



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
ANKARA BİL KENT ŞEHİR HASTANESİ**

**GENEL CERRAHİ KLİNİğİ**

**ASETİK ASİT İLE İNDÜKLENMİŞ DENEYSEL ÜLSERATİF  
KOLİT (REKTİT) MODELİNDE SARI KANTARONLU  
(HYPERİCUM PERFORATUM) OZON YAğININ  
TEDAVİDEKİ ETKİNLİğİNİN MESALAZİN TEDAVİSİNE  
STNLė VEYA POZİTİF FEED-BACK'İNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Emre Mevlüt ONAT**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

ANKARA / 2024



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

**GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ**

**ASETİK ASİT İLE İNDÜKLENMİŞ DENEYSEL ÜLSERATİF  
KOLİT (REKTİT) MODELİNDE SARI KANTARONLU  
(HYPERİCUM PERFORATUM) OZON YAĞININ  
TEDAVİDEKİ ETKİNLİĞİNİN MESALAZİN TEDAVİSİNE  
ÜSTÜNLÜĞÜ VEYA POZİTİF FEED-BACK'İNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Emre Mevlüt ONAT**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Volkan ÖTER**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

ANKARA / 2024



## TEŞEKKÜR

Tez yazımım süresince bana her zaman destek olan, bilgi ve tecrübesiyle bana her zaman yol gösteren tez danışmanım Doç. Dr. Volkan ÖTER'e, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği Eğitim Sorumlusu Prof. Dr. Erdal Birol BOSTANCI ve İdari Sorumlusu Prof. Dr. Ali COŞKUN hocalarım başta olmak üzere kliniğimizin tüm değerleri hocalarına, uzman abilerime ve ablalarım,

Genel cerrahi eğitimim boyunca birlikte çalıştığım beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan başta eş kıdemlilerim olmak üzere kliniğimizdeki tüm asistan arkadaşlarıma,

Beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım kıdemlilerim Dr. Serdar ÇOBAN'a, Dr. Metin BOZKAYA'ya, Dr. Ahmet ŞİMŞEK'e,

Tanıdığım günden beri beni her zaman destekleyen, zorlukları aşmam konusunda bana en büyük desteği veren eşim Dr. Gül ONAT'a,

Benim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan bugünlere gelmemi sağlayan annem Muhteşem ONAT'a, babam Erol ONAT'a ve ablam Dr. Ece GÖKÇE'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

|                                                       |      |
|-------------------------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR.....                                         | i    |
| İÇİNDEKİLER .....                                     | ii   |
| KISALTMALAR LİSTESİ.....                              | iv   |
| TABLolar.....                                         | v    |
| ŞEKİLLER.....                                         | vi   |
| RESİMLER .....                                        | vii  |
| ÖZET.....                                             | viii |
| ABSTRACT.....                                         | x    |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ.....                                 | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                | 2    |
| 2.1. KOLON REKTUM EMBRİYOLOJİSİ.....                  | 2    |
| 2.2. KOLON REKTUM HİSTOLOJİSİ.....                    | 2    |
| 2.3. KOLON REKTUM ANATOMİSİ .....                     | 3    |
| 2.3.1. Kolon Retum Vasküler Anatomisi .....           | 3    |
| 2.3.2. Kolon Rektum Sinirleri.....                    | 4    |
| 2.4. KOLON REKTUM FİZYOLOJİSİ.....                    | 4    |
| 2.5. RATLARIN KOLON REKTUM ANATOMİSİ.....             | 5    |
| 2.6. İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIKLARI.....           | 5    |
| 2.6.1. Ülseratif Kolit .....                          | 5    |
| 2.6.2. Crohn Hastalığı.....                           | 6    |
| 2.6.3. Epidemiyoloji .....                            | 6    |
| 2.6.4. İnflamtuar Bağırsak Hastalığı Patogenezi ..... | 7    |
| 2.6.4.1. Genetik faktörler .....                      | 7    |
| 2.6.4.2. Bağırsak mikrobiyotası.....                  | 8    |
| 2.6.4.3. Çevresel faktörler .....                     | 9    |
| 2.6.4.4. İmmünolojik anormallikler .....              | 10   |
| 2.6.5. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Tedavi .....   | 10   |
| 2.6.5.1. Glukokortikosteroidler .....                 | 10   |
| 2.6.5.2. 5-Aminosalisilat .....                       | 11   |
| 2.6.5.3. İmmünmodülatör Ajanlar .....                 | 11   |

|                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------|----|
| 2.6.5.5. İnflamatuvar bağırsak hastalığında cerrahi tedavi .....   | 12 |
| 2.7. HYPERICUM PERFORATUM L. (St. JOHN’S WORT, SARI KANTARON)..... | 13 |
| 2.7.1. Ozon Yağı .....                                             | 14 |
| 2.7.2. Sarı Kantaronlu Ozon Yağı .....                             | 14 |
| 2.8. DENEYSEL KOLİT MODELLERİ .....                                | 14 |
| 2.8.1. Asetik Asit Kolit Modeli.....                               | 15 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER .....                                        | 16 |
| 3.1. GRUPLAR .....                                                 | 16 |
| 3.2. HİSTOPATOLOJİK VE MAKROSKOPİK DEĞERLENDİRME .....             | 21 |
| 3.3. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ .....                         | 21 |
| 4. BULGULAR .....                                                  | 22 |
| 5. TARTIŞMA .....                                                  | 28 |
| 6. SONUÇ.....                                                      | 30 |
| 7. KAYNAKÇA.....                                                   | 31 |
| 8. ÖZGEÇMİŞ.....                                                   | 40 |
| 9. EKLER .....                                                     | 42 |
| EK-1: ETİK KURUL ONAYI.....                                        | 42 |
| EK-2: TEZ ONAYI .....                                              | 43 |

## KISALTMALAR LİSTESİ

|                                   |                                      |
|-----------------------------------|--------------------------------------|
| <b>DK</b>                         | : Dakika                             |
| <b>NaCl</b>                       | : Sodyum klorür                      |
| <b>IBH</b>                        | : İnflamatuvar bağırsak hastalığının |
| <b>TLR</b>                        | : Toll benzeri reseptör              |
| <b>CH</b>                         | : Chron hastalığı                    |
| <b>ÜK</b>                         | : Ülseratif kolit                    |
| <b>TNF-<math>\alpha</math></b>    | : Tümör Nekroz Faktör- $\alpha$      |
| <b>5-ASA</b>                      | : 5-aminosalisilik asit              |
| <b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b> | : hidrojenperoksit                   |

## TABLÖLAR

|                 |                                          |    |
|-----------------|------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1.</b> | Gruplar.....                             | 17 |
| <b>Tablo 2.</b> | Gruplarda Makroskopik Skor Dağılımı..... | 22 |
| <b>Tablo 3.</b> | Gruplara Göre Ödem Dağılımı.....         | 23 |
| <b>Tablo 4.</b> | Gruplara Göre İnflamasyon Dağılımı.....  | 24 |
| <b>Tablo 5.</b> | Gruplara Göre Kript Hasarı Dağılımı..... | 24 |
| <b>Tablo 6.</b> | Mikroskopik hasar skoru .....            | 25 |



## ŞEKİLLER

|                           |    |
|---------------------------|----|
| Şekil 1: Hiperforin ..... | 13 |
| Şekil 2: Hiperisin .....  | 13 |



## RESİMLER

|                 |                                                       |    |
|-----------------|-------------------------------------------------------|----|
| <b>Resim 1:</b> | Kolonun arterleri.....                                | 3  |
| <b>Resim 2:</b> | Rektumun arterleri .....                              | 4  |
| <b>Resim 3:</b> | İntrarektal sarı kantaronlu ozon yağı uygulaması..... | 19 |
| <b>Resim 4:</b> | Median lapartomi.....                                 | 20 |
| <b>Resim 5:</b> | Median laparotomi ile batına girilmesi .....          | 20 |
| <b>Resim 6:</b> | Kontrol grubu makroskobisi normal kolon dokusu .....  | 26 |
| <b>Resim 7:</b> | Kolit grubu makroskobisi .....                        | 26 |
| <b>Resim 8:</b> | Kolit grubu mukozada ülser mevcut.....                | 27 |

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada asetik asitle indüklenmiş deneysel ülseratif kolit (rektit) modelinde sarı kantaronlu ozon yağının tedavideki etkinliğinin mesalazin tedavisine üstünlüğünü veya pozitif feed-back'inin araştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Hayvan deneyi olan bu çalışma her grupta 7'şer hayvan olacak şekilde 5 grup olarak planlandı. Toplam 35 adet wister albino rat kullanıldı. Grup 1'e (n=7) (Kontrol grubu) sadece rektal yolla %0,9'luk Sodyum Klorür (NaCl) çözeltisi verildi. Grup 2'ye (n=7) (Kolit grubu) rektal yolla %4 konsantrasyonda asetik asit verilip sadece kolit oluşturuldu. Grup 3'e (n=7) (sarı kantaronlu ozon yağı verilen grup) 0. gün rektal yolla %4 konsantrasyonda asetik asit verildikten sonra 3. ve 4. günlerde 1 ml rektal yolla sarı kantaronlu ozon yağı verildi. Grup 4'e (n=7) (mesalazin verilen grup) 0. gün rektal yolla %4 konsantrasyonda asetik asit verildikten sonra 3. ve 4. günlerde 100 mg/kg dozda rektal yolla mesalazin uygulandı. Grup 5'e (n=7) (sarı kantaronlu ozon yağı ve mesalazinin kombine tedavisinin uygulandığı grup) 0. gün rektal yolla %4 konsantrasyonda asetik asit verildikten sonra 3. ve 4. günlerde rektal yolla 1 ml sarı kantaronlu ozon yağı ve 100 ml/kg mesalazin tedavisi verildi. Deneyin 5. günü bütün bütün ratlar servikal dislokasyon yoluyla sakrifiye edildi ve median laparotomi yapılarak kolonları çıkarıldı. Kolon spesmenleri histopatolojik örnekleme için formaldehid solüsyonuna tespit edildi. Tüm ratlara asetik asit uygulaması, intramüsküler (im) ketamin hidroklorid (Ketalar, Eczacıbaşı) 50 mg/kg + ksilazin hidroklorür (Sanalazin, Santavet) 5 mg/kg dozlarında uygulanıp uygun anestezi sağlandıktan sonra yapıldı.

**Bulgular:** Gruplar makroskopik hasar durumlarına göre karşılaştırıldığında tedavi verilen bütün ajanların doku iyileşmesi sağladığı saptandı ( $p<0,05$ ). Grupların inflamasyon dereceleri karşılaştırıldığında tedavi verilen tüm gruplarda inflamasyonun kolit grubuna göre azaldığı saptandı ( $p<0,05$ ). Grupların kript hasarına bakıldığında tedavi verilen tüm gruplarda kriptlerde iyileşme olduğu saptandı ( $p<0,05$ ). Ama tedavi verilen gruplarla kolit grubu karşılaştırıldığında doku ödemi arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Tedavi verilen gruplar arasında sarı kantaronlu ozon yağı grubu



ve meselazin+sarı kantaronlu ozon yağı ile tedavi edilen grupların tedavi edici olduğu saptandı ( $p<0,05$ ).

**Sonuç:** Bu çalışmamızda asetik asit uygulayarak indüklediğimiz kolit modelinde rektal yolla verilen sarı kantaronlu ozon yağının ve sarı kantaron + meselazin kombinasyonunun histopatolojik olarak iyileşme sağlandı görüldü. Tek başına meselazinin tedavide etkiliği olmağı görüldü. Sarı kantaronlu ozonun deneysel kolit modelinde etkinliğı olduğu gösterildi.

**Anahtar Kelimeler:** Sarı kantaronlu ozon yağı, Asetik asit, Rat, Kolit, Meselazin



## ABSTRACT

**Purpose:** The aim of this study was to investigate the efficacy of ozone oil with St. John's wort in the treatment of acetic acid-induced experimental ulcerative colitis (recitis) model, its superiority to mesalazine treatment or positive feed-back.

**Material and Method:** This animal experiment was planned as 5 groups with 7 animals in each group. A total of 35 wister albino rats were used. Group 1 (n=7) (Control group) was given 0.9% Sodium Chloride (NaCl) solution rectally only. Group 2 (n=7) (Colitis group) was given acetic acid at 4% concentration rectally and only colitis was induced. Group 3 (n=7) (ozone oil with St. John's wort group) received acetic acid at 4% concentration rectally on day 0 and ozone oil with St. John's wort at 1 ml rectally on days 3 and 4. Group 4 (n=7) (mesalazine group) received acetic acid at 4% concentration rectally on day 0 and mesalazine at a dose of 100 mg/kg rectally on days 3 and 4. Group 5 (n=7) (the group in which combined treatment of ozone oil with St. John's wort and mesalazine was administered) received acetic acid at 4% concentration rectally on day 0, followed by 1 ml ozone oil with St. John's wort and 100 ml/kg mesalazine treatment rectally on days 3 and 4. On the 5th day of the experiment, all rats were sacrificed by cervical dislocation and their colons were removed by median laparotomy. Colon specimens were fixed in formaldehyde solution for histopathologic sampling. Acetic acid administration to all rats was performed after intramuscular (im) ketamine hydrocolride (Ketalar, Eczacıbaşı) 50 mg/kg + Xylazine hydrochloride (Sanalazin, Santavet) 5 mg/kg doses were administered and appropriate anesthesia was achieved.

**Findings:** When the groups were compared according to macroscopic damage, it was found that all agents provided tissue healing ( $p<0.05$ ). When the inflammation levels of the groups were compared, it was found that inflammation decreased in all treated groups compared to the colitis group ( $p<0.05$ ). When crypt damage of the groups was examined, it was found that crypts improved in all treated groups ( $p<0.05$ ). However, there was no significant difference in tissue edema between the treated groups and the colitis group ( $p>0.05$ ). Among the treated groups, ozone oil with St.

John's wort group and the groups treated with meselazin + ozone oil with St. John's wort were found to be therapeutic ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** In this study, ozone oil with St. John's wort given rectally and St. John's wort + meselazine combination provided histopathologic improvement in the colitis model induced by acetic acid administration. It was observed that meselazine alone was not effective in treatment. Ozone with St. John's wort was shown to be effective in an experimental colitis model.

**Keywords:** Ozone oil with St. John's wort, Acetic acid, Rat, Colitis, Meselazine



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) başlıca türleri ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) olan inflamatuvar hastalıkların bir alt türüdür. Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 3 milyon kişi ÜK ve CH tanısı almıştır (1). Her iki hastalığın insidansı aynıdır 20'li ve 30'lu yaşlarda genelde hastalar tanı almaktadır (1).

Öncelikle medikal tedavi tercih edilip eğer tedaviye yanıt alınamazsa, malignite riskinin artması, masif kanama durumunda ya da akut batın oluşturacak perforasyon, toksik megakolon, apse veya bağırsak fistül gelişmesi durumunda cerrahi tedavi tercih edilir (2). İBH tedavisinde kullanılacak ilaçlar 5-aminosalisilat, glukokortikosteroidler, immünmodülatörler ve biyolojik ajanlardır (3).

Literatürde deneysel kolit model oluşturmak için asetik asit, trinitrobenzen sülfonik asit (TNBS), dekstran sodyum sülfat (DSS), peptidoglikan polisakkarit, oksazon, indometasin, karajenan gibi ajanların kullanıldığı bildirilmiştir (4–8).

Daha önceden kolit modeli oluşturularak yapılmış çalışmalarda kantaron yağı ve krosin (safranın karotenoid bir bileşiği) gibi maddeler kullanılmıştır (9,10). Taksonomideki ismi *Hypericum perforatum* L. (St. John's wort) halk arasındaki ismi kantaron olan bitki hemen hemen Dünya'nın her yerinde yetişebilen bir bitkidir. Kantaron bitkisinin antideprasan, anti-inflamatuvar, kanser önleyici ve yara iyileştirici gibi özellikleri bulunmaktadır. Bitkinin kimyasal içeriğindeki en etkin maddeleri hiperisin ve hiperforindir (11–14).

Bu deneysel çalışma literatürdeki bilgiler ışığında ratlarda asetik asit kullanılarak kolit oluşturulup sarı kantaronlu ozon yağının tedavideki etkinliğini mesalazin ile karşılaştırılması ve kombine kullanımının pozitif feed-back etkisinin gözlenmesi amaçlandı.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. KOLON REKTUM EMBRİYOLOJİSİ**

Gestasyonun dördüncü haftasının başında bağırsak taslağından (primitif bağırsak) gelişmeye başlar (15). İlkel bağırsak endodermden köken alır ve üç bölüme ayrılır; ön bağırsak (foregut), orta bağırsak (midgut), arka bağırsak (hindgut). Orta bağırsak ve arka bağırsak ile birlikte kolon, rektum ve anüsün oluşumuna sebep olurlar (16). Ön bağırsak kökenli yapılar duodenum ikinci kısmında sonlanır. Orta bağırsak duodenum ampullasından başlayıp transvers kolonun distal üçte birlik kısmını oluşturur. Arka bağırsak ise transvers kolon distal üçte birlik kısmından başlayıp inen kolon ve rektumu oluşturur.

### **2.2. KOLON REKTUM HİSTOLOJİSİ**

Kalın bağırsak dıştan içe doğru dört tabakadan oluşur; bunlar tunika seroza, tunika muskularis, tunika submukoza, tunika mukoza (17,18).

Kalın bağırsakta, ince bağırsakta olduğu gibi villus yapısı bulunmaz (17,18). Kolondaki absorpsiyon görevi gören hücreler prizmatik, kısa düzensiz mikrovilluslara sahiptir, bu yüzden kolon başlıca fonksiyonu olan su Emilimi, dışkı oluşturulması ve mukus üretimi gibi işlevleri için uygun yapıya sahiptir (17,18). Kolon mukozasında üretilen mukus fazla miktarda su ihtiva eden jel yapısındadır, bu sayede bağırsak yüzeyini kayganlaştırır (17,18).

Kolon, florasında yüksek derecede bakteri popülasyonu içerdiği için lamina propriasında lenfoid hücreler ve lenfoid nodüller barındırır (17,18). Muskularis tabakasında sirküler ve longitudinal düz kaslar sayesinde peristaltizm hareketini yapar (17,18). Kolonun longitudinal kasları kalınlaşıp bant halini alarak ince bağırsaktan farklı olarak tenia coli yapılarını oluşturur (17,18). Kolon serozasında yağ dokudan oluşmuş appendiks epiploikaları vardır (17,18).

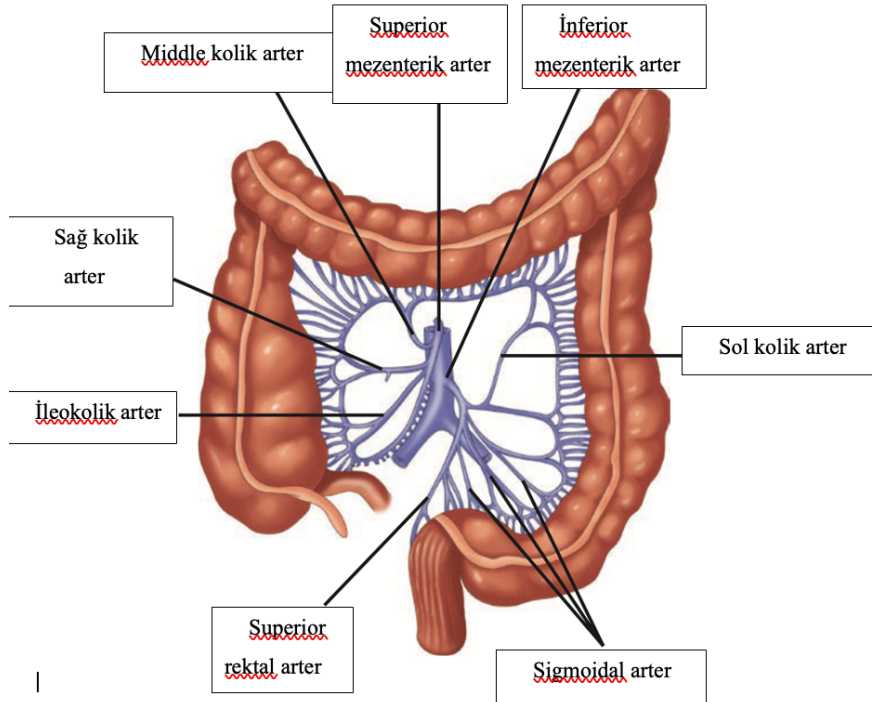
Anal bölgede uzunlamasına katlantılar vardır, bu katlantılara Morgagni sütunları denir (17,18).

### 2.3. KOLON REKTUM ANATOMİSİ

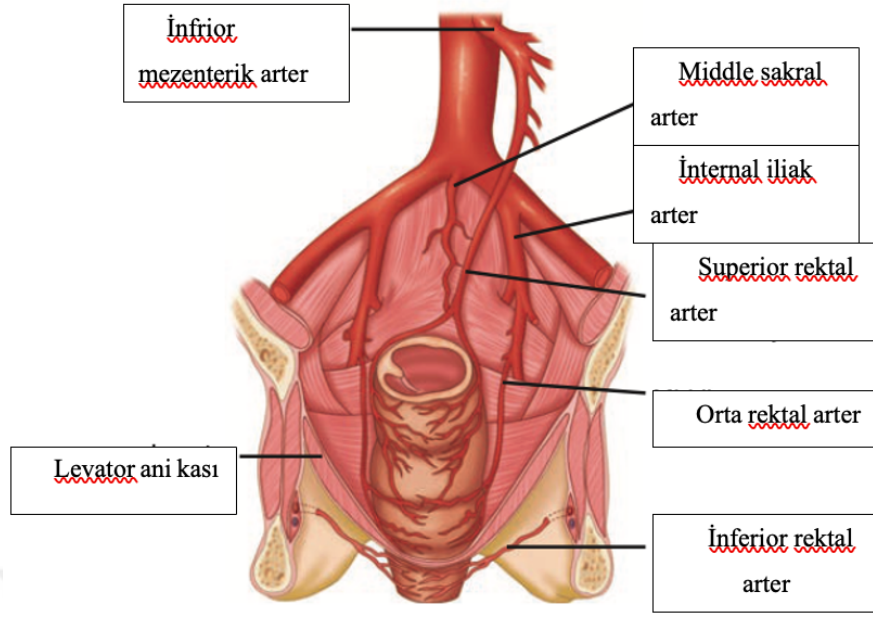
Kolon yaklaşık 150 cm uzunluğunda sırasıyla çekum, sağ kolon (çıkan kolon), transvers kolon, sol kolon (inen kolon), sigmoid kolon, rektum ve son olarak da anal kanaldan oluşan lüminal bir organdır. Çekum, kolonun proksimalinde yaklaşık 7,5 cm çaplı, 10 cm uzunluğundaki bölümüdür. Çıkan kolon ortalama 15 cm uzunluğunda olup sağ yandan karaciğere doğru uzanır, inen kolon ile beraber retroperitoneal yerleşimlidir (2). Transvers kolon yaklaşık 45 cm uzunluğundadır (2). Sigmoid kolon 20-25 cm uzunluğunda ve rektum 12-15 cm uzunluğundadır (2).

#### 2.3.1. Kolon Rektum Vasküler Anatomisi

Gastrointestinal sistem vasküler gelişimi embriyolojik gelişim ile paralel olarak gerçekleşir. Foregut beslenmesi çölyak arterden, midgut beslenmesi süperior mezenterik arterden, son olarak hindgut beslenmesi inferior mezenterik arterden olur. Venöz damar yapısı arteriyel sistem ile benzerdir (2). Rektum kanlanması rektumun üç bölümü için ayrı ayrı olmaktadır. Üst rektum inferior mezenterik arterin dalı olan superior rektal arterden, orta ve alt rektum internal iliak arterin dalı olan middle rektal arter ve inferior rektal arterden kanlanması olmaktadır. Venöz damar yapısı arteriyel sistem ile benzerdir (2).



**Resim 1:** Kolonun arterleri (16)



**Resim 2:** Rektumun arterleri (16)

### 2.3.2. Kolon Rektum Sinirleri

Kolonun sinir innervasyonu vasküler yapısında olduğu gibi yine embriyolojik olarak köken aldığı yapılara göre farklılık gösterir. Sağ kolon ve transvers kolon parasempatik innervasyonu nervus vagus tarafından yapılır (2). İnen kolon, sigmoid kolon ve rektum sinir innervasyonu S2-4 sakral sinirler tarafından oluşturulan nervi erigentes tarafından yapılır (16). Kolonun sempatik innervasyonu T6-12 ve L1-3 tarafından yapılır (16).

## 2.4. KOLON REKTUM FİZYOLOJİSİ

Kolon, ileum içeriğindeki suyun %90'nının emilmesiyle gastrointestinal kanaldaki en önemli su emiliminin ve elektrolit değişiminin yapıldığı bölümdür (16). Kolon mikrobiyatasındaki bakterilerin, karbonhidratları fermantasyonu sonucu açığa çıkan kısa zincirli yağ asitleri kolon hücrelerinin en önemli enerji kaynağıdır (16). Kolon motilitesi düşük ve yüksek amplitüdlü dalgalar sayesinde kontraksiyon gerçekleşir. İntraabdominal basıncın artışı ve pelvik taban kaslarının gevşemesinin koordineli bir çalışması olan karmaşık hareketler bütünüdür (16).

## **2.5. RATLARIN KOLON REKTUM ANATOMİSİ**

Büyük bir çekumları mevcut olup sağ kolonları bulunmamaktadır. Transvers kolon inen kolon ve rektumları mevcuttur. Çekum, kolonda en geniş yer olup distale doğru gidildikçe çap azalmaktadır. İnsan anatomisinden farklı olarak ileoçekal valv yoktur. Ratların kolonlarının mobil olması deneysel kolit modelleri için uygun bir model olmasının sağlarlar.

## **2.6. İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIKLARI**

İnflamatuvar bağırsak hastalığı Crohn hastalığı (CH), Ülseratif kolit (ÜK) ve indeterminate koliti içeren hastalıklar bütünüdür. İnflamatuvar bağırsak hastalığının (IBH) baskın formları olan CH ve ÜK, nüfusun yaklaşık %1'inde görülür ve tipik olarak kronik ishal (kanamalı veya kanamasız), karın ağrısı ve kilo kaybı ile karakterizedir (1). Crohn hastalığı ve ülseratif kolit birçok ortak klinik özelliği paylaşır ancak çok farklı şekilde tedavi edilir (19). Çevresel risk faktörleri, IBH'nin her iki türü olan Crohn hastalığı ve ülseratif kolitin gelişiminde rol oynamaktadır; ancak kesin mekanizma hala bilinmemektedir.

### **2.6.1. Ülseratif Kolit**

Ülseratif kolit, rektumda başlayan ve genellikle kolonun bir kısmı veya tamamı boyunca proksimale doğru sürekli bir şekilde uzanan, kolon mukozasının idiyopatik, kronik inflamatuvar bir hastalığıdır; ancak proktit veya sol taraflı koliti olan bazı hastalarda çekal inflamasyon da olabilir (20). ÜK tanısı, alternatif bir etiyoloji gösterilemediğinde klinik tablo, endoskopik değerlendirme ve histolojik parametrelere dayanmaktadır fakat ayırıcı tanı geniştir ve özellikle enfeksiyon göz önünde bulundurulmalı ve dışlanmalıdır (21). Günümüzde hala laboratuvar ve radyografik bulgular ÜK tanısına yardımcı olabilse de, endoskopi tanı için altın standart olmaya devam etmektedir (21).

Müsin tabakasıyla kaplı epitelyal bariyer bağırsak lümeninde fiziksel bir bariyer sağladığı gibi içerdiği antimikrobiyal peptidler sayesinde mukozal bağışıklığın ilk savunma hattında yer almaktadır. ÜK'te, bazı kolonik müsin alt tiplerinin (müsin 2) sentezi ve sülfasyon değişikliği azalır; bariyerdeki bu hasar, muhtemelen sıkı bağlantıların kusurlu düzenlenmesine bağlı olarak geçirgenliğin artmasına neden olur,



bu bariyer kaybı, lüminal antijenlerin alımının artmasını sağlar; ancak bu tür bir işlev bozukluğunun ülseratif kolitten önce mi geldiği yoksa kronik inflamasyondan mı kaynaklandığı belirsizdir (20).

### **2.6.2. Crohn Hastalığı**

Crohn hastalığı gastrointestinal sistemin özellikler terminal ileumunu tutan semptomları tekrarlayan ilerleyici bir inflamatuvar bağırsak hastalığıdır (22). Crohn hastalığındaki inflamasyon ülseratif kolittekinden farklı olarak segmental ve transmural tutulum olarak seyreder (22). Çoğu hasta inflamasyonun neden olduğu şikayetle başvurur ancak ilerleyen süreçte hastalarda komplikasyonlar(striktürler, fistüller veya apseler) gelişecek olup ameliyat olmak zorunda kalacaklardır(23,24). En sık görülen şikayetler sağ alt kadranda ağrısı, kronik ishal ve kilo kaybı olmakla beraber şikayetler inflamasyon dercesine bağlıdır (22). Kolon tutulumu olan hastalarda başlıca şikayet rektal kanama veya kanlı ishal olabilir (22).

Crohn hastalığı tanısı hikaye, radyolojik görüntüleme, endoskopi ve histolojik incelemelerin kombinasyonu ile konulur (25–28). Hastaların cilt ve eklem gibi ekstra intestinal bulguları olabilir (22).

### **2.6.3. Epidemiyoloji**

Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 3 milyon İBH hastası bulunmakta olup, ÜK ve CH insidansı eşittir (29). Çoğu kişi 20'li ve 30'lu yaşlarında semptomlarla başvurursa da İBH yaşlılarda da teşhis edilebilir. İBH gelişimi için birçok risk faktörü vardır, ancak bunların hiçbirinin İBH gelişimine yol açması garanti değildir. Rochester Epidemiyoloji Projesinden alınan verilerle yapılan bir çalışmada on yıllık bir sürede CH prevalansı %41, ÜK prevalansı ise %33 oranında artmıştır (30). Yapılan çalışmada CH ve ÜK tanısı en sık 20-29 yaşa aralığında alındığı görülmüştür (30). Yapılan bir çalışmada CH görülme sıklığı cinsiyetler arası oran benzer olarak bulunurken yaş dağılımı 20 – 29 yaş aralığında en yüksek insidans bulunmuştur (7). Aynı çalışmada ÜK için erkekler tüm yaş gruplarından kadınlardan daha yüksek bir insidans oranına sahiptir (30). Yapılan başka bir çalışmada ÜK'li hastalarda tanı yaşının dağılımı cinsiyetler arasında farklılık göstermiş, yaşamın ilerleyen on yıllarında erkekler arasında daha yüksek bir insidans oranı kaydedilmiştir (31). Buna karşılık, CH'de tanı

yaşı dağılımı kadın ve erkekler arasında daha eşit dağılmıştır (31). Hem CH hem de ÜK için en yüksek insidans yaşamın üçüncü on yılında kaydedilmiştir (31). Erkeklerde ÜK insidansı bimodal bir dağılım gösterirken, bu durum ÜK'li kadınlarda veya CH'li hastalarda gözlenmemiştir (31). İBH Yahudi toplumlarında daha sık görülür (32). Avrupa'da ve Amerika'da yaşayan Yahudi toplumlarında Asya'da ve Afrika'da yaşayan Yahudi toplumlarına göre İBH insidansı daha yüksektir, bu durum çevresel ve yaşam faktörleriyle ilişkilendirilmektedir (33). Beyaz ırkta, siyah ırk ve Hispaniklere göre daha yüksek insidansla İBH görülür (34). Ülkemizde de çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Batı karadeniz bölgesinde yapılan bir çalışmada hem ÜK hem de CH en sık aynı yaş aralığında (25 ila 34 yaş) teşhis edilirken cinsiyetler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (35). Yine aynı çalışmada CH'de prevalans kentsel bölgelerde daha yüksekken (12.60/105), ÜK'te kırsal bölgelerde daha yüksektir (35). Trakya bölgesinde 2003 yılında ÜK için yapılan bir çalışmada prevalansı 100000'de 4,9 insidansı ise 100000'de 0,59-0,89 bulunmuştur (36). 2009 yılında Türk İBH çalışma grubunun çok merkezli çalışması sonucunda ÜK için insidans 100000'de 4,4 iken CH için insidans 100000'de 2,2 bulunmuştur (37). Yine aynı çalışmada hastaların yaş dağılımında bifazik dağılım görülmüş olup 20-30 ve 50-70 yaşlarında 2 pik noktası olduğu görülmüştür; her iki hastalıkta da erkek baskınlığı gözlenmiştir (37).

#### **2.6.4. İnflamtuar Bağırsak Hastalığı Patogenezi**

##### **2.6.4.1. Genetik faktörler**

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), yeni nesil dizileme çalışmaları ve diğer analizler, Crohn hastalığı ve ülseratif kolit arasında yaklaşık 30 genetik lokusun paylaşıldığı 240'tan fazla örtüşmeyen genetik risk lokusu tanımlamıştır (38,39). İBH'de tanımlanan genlerin ve genetik lokusların analizi, epitelyal bariyer fonksiyonu, doğuştan gelen mukozal savunma, bağışıklık düzenlemesi, hücre göçü, otofaji, adaptif bağışıklık ve hücrel homeostaz ile ilişkili metabolik yollar gibi çeşitli yolların bağırsak homeostazının korunmasında önemli rol oynadığını göstermektedir (40–42). Epitel bariyerinin geçirgenliği, doğuştan gelen bağışıklık sistemi tarafından tanınan ve daha sonra adaptif bağışıklık hücreleri de dahil olmak üzere diğer hücreleri işe alan hücre dışı araçlar salgılayarak kısmen uygun tolerojenik, enflamatuvar ve restitutif yanıtları başlatan mikrobiyal istilayı mümkün kılar (41).

Nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı 2 (NOD2), Crohn hastalığı ile ilişkili olduğu tespit edilen ilk genidir ve Crohn hastalığı olan hastalarda sıklıkla mutasyona uğrayarak hastaların yaklaşık üçte birinde görülür (43,44). Örneğin, NOD2 geninde 1007fs mutasyonu ile ilişkili Crohn hastalığı hastaları diğer Crohn hastalığı hastalarına göre çok daha şiddetli bir hastalık fenotipi gösterirken, R702W ve G908R mutasyonları inflamatuvar sitokin yanıtlarının artmasına neden olmaktadır (45). Tetikleyicilerine ve kontrol ettikleri sinyal yollarına göre sitozolik Nod benzeri reseptör (NLR) ailesinin bir üyesi olan NOD2, mikrobiyal istilacıları algılamak için iki önemli ve farklı algılama sisteminden biridir (45). NLR proteinleri sitoplazmik bölmede bulunur ve diğer tespit sistemleri toll benzeri reseptörler (TLR'ler) olarak adlandırılan membrana bağlı reseptörlerdir. NOD2, hem gram-negatif hem de gram-pozitif bakterilerin hücre duvarında bulunan ve muramil dipeptit (MDP) olarak adlandırılan minimal biyoaktif peptidoglikan parçasını tanıyabilir (45–47).

Her türlü otofaji için gerekli olan ATG16L1, otofaji sırasında NOD2 ile etkileşime girerek otofaji için moleküler iskele oluşturur. ATG16L1 proteininin T300A substitüsyonunu kodlayan varyant bu proteinin kaspaz-3 bölünmesine duyarlılığı artırır ve fonksiyonun azaltır. T300A substitüsyonu homozigot olan CH'larında anormal TLR sinyallenmesi ve Paneth hücre disfonksiyonu vardır (41,48,49). Farelerdeki T hücrelerindeki ATG16L1'lerin selektif delesyonu, diyet ve mikrobiyaya antijenlerine karşı anormal Th2 tepkileri ve Foxp3<sup>+</sup> Treg hücre sayısı azalması ile karakterize bağırsak inflamasyonu ile sonuçlanmıştır (50). Bozulmuş T hücre fonksiyonları bağırsak mikrobiyasındaki mikroorganizmalara karşı IgA ve IgG salgılayarak mukozal bariyerin bozulmasına katkıda bulunur (40,50).

GWAS tarafından tespit edilen IL-23R'de birçok tek nükleotid polimorfizmi (SNP) bulunmuştur (51,52). ARG381Gln IL-23R geri dönüşümünü ve makrofajlar tarafından sitokin üretimini modüle ederek CH'de ve ÜK'de koruyucu etki sağlar (52,53).

#### **2.6.4.2. Bağırsak mikrobiyatısı**

İBH intestinal mikrobiyataya karşı anormal yanıt olarak görünüyor (54,55). İntestinal mikrobiyata İBH'ı tetikleyen başlıca çevresel faktördür. Doğumdaki bağırsak mikrobiyasındaki hücre sayısı doğum sırasındaki insan vücudundaki hücre

sayısından 10 kat daha fazladır (55,56). Bağırsakta %99'u Firmicutes, Bacteriodes, Proteobacteriodes ve Actinobacteria ailelerinden oluşan yaklaşık 1000-5000 farklı tür bakteri içermektedir (54). Bu mikroorganizmalar insan genomundan yaklaşık 100 kat fazla genom yapısına sahiptirler (54–56). Bağırsak mikrobiyatası diyet, probiyotik, prebiyotikler, antibiyotikler, dış enzimler, dışkı mikrobiyata nakli ve diğer çevresel etkenler gibi birçok faktörden dolayı değişkenlik gösterebilir (54).

Bağırsak mikrobiyatası sağlıklı ve düzenli bağırsak fonksiyonu için gereklidir. Eğer mikrobiyatada patojen bir mikroorganizma kolonizasyonu olursa hastalık oluşmaktadır (55–57). Dekstran sodyum sülfat oluşturulmuş rat kolit modelinde rat bağırsak mikrobiyatasında bulunan clostridium türleri tarafında kolonda düzenleyici T hücreleri (Treg) sayesinde transforming growth faktör- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) indüksiyonu ile oluşturulan kolite karşı direncin arttığı gösterilmiştir (55,58).

Mikroorganizmalar birçok mikroorganizma türünde bulunan patojenle ilişkilendirilmiş moleküler motiflere (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) bağlanan reseptörler (PRR, NLR, C tipi lektin ve RIG benzeri) aracılığıyla tanınır (55,56,59)

Hayvan deneyleri, bağırsak mikrobiyatasının İBH patojenizinde hem inflamatuvar hem de proinflamatuvar rol oynadığını göstermiştir, ama bu sonuçlarla insanlarda bağırsak mikrobiyatası ile İBH arasında nedensel ilişki kurmak zordur (60). Örneğin *Mycobacterium avium* subsp. *Paratuberculosis* ve *Escherichia coli*'nin CH olanlarda varlığı artmıştır; *Clostridium difficile*'nin hem CH hem de ÜK'te nüks ve remisyon dönemlerinde varlığı artmıştır (61). Özetle denebilir ki bağırsak florası immün sisten etkiyerek İBH gelişmesinde rol oynar (61).

#### **2.6.4.3. Çevresel faktörler**

Son 50 yılda çalışmalarda CH'nin gelişmiş ülkelerde sıklığının arttığını daha az gelişmiş ülkelerde sanayileşmenin ilerlemesiyle hastalığının sıklığının gösterilmesi ile İBH epidemiyolojisinde çevresel etkenlerin hastalığın patogeneğinde önemli rol oynadığını desteklemektedir (62,63).

Yapılan çalışmalarda meyve sebzenin tüketiminin azaldığı, fast food tüketiminin arttığı diyet türlerinde örneğin; batı tipi beslenme şekli CH gelişiminin

arttığı gösterilmiş (64,65). Yapılan bir çalışmada orta zincirli yağ asitlerinin uzun zincirli yağ asitlerden daha fazla bağırsak inflamasyonu hızlandırdığını göstermektedir (66).

Sigara içmek CH için tetikleyici bir etken olurken, sigara içmenin hücrel immünite ve humoral immünite yanıtlarını etkileyerek kolon mukus üretimini artırarak ÜK'de koruyucu özelliktedir (62–64). Bununla birlikte sigaranın CH patogenezinde rol aldığı düşünülen otofaji kaskadını bozduğu gösterilmektedir (67).

Psikolojik stres, appendektomi ve ilaçlar İBH gelişimi için diğer çevresel faktörlerdir ama birçok epidemiyolojik çalışma çevresel faktörler İBH gelişimi ile ilişkilendirmesine rağmen hastalık ilerlemesi ile ilişkisin tam olarak ortaya koyamamıştır (68). Yapılan bir çalışmada appendektomi CH için risk faktörü iken ÜK için koruyucudur (69).

#### **2.6.4.4. İmmünolojik anormallikler**

İBH'deki immünolojik anormallik epitelyal hasar sonrası mukus üretiminde anormalliğe sebep olup, bağırsak florası tarafından oluşturulan inflamasyonun yayılması ve lamina propria'ya sızan T hücreleri, B hücreleri, makrofajlar, dendritik hücreler (DC) ve nötrofiller de olmak üzere çok sayıda hücre sayısının artması; inflamatuvar yanıtın kontrol edilememesi ile karakterizedir (70–72). Lamina propriadaki aktive olmuş hücreler TNF, IL-1 $\beta$ , IFN- $\delta$  ve IL-23/Th17 yolunun sitokinleri dahil çok miktarda proinflamatuvar sitokinleri üretir (70,71,73). Bağırsak florasına karşı bağışıklık yanıtının başlatılması sıkı bir şekilde düzenlenir ve bu düzenleme, bağışıklık toleransının oluşumunu veya savunma amaçlı bir inflamatuvar yanıtın oluşumunu belirler. Bu yanıtların dengesinin bozulması İBH'na neden olabilir (73).

#### **2.6.5. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Tedavi**

##### **2.6.5.1. Glukokortikosteroidler**

Kortikosteroidler aktif hastalıkta remisyon indüksiyonu için en önemli tedavi yöntemidir ancak İBH'lı hastalar için prednizolon günde 40-60 mg dozunda reçete edilir ve 4-8 hafta boyunca azaltılır. İBH tedavisinde uzun süreli steroidlerin yeri yoktur.

#### **2.6.5.2. 5-Aminosalisilat**

Sülfasalazin ve mesalazin de dahil olmak üzere 5-aminosalisilik asit (5-ASA) türevi ilaçlar, hafif ve orta şiddetli ÜK tedavisinde hem aktif hem de remisyondaki hastalar için etkili bir ilaçtır (74). Remisyon indüksiyonu için günde en az 3 gr optimal dozdur; ancak remisyonun devam edebilmesi için günde 1 gr alınması plasebo ile karşılaştırıldığında etkili bulunmuştur (74,75). Rektal yolla uygulanan 5-ASA sol taraflı kolit ve proktit tedavilerinde etkilidir ve tek başına ya da oral 5-ASA ile kombinasyon şeklinde kullanılabilirler (76). Uygun doza rağmen hastalık hala aktif ise tedaviye bir immünmodülatör eklenmesi endikedir.

ÜK'den farklı olarak 5-ASA tedavisinin CH tedavisindeki etkinliği sınırlıdır, bu tedavi yalnızca hafif ileal hastalıkta ve sadece yüksek dozlarda (3-4gr/günde) işe yaradığı gösterilmiştir (77,78).

#### **2.6.5.3. İmmünmodülatör Ajanlar**

İmmünmodülatörler arasında tiyopürinler (azatiopürin ve 6-merkaptopürin), uygun dozda kullanılan 5-ASA tedavisine rağmen remisyonla girmeyen orta ve şiddetli CH ve ÜK için remisyonun sürdürülmesinde temel tedavidir (79). Metoteksat genellikle tiyopürinlere yanıt vermeyen veya bu ilaçlara tolerans gösteremeyen hastalar için kullanılır ama CH için etkinliği gösterilmiş olsa da ÜK için yetersiz kanıt düzeyindedir (80–83). Tiyopürin kullanımında hepatotoksisite, lökopeni, viral enfeksiyonlar gibi riskler bulunurken lenfoma ile non-melanom cilt kanseri küçük ama artmış bir risk bulunmaktadır (84).

#### **2.6.5.4. Biyolojik Ajanlar**

İBH'li hastalarda remisyonun indüksiyonu ve sürdürülmesi durumunda sadece immünmodülatör ajan kullanıp tedavi yetersiz olduğu durumda biyolojik ajana geçmek gerekir ama bunun için de klinik olarak aktif hastalık döneminde olması ve en az 3 boyunca kortikosteroid tedavi alması gerekmektedir (83).

##### **2.6.5.4.1. Anti tümör nekroz faktör- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) ajanları:**

TNF- $\alpha$  monoklonal antikorları; adalimumab ve infliksimab İBH tedavisinde güvenli ve etkindir (83). Son yıllarda ÜK tedavisi için golimumab da onay almıştır (83). Orta şiddetli ve şiddetli CH'nda adalimumab ve infliksimab, ÜK'de ise

adalimumab, infliksimab ve golimumab kullanım endikasyonu mevcuttur. İBH'de uzun vadeli komplikasyonların gelişmemesi için immünmodülatör tedavi kullanılmasına rağmen aktif inflamasyon varsa tedaviye biyolojik ajan eklenmesi gerekmektedir (85). Kombine tedavilerde bir anti TNF- $\alpha$  monoklonal antikorun tiyopürin ile birlikte kullanımı CH'de ve ÜK'de sadece anti TNF- $\alpha$  kullanımına göre üstündür (86,87). ÜK'li hastalarda yüksek doz streoid kullanılmasına rağmen yanıt uygun yanıt alınamayan hastanede yatan hastaların şiddetli kolit tedavisinde kullanılan infliksimab zamanında uygulandığında birçok hastada da kısa ve orta vadede cerrahiye gitme süresini uzatmıştır (88).

Ancak anti TNF- $\alpha$  tedavisinde tedaviye yanıtta azalma şeklinde tedavinin ilk 12 ayında %23-46 arasında tedavi başarısızlığı gerçekleşmektedir. Ama bu süre sonunda başarısızlık %13 olarak tahmin edilmektedir (89).

Anti TNF- $\alpha$  tedavisi sırasında tüberküloz ve hepatit B reaktivasyonu görülebilir (90).

#### 2.6.5.4.2. Vedolizumab

Çalışmalarda CH ve ÜK için remisyon indüksiyonu ve etkinliği gösterilmiştir (91,92). Vedolizumab lökositlerdeki  $\alpha 4\beta 7$  integrini bloke ederek inflamasyonu azaltarak etki göstermektedir (83,91,92). Bu ilacın seçici immünsüpresif etkisinden dolayı anti TNF- $\alpha$ 'lere göre daha güvenlidir (83,91,92).

#### 2.6.5.4.3. Ustekinumab

CH olup ustekinumab ile tedavi edilen hastalardaki advers olay oranı yapılan klinik deneylerdeki plasebo ile aynıdır (93).

### 2.6.5.5. İnflamatuvar bağırsak hastalığında cerrahi tedavi

ÜK'de cerrahi endikasyonları (2);

- Tedaviye direnç
- Displazi veya karsinom
- Masif kolonik kanama
- Toksik megakolon

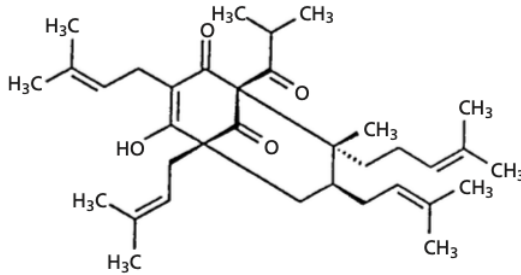
CH’de cerrahi endikasyonları (2);

- Tedaviye direnç
- Bağırsak tıkanıklığı
- İntraabdominal abse
- Fistüller
- Fulminan kolit
- Toksik megakolon
- Masif kanama
- Kanser
- Büyüme geriliği

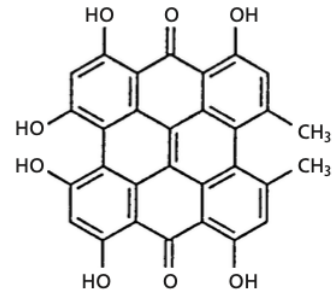
## 2.7. HYPERICUM PERFORATUM L. (St. JOHN’S WORT, SARI KANTARON)

Modern ilaçlar icat edilmeden önce bitkiler hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Hatta günümüzde bile modern ilaç sanayi ham madde olarak bitkileri kullanmaktadır. Halk arasındaki adı sarı kantaron olan *Hypericum perforatum* da bu bitkilerden biridir. Dünyanın hemen hemen her kıtasında yetişen bu bitki Hypericaceae familyasına aittir ve 469 türü bulunmaktadır (94).

St. John’s wort sedatif ve astringent özelliklere sahip olduğu belirtilmektedir ve geleneksel olarak eksitabilite, nevroz, anksiyete ve depresyon tedavisi için kullanılmakla birlikte yara tedavisinde topikal preparat olarak da kullanılmıştır (95). Ana etken maddeleri hiperforin (prenillenmiş floroglukinol) ve hiperisin (bir naftodiantron) ancak flavonoidler, taninler de mevcuttur (96–98). *Hypericum perforatum* hiperisin %0,1-0,4 oranında hiperforin %2-4 oranında ihtiva eder.



Şekil 1: Hiperforin (95)



Şekil 2: Hiperisin (95)



Hypericum perforatum'un yaralardaki çalışma prensibi, antimikrobiyal ve antiinflamatuvar aktivitelerinden ve fibroblast hareketliliğinin, kollajen üretiminin ve keratinosit farklılaşmasının uyarılmasından kaynaklanır (99). Hiperforin ve hiperisin veya bunların türevlerini içeren yağlar ve diğer formülasyonlar çizikler, sıyrıklar, yanıklar ve ülserler üzerine uygulamaya uygundur (99).

En yaygın kullanılan topikal preparat, bitkinin taze veya kurutulmuş çiçeklerinden veya çiçekli toprak üstü kısımlarından yapılan Hypericum yağıdır. Oleum Hyperici'nin hazırlanması için, bitki materyali beyaz bir bardakta bitkisel yağ (zeytin, ayçiçeği veya diğerlerinden) batırılır (1: 4) ve fermantasyon için sıcak bir yerde tutulur (99,100). Daha sonra bitki materyali ezilir, yağ süzülür ve sulu faz sodyum sülfat ile uzaklaştırılır, cam kapatılır ve yaklaşık 4-6 hafta boyunca güneş ışığına maruz bırakılır; bu süre zarfında yağ yoğun yakut kırmızısı bir renk alır. Ürün, ışıktan korunması için kahverengi bir cam şişeye doldurulur, ancak sınırlı bir stabiliteye sahiptir (99,100).

#### **2.7.1. Ozon Yağı**

Ozon yağı, ozonun bitkisel yağlarda bulunan yağ asitlerinin çift bağları ile reaksiyona girerek özellikle ozonidler (1,2,4-trioksolanlar) ve hidroperoksitler, hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), polimer peroksitler ve diğer organik peroksitler gibi peroksitler oluşturarak meydana gelir (101,102).

#### **2.7.2. Sarı Kantaronlu Ozon Yağı**

Sarı kantaronlu ozon yağı üretimi ise ozon yağı üretiminde olduğu gibi sarı kantaron yağının ozonlanması ile oluşur.

### **2.8. DENEYSEL KOLİT MODELLERİ**

Farklı kimyasal ajanlarla kronik ve akut inflamasyon yapılarak kolit modeli oluşturulabilir. Bu ajanlardan bazıları şunlardır:

- Asetik asit
- Dekstran sodyum sülfat (DSS)
- Peptidoglikan polissakkarit
- Trinitrobenzen sülfonik asit (TNBS)

- Oksazolon
- İndometasin
- Karajenan (5–8,103)

### **2.8.1. Asetik Asit Kolit Modeli**

İntrakolonik asetik asit (%4-10) damlatılması sıçanlarda, farelerde, tavşanlarda ve kobaylarda akut kolite neden olabilir (8). Asetik asit kaynaklı kolitin, insandaki ülseratif kolittekilere çok benzer histopatolojik değişiklikler gösterdiği ve indüklenen kolitin hızlı gelişim gösterdiği (asetik asit uygulamasından 4 saat sonra) ve ardından asetik asit uygulamasından 7 gün sonra hızlı iyileşme gösterdiği bildirildi (104,105). Ancak İBS'nin motilite disfonksiyonu ve geçirgenlik ve sekresyondaki değişiklikler gibi diğer özellikleri şu ana kadar bu modelde bildirilmemiştir (4). Asetik asit kolit modelinin tercih edilmesinin sebebi ucuz, uygulanabilirliğinin kolay olması ve ÜK histopatolojisine benzer olmasıdır.

Asetik asit kolit 1978 yılında MacPhersan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma ile tanımlanmıştır (8). Ama bu modelde 0,5 ml %50 konsantrasyonda 10 saniye maruziyet sonrası asetik asit kullanılması doza bağlı olarak lümende perforasyonlara sebep olmaktadır, bu sebepten son çalışmalarda anestezi sonrası 2 ml %4 konsantrasyonda 30-120 saniye uygulanması şeklindedir (8,106,107).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 29.11.2023 tarihli 0078 numaralı toplantısında alınan 750 numaralı izin ile yapıldı.

Deneylerde Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deney Hayvanları Laboratuvarından sağlanan ağırlıkları 164-230 gr olan 35 adet dişi Wister albino rat kullanıldı. Deney yapıldığı süre boyunca ışık düzeni 12 saat gündüz, 12 saat gece olacak şekilde ayarlandı. Ratlar kafeslere tek tek olacak şekilde yerleştirildiler ve yaklaşık 20°C ile 22°C arasında değişen oda sıcaklığında barındırıldılar. Deney boyunca dinlendirilmiş musluk suyu ve standart pelet yem ile beslendiler.

**Kolit Oluşturulması:** Deneysel kolit modelini yaratmak için 1 ml %4 asetik asit kullanıldı. Bu yöntemle göre, 6 french poliüretan beslenme tüpü 6-8 cm rektal yoldan içeri itilerek uygulandı. Bu beslenme tüpünden 1 cc % 4 asetik asit yavaşça verildikten sonra verilen maddenin geri kaçışını engellemek için anal kanal pamuk yardımı ile kapatılarak 2 dakika (dk) beklendi. Sonrasında pamuklar alındı ve % 0,9 NaCl çözeltisi ile rektum yıkandı.

#### 3.1. GRUPLAR

Ratlar 5 gruba ayrıldı.

Grup 1 (Kontrol Grubu) (n=7): Rektal yolla 1 ml % 0,9 NaCl çözeltisi 6 french poliüretan beslenme tüpü ile verildi ardından geri kaçışı engellemek için pamuk yardımı ile anal kanal kapatılıp 2 dk beklendikten sonra anal kanal açıldı.

Grup 2 (Kolit Grubu) (n=7): Rektal yolla 1 ml % 4 asetik asit 6 french poliüretan beslenme tüpü ile verildi ardından geri kaçışı engellemek için pamuk yardımı ile anal kanal kapatılıp 2 dk beklendikten sonra anal kanal açıldı ve 1 ml % 0,9 NaCl çözeltisi ile rektum yıkandı.

Grup 3 (Sarı Kantaronlu Ozon Yağı Grubu) (n=7): Rektal yolla 1 ml % 4 asetik asit 6 french poliüretan beslenme tüpü ile verildi ardından geri kaçışı engellemek için

pamuk yardımı ile anal kanal kapatılıp 2 dk beklendikten sonra anal kanal açıldı ve 1 ml %0,9 NaCl çözeltisi ile rektum yıkandı. Üçüncü ve dördüncü günlerde 1 ml sarı kantaronlu ozon yağı 6 french poliüretan kanül ile anal kanaldan 6-8 cm kadar proksimale verildi. Geri kaçıışı engellemek için 1 dk baş aşağı bekletildi.

Grup 4 (Mesalazin grubu) (n=7): Rektal yolla 1 ml % 4 asetik asit 6 french poliüretan beslenme tüpü ile verildi ardından geri kaçıışı engellemek için pamuk yardımı ile anal kanal kapatılıp 2 dk beklendikten sonra anal kanal açıldı ve 1 ml %0,9 NaCl çözeltisi ile rektum yıkandı. Üçüncü ve dördüncü günlerde 100 mg/kg/gün mesalazin 6 french poliüretan kanül ile anal kanaldan 6-8 cm kadar proksimale verildi. Geri kaçıışı engellemek için 1 dk baş aşağı bekletildi.

Grup 5 (Sarı Kantaronlu Ozon yağı ve Mesalazin karışımı) (n=7): Rektal yolla 1 ml % 4 asetik asit 6 french poliüretan beslenme tüpü ile verildi ardından geri kaçıışı engellemek için pamuk yardımı ile anal kanal kapatılıp 2 dk beklendikten sonra anal kanal açıldı ve 1 ml % 0,9 NaCl çözeltisi ile rektum yıkandı. Üçüncü ve dördüncü günlerde 1 ml sarı kantaronlu ozon yağı ve 100 mg/kg/gün mesalazin 6 french poliüretan kanül ile anal kanaldan 6-8 cm kadar proksimale verildi. Geri kaçıışı engellemek için 1 dk baş aşağı bekletildi.

Tablo 1’de gruplara hangi ajanların verildiği gösterilmektedir.

**Tablo 1. Gruplar**

|              | %0,9NaCl | %4 Asetik asit | Sarı Kantaronlu Ozon Yağı | Mesalazin |
|--------------|----------|----------------|---------------------------|-----------|
| Grup 1 (n=7) | +        | -              | -                         | -         |
| Grup 2 (n=7) | +        | +              | -                         | -         |
| Grup 3 (n=7) | +        | +              | +                         | -         |
| Grup 4 (n=7) | +        | +              | -                         | +         |
| Grup 5 (n=7) | +        | +              | +                         | +         |

Kontrol grubuna 0. gün rektal yolla 1 ml % 0,9 NaCl çözeltisi 6 french poliüretan beslenme tüpü verildi ardından geri kaçıışı engellemek için pamuk yardımı ile anal kanal kapatılıp 2 dk beklendikten sonra anal kanal açıldı. Ardından ratlar numaralandırılarak kafeslerine konuldular. Sonra servikal dislokasyon yapılarak

sakrifiye edildiler. Median laparotomi yapılarak sol kolon ve rektumları çıkarıldı. Çıkarılan spesmen patoloji kabında formaldehit solüsyonu içerisine tespit edildi.

Kolit grubuna 0. gün intramüsküler ketamin hidroklorid (Ketalar, Parke Davis ve Eczacbaşı) 50 mg/kg dozunda + ksilazin HCl (Sanalazin, Santavet) 5 mg/kg enjekte edilerek anestezi sağlanmasından sonra rektal yolla 1 ml % 4 asetik asit 6 french poliüretan beslenme tüpü ile verildi ardından geri kaışı engellemek için pamuk yardımı ile anal kanal kapatılıp 2 dk beklendikten sonra anal kanal açıldı ve 1 ml % 0,9 NaCl çözeltisi ile rektum yıkandı. Ardından ratlar numaralandırılarak kafeslerine yerleştirildiler. Beşinci günün sonunda servikal dislokasyon yapılarak sakrifiye edildiler. Median laparotomi yapılarak sol kolon ve rektumları çıkarıldı. Çıkarılan spesmen patoloji kabında formaldehit solüsyonu içerisine tespit edildi.

Sarı kantaronlu ozon yağı grubunda 0. gün intramüsküler Ketamin hidroklorid (Ketalar, Parke Davis ve Eczacbaşı) 50 mg/kg dozunda + ksilazin HCl (Sanalazin, Santavet) 5 mg/kg enjekte edilerek anestezi sağlanmasından sonra rektal yolla 1 ml % 4 asetik asit 6 french poliüretan beslenme tüpü ile verildi ardından geri kaışı engellemek için pamuk yardımı ile anal kanal kapatılıp 2 dk beklendikten sonra anal kanal açıldı ve 1 ml %0,9 NaCl çözeltisi ile rektum yıkandı. Ardından ratlar numaralandırılarak kafeslerine yerleştirildi. Üçüncü ve dördüncü günlerde 1 ml sarı kantaronlu ozon yağı 6 french poliüretan kanül ile anal kanaldan 6-8 cm kadar proksimale verildi. Beşinci günün sonunda servikal dislokasyon yapılarak sakrifiye edildiler. Median laparotomi yapılarak sol kolon ve rektumları çıkarıldı. Çıkarılan spesmen patoloji kabında formaldehit solüsyonu içerisine tespit edildi.

Mesalazin grubuna 0. gün intramüsküler ketamin hidroklorid (Ketalar, Parke Davis ve Eczacbaşı) 50 mg/kg dozunda + Ksilazin HCl (Sanalazin, Santavet) 5 mg/kg enjekte edilerek anestezi sağlanmasından sonra rektal yolla 1 ml % 4 asetik asit 6 french poliüretan beslenme tüpü ile verildi ardından geri kaışı engellemek için pamuk yardımı ile anal kanal kapatılıp 2 dk beklendikten sonra anal kanal açıldı ve 1 ml % 0,9 NaCl çözeltisi ile rektum yıkandı. Ardından ratlar numaralandırılarak kafeslerine konuldu. Üçüncü ve dördüncü günlerde 100 mg/kg/gün mesalazin 6 french poliüretan kanül ile anal kanaldan 6-8 cm kadar proksimale verildi. Beşinci günün sonunda servikal dislokasyon yapılarak sakrifiye edildiler. Median laparotomi yapılarak sol

kolon ve rektumları çıkarıldı. Çıkarılan spesmen patoloji kabında formaldehit solüsyonu içerisinde tespit edildi.

Sarı kantaronlu ozon yağı ve mesalazin grubuna 0. gün intramüsