ ). Çalışma dizaynları değerlendirildiğinde Neşelioğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya 58 kontrol grubu, 20 Ülseratif Kolit remisyon grubu ve 58 Ülseratif Kolit aktif grup dahil edilirken çalışmamız da bu sayılara kontrol grubunda 50, remisyon grubunda 41, aktif grupta ise 40 kişidir. Yapılan çalışma da tiyol disülfid parametreleri ile hastalık şiddeti arasında negatif korelasyon tespit edilmiş; hemostazın oksidasyon lehine bozulduğunu ve özellikle akut dönem hastalarda hastalık şiddetini değerlendirmede kullanılabileceği belirtilmiştir.

Bourgonje ve arkadaşlarının Crohn hastalığında sistemik oksidatif stresi araştırdığı 51 Crohn ve 27 kontrol grubu hasta ile yapılan çalışmada plazma serbest tiyol düzeyleri istatistiki olarak anlamlı şekilde Crohn hastalığı kolunda düşük saptanmıştır( $14.7\pm 2.4$   $\mu\text{mol/g}$  ,  $17.9\pm 1.8$   $\mu\text{mol}$ )( $p<0.001$ ). Klasik Ellman yöntemi ile yapılan çalışmada diğer parametreler çalışılmamış olup tiyol seviyesi gram albümin başına serbest plazma tiyol seviyesi olarak ölçülmüştür. Disülfid miktarı ölçülmeyen çalışmada düşük tiyol seviyelerinin oksidasyon sonucunda disülfid miktarını arttırdığı ve hastalık etiyopatogenezinde oksidatif stresin önemli olduğu belirtilmiştir[81].

Bourgonje ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise inflamatuvar bağırsak hastalığı tanımlı hastalarda endoskopik aktivite indeksi ile serum serbest tiyol düzeyi ilişkisi incelenmiştir. Bu çalışmaya 31 Crohn, 47 Ülseratif Kolit tanımlı hasta ve 50 kontrol grubu hasta dahil edilmiştir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı grubunda serbest plazma tiyol düzeyi  $18.5\pm 3.4$   $\mu\text{mol/g}$ , kontrol grubunda ise  $21.1\pm 1.9$   $\mu\text{mol/g}$  tespit edilmiş olup anlamlı farklılık saptanmıştır( $p<0.001$ ). Alt grup analizlerinde tiyol düzeyleri Ülseratif Kolit hasta grubunda  $17.8\pm 3.4$   $\mu\text{mol/g}$ , Crohn hasta grubunda  $19.4\pm 3.1$   $\mu\text{mol/g}$ , kontrol grubunda  $21.1\pm 1.9$   $\mu\text{mol/g}$  tespit edilmiş ve anlamlı farklılık saptanmıştır( $p<0.001$ ). Ülseratif kolit alt grubunda da hastalık aktivitesi ile serbest plazma tiyol seviyeleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır( $p<0.05$ ). Hafif Ülseratif Kolit tanımlı grupta tiyol seviyeleri  $20.8\pm 3.4$   $\mu\text{mol/g}$ , şiddetli hastalık alt grubunda  $16.2\pm 3.4$   $\mu\text{mol/g}$  tespit edilmiştir. Bu çalışmada da

Klasik Ellman yöntemi ile ölçüm yapıldığından diğer parametreler çalışılmamıştır. Yapılan çalışmada serbest plazma tiyol seviyesi ile inflamatuvar bağırsak hastalıkları endoskopik aktivite indeksi arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır[82].

Yüksel ve arkadaşlarının çalışmasında inflamatuvar bağırsak hastalığı tanılı 61 hasta ve kontrol grubu olarak 64 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Yapılan analizde native tiyol ve total tiyol düzeyleri kontrol grubuna göre çalışma grubunda anlamlı olarak düşük saptanmıştır( $p<0.05$ ). Disülfid düzeyleri ise anlamlı olarak çalışma grubunda yüksek saptanmıştır( $p<0.05$ ). Yapılan analizlerde hastalık aktivasyonu ile native ve total tiyol düzeyleri arasında negatif korelasyon, disülfid düzeyleri ile pozitif korelasyon tespit edilmiştir[9].

Erel ve Erdoğan'ın yeni yöntemle yapılan çalışmaları incelediği makalenin gastrointestinal sistem hastalıkları bölümünde çölyak hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve akut pankreatite yer verilmiştir. Yapılan bu üç çalışmada native tiyol ve total tiyol seviyeleri kontrol gruplarına göre düşük tespit edilmiştir. Disülfid oranları ise kontrol gruplarına göre yüksek tespit edilmiştir[8-10].

Çalışmamızda elde edilen hastalık şiddeti ile negatif korelasyon gösteren native tiyol ve total tiyol değerleri; Ülseratif Kolit patogenezinde reaktif oksijen radikalleri lehine dengenin bozulduğunu düşündürmektedir. Artan oksidatif stres neticesinde serbest radikallerin etkisiz hale getirilmesinde önemli role sahip olan tiyoller, oksidasyon reaksiyonları neticesinde disülfidleri meydana getirir. Dengenin antioksidan kolunda olan disülfid seviyeleri ise çalışmamızda native tiyol ve total tiyol seviyelerinde olduğu gibi hastalık aktivitesiyle negatif korele olarak gözlenmiştir. Bu durum dinamik tiyol disülfid hemostazının antioksidan kolunda defekti düşündürmektedir. Neşelioğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer değerler gözlenmiş olup bu durum tiyol gruplarının disülfid bağlarına dönüşümünün azalması bunun bir sonucu olarak da tiyol disülfid hemostaz sisteminin bozulması ve tiyol grubu/disülfid bağ oluşum reaksiyonlarının zayıflaması olarak düşünülmüştür. Erel ve arkadaşlarının Modifiye Ellman yöntemi ile yapılan ilk çalışmalarda bu konuda ki değerlendirmesi ise; sigara, diyabet, obezite, pnömoni gibi dejeneratif hastalıklarda disülfid değerlerinin sağlıklı gruptan yüksek, multiple myelom, mesane kanseri, kolon kanseri ve renal kanserler gibi proliferatif hastalıklarda sağlıklı gruba göre düşük gözlendiğine yöneliktir[11]. Plazma disülfid düzeyleri yapılan

Çalışmalarda farklılık göstermekle birlikte lseratif Kolit tanılı hastalarda yapılan çalışmamız ve Neşelioğlu'nun çalışmasında negatif korelasyon gözlenmiştir.

Çalışmamızın kısıtlılığı hasta sayısı ve tek merkez hasta popülasyonu ile yapılması olarak değerlendirilebilir. Geniş popülasyon ve çok merkezli çalışmalarla özellikle hastalık aktivasyonu, tedavi değerlendirmesi, ilaç seçimi gibi hastalık takibinde önem arz eden durumlar kantitatif değerler üzerinden belirlenebileceğini öngörmekteyiz.



## SONUÇ

Çalışmamızda Ülseratif Kolit akut hasta grubu, remisyon hasta grubu ve kontrol grubu hastalarda tiyol disülfid homeostaz parametreleri araştırıldı. Native tiyol, total tiyol düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanırken; disülfid ve parametre oranları arasında ise anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışma verileri Ülseratif Kolit hastalığında tiyol/disülfid homeostazının yerini ve parametrelerinden özellikle total tiyol ve native tiyol değerlerinin önemini göstermekte. Daha geniş kapsamlı çalışmalarla Ülseratif Kolit hastalarında bu denge daha detaylı olarak araştırılarak hastalık aktivasyonu, tedavi seçimi, prognoz gibi hastalık ile ilgili önemli süreçlere yol gösterici olabilir.

## KAYNAKÇA

1. Cosnes, J., et al., *Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases*. Gastroenterology, 2011. **140**(6): p. 1785-1794. e4.
2. Jones, J., et al., *Relationships between disease activity and serum and fecal biomarkers in patients with Crohn's disease*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2008. **6**(11): p. 1218-1224.
3. Colombel, J.-F., N. Narula, and L. Peyrin-Biroulet, *Management strategies to improve outcomes of patients with inflammatory bowel diseases*. Gastroenterology, 2017. **152**(2): p. 351-361. e5.
4. Benitez, J.-M., et al., *Role of endoscopy, cross-sectional imaging and biomarkers in Crohn's disease monitoring*. Gut, 2013. **62**(12): p. 1806-1816.
5. Langhorst, J., et al., *Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP, and clinical indices*. American Journal of Gastroenterology, 2008. **103**(1): p. 162-169.
6. Guan, G. and S. Lan, *Implications of antioxidant systems in inflammatory bowel disease*. BioMed research international, 2018. **2018**.
7. Banne, A.F., A. Amiri, and R.W. Pero, *Reduced level of serum thiols in patients with a diagnosis of active disease*. Journal of anti-aging medicine, 2003. **6**(4): p. 327-334.
8. Kaplan, M., et al., *Thiol/disulphide homeostasis in celiac disease*. World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics, 2017. **8**(2): p. 120.
9. Yuksel, M., et al., *The dynamic thiol/disulphide homeostasis in inflammatory bowel disease and its relation with disease activity and pathogenesis*. International journal of colorectal disease, 2016. **31**(6): p. 1229-1231.
10. Köseoğlu, H., et al., *Dynamic thiol/disulphide homeostasis in acute pancreatitis*. The Turkish Journal of Gastroenterology, 2018. **29**(3): p. 348.
11. Erel, O. and S. Neselioglu, *A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis*. Clinical biochemistry, 2014. **47**(18): p. 326-332.
12. Ungaro, R., *Ulcerative colitis*. The Lancet, 2017. **389**(10080): p. 1756-1770.

13. Grucela, A. and R.M. Steinhagen, *Current surgical management of ulcerative colitis*. Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine, 2009. **76**(6): p. 606-612.
14. Ng, S.C., et al., *Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies*. The Lancet, 2017. **390**(10114): p. 2769-2778.
15. Kamm, M.A., *Rapid changes in epidemiology of inflammatory bowel disease*. Lancet (London, England), 2018. **390**(10114): p. 2741-2742.
16. Buran, T., *İnflamatuvar Barsak Hastalığında Epidemiyoloji, Prevalans ve İnsidans*. Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatology-Special Topics, 2017. **10**(1): p. 15-17.
17. Orholm, M., et al., *Familial occurrence of inflammatory bowel disease*. New England journal of medicine, 1991. **324**(2): p. 84-88.
18. Tysk, C., et al., *Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking*. Gut, 1988. **29**(7): p. 990-996.
19. Orholm, M., et al., *Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins: results of a nationwide study*. Scandinavian journal of gastroenterology, 2000. **35**(10): p. 1075-1081.
20. Huang, H., et al., *Fine-mapping inflammatory bowel disease loci to single-variant resolution*. Nature, 2017. **547**(7662): p. 173.
21. JJ, A., *Early-onset pediatric inflammatory bowel disease*. The Lancet, 2017: p. 147-158.
22. Johnson, G., J. Cosnes, and J. Mansfield, *smoking cessation as primary therapy to modify the course of Crohn's disease*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2005. **21**(8): p. 921-931.
23. Mahid, S.S., et al. *Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2006. Elsevier.
24. Higuchi, L.M., et al., *A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women*. The American journal of gastroenterology, 2012. **107**(9): p. 1399.
25. Khalili, H., et al., *Physical activity and risk of inflammatory bowel disease: prospective study from the Nurses' Health Study cohorts*. Bmj, 2013. **347**: p. f6633.

26. Ananthakrishnan, A.N., et al., *A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis*. *Gastroenterology*, 2013. **145**(5): p. 970-977.
27. Hou, J.K., B. Abraham, and H. El-Serag, *Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature*. *The American journal of gastroenterology*, 2011. **106**(4): p. 563.
28. Aamodt, G., et al., *The association between water supply and inflammatory bowel disease based on a 1990–1993 cohort study in southeastern Norway*. *American journal of epidemiology*, 2008. **168**(9): p. 1065-1072.
29. Ananthakrishnan, A.N., et al., *Sleep duration affects risk for ulcerative colitis: a prospective cohort study*. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2014. **12**(11): p. 1879-1886.
30. Gradel, K.O., et al., *Increased short-and long-term risk of inflammatory bowel disease after salmonella or campylobacter gastroenteritis*. *Gastroenterology*, 2009. **137**(2): p. 495-501.
31. Ungaro, R., et al., *Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis*. *The American journal of gastroenterology*, 2014. **109**(11): p. 1728.
32. Davis, R.L., et al., *Measles-mumps-rubella and other measles-containing vaccines do not increase the risk for inflammatory bowel disease: a case-control study from the Vaccine Safety Datalink project*. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 2001. **155**(3): p. 354-359.
33. Ananthakrishnan, A.N., et al., *Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study*. *Annals of internal medicine*, 2012. **156**(5): p. 350-359.
34. Cornish, J.A., et al., *The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis*. *The American journal of gastroenterology*, 2008. **103**(9): p. 2394.
35. Racine, A., et al., *Isotretinoin and risk of inflammatory bowel disease: a French nationwide study*. *The American journal of gastroenterology*, 2014. **109**(4): p. 563.
36. Crockett, S.D., et al., *Isotretinoin use and the risk of inflammatory bowel disease: a case–control study*. *The American journal of gastroenterology*, 2010. **105**(9): p. 1986.

37. Baumgart, D.C. and W.J. Sandborn, *Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies*. The Lancet, 2007. **369**(9573): p. 1641-1657.
38. Kantaçerten, B., *İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Etiyopatogenez*. Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatology-Special Topics, 2012. **5**(3): p. 17-29.
39. Lynch, W.D. and R. Hsu, *Colitis, Ulcerative*, in *StatPearls [Internet]*. 2018, StatPearls Publishing.
40. Demirel, U. and İ.H. BAHÇECİOĞLU, *İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Klinik Özellikler*. Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatology-Special Topics, 2012. **5**(3): p. 30-34.
41. Bernstein, C.N., et al., *World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010*. Inflammatory bowel diseases, 2010. **16**(1): p. 112-124.
42. Feuerstein, J.D. and A.S. Cheifetz. *Ulcerative colitis: epidemiology, diagnosis, and management*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2014. Elsevier.
43. Reese, G.E., et al., *Diagnostic precision of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease*. The American journal of gastroenterology, 2006. **101**(10): p. 2410.
44. Kaul, A., et al., *Serum anti-glycan antibody biomarkers for inflammatory bowel disease diagnosis and progression: a systematic review and meta-analysis*. Inflammatory bowel diseases, 2012. **18**(10): p. 1872-1884.
45. Barahona-Garrido, J., et al., *Antinuclear antibodies: a marker associated with steroid dependence in patients with ulcerative colitis*. Inflammatory bowel diseases, 2008. **15**(7): p. 1039-1043.
46. Lin, J.-F., et al., *Meta-analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity*. Inflammatory bowel diseases, 2014. **20**(8): p. 1407-1415.
47. Rubin, D.T., et al., *ACG clinical guideline: Ulcerative colitis in adults*. American Journal of Gastroenterology, 2019. **114**(3): p. 384-413.
48. Peyrin-Biroulet, L., et al., *Development of the first disability index for inflammatory bowel disease based on the international classification of functioning, disability and health*. Gut, 2012. **61**(2): p. 241-247.
49. Kane, S., *Systematic review: adherence issues in the treatment of ulcerative colitis*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2006. **23**(5): p. 577-585.

50. Wang, Y., et al., *Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2016(4).
51. Danese, S., et al., *Consensus recommendations for patient-centered therapy in mild-to-moderate ulcerative colitis: the i Support Therapy–Access to Rapid Treatment (iSTART) approach*. Intestinal research, 2018. **16**(4): p. 522.
52. Singh, S., et al., *Systematic review with network meta-analysis: first-and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2018. **47**(2): p. 162-175.
53. Geçim, İ.E., *İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Cerrahi Tedavi*. Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatology-Special Topics, 2012. **5**(3): p. 118-122.
54. Halliwell, B., *Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence?* The lancet, 1994. **344**(8924): p. 721-724.
55. Dhawan, V., et al., *Implication of endothelin-2 and oxidative stress biomarkers in essential hypertension*. J Hypertens, 2014. **3**(170): p. 1095-2167.
56. Özcan, O., et al., *Oksidatif stres ve hücre içi lipit, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri*. Journal of Clinical and Experimental Investigations, 2015. **6**(3): p. 331-336.
57. Gupta, R.K., et al., *Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer: a review*. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2014. **15**(11): p. 4405-4409.
58. Donaldson, M.S., *Nutrition and cancer: a review of the evidence for an anti-cancer diet*. Nutrition journal, 2004. **3**(1): p. 19.
59. Sen, C.K. and L. Packer, *Thiol homeostasis and supplements in physical exercise*. The American journal of clinical nutrition, 2000. **72**(2): p. 653S-669S.
60. Turell, L., R. Radi, and B. Alvarez, *The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes*. Free Radical Biology and Medicine, 2013. **65**: p. 244-253.
61. Cremers, C.M. and U. Jakob, *Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation*. Journal of Biological Chemistry, 2013. **288**(37): p. 26489-26496.
62. Jones, D.P. and Y. Liang, *Measuring the poise of thiol/disulfide couples in vivo*. Free Radical Biology and Medicine, 2009. **47**(10): p. 1329-1338.
63. Biswas, S., A.S. Chida, and I. Rahman, *Redox modifications of protein–thiols: emerging roles in cell signaling*. Biochemical pharmacology, 2006. **71**(5): p. 551-564.

64. Dröge, W., et al., *Functions of glutathione and glutathione disulfide in immunology and immunopathology*. The FASEB Journal, 1994. **8**(14): p. 1131-1138.
65. Sen, C.K. and L. Packer, *Antioxidant and redox regulation of gene transcription*. The FASEB journal, 1996. **10**(7): p. 709-720.
66. Sen, C.K., *Redox signaling and the emerging therapeutic potential of thiol antioxidants*. Biochemical pharmacology, 1998. **55**(11): p. 1747-1758.
67. Nagy, P., *Kinetics and mechanisms of thiol–disulfide exchange covering direct substitution and thiol oxidation-mediated pathways*. Antioxidants & redox signaling, 2013. **18**(13): p. 1623-1641.
68. Ates, I., et al., *How does thiol/disulfide homeostasis change in prediabetic patients?* Diabetes research and clinical practice, 2015. **110**(2): p. 166-171.
69. Go, Y.-M. and D.P. Jones, *Cysteine/cystine redox signaling in cardiovascular disease*. Free Radical Biology and Medicine, 2011. **50**(4): p. 495-509.
70. Eryilmaz, M.A., *Thiol-disulfide homeostasis in breast cancer patients*. Journal of Cancer Research and Therapeutics, 2019. **15**(5): p. 1062-1066.
71. Tuzcu, A., et al., *Alteration of Thiol-Disulfide Homeostasis in Fibromyalgia Syndrome*. Acta Medica (Hradec Králové), 2019. **62**(1): p. 12-18.
72. Tetik, S., et al., *Determination of oxidant stress in plasma of rheumatoid arthritis and primary osteoarthritis patients*. 2010.
73. Bektas, H., et al., *Dynamic thiol–disulfide homeostasis in acute ischemic stroke patients*. Acta Neurologica Belgica, 2016. **116**(4): p. 489-494.
74. Vural, G., et al., *Impairment of dynamic thiol–disulphide homeostasis in patients with idiopathic Parkinson’s disease and its relationship with clinical stage of disease*. Clinical neurology and neurosurgery, 2017. **153**: p. 50-55.
75. Rodrigues, S.D., et al., *Plasma cysteine/cystine reduction potential correlates with plasma creatinine levels in chronic kidney disease*. Blood purification, 2012. **34**(3-4): p. 231-237.
76. Ellman, G. and H. Lysko, *A precise method for the determination of whole blood and plasma sulfhydryl groups*. Analytical biochemistry, 1979. **93**: p. 98-102.
77. Bouzid, D., et al., *Oxidative stress markers in intestinal mucosa of Tunisian inflammatory bowel disease patients*. Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association, 2013. **19**(3): p. 131.

78. Lih-Brody, L., et al., *Increased oxidative stress and decreased antioxidant defenses in mucosa of inflammatory bowel disease*. Digestive diseases and sciences, 1996. **41**(10): p. 2078-2086.
79. Satoh, H., et al., *New ulcerative colitis model induced by sulfhydryl blockers in rats and the effects of antiinflammatory drugs on the colitis*. The Japanese Journal of Pharmacology, 1997. **73**(4): p. 299-309.
80. Neşelioğlu, S., et al., *The relationship between severity of ulcerative colitis and thiol-disulphide homeostasis*. 2018.
81. Bourgonje, A.R., et al., *Crohn's Disease in Clinical Remission Is Marked by Systemic Oxidative Stress*. Frontiers in physiology, 2019. **10**: p. 499.
82. Bourgonje, A.R., et al., *Serum free thiols are superior to fecal calprotectin in reflecting endoscopic disease activity in inflammatory bowel disease*. Antioxidants, 2019. **8**(9): p. 351.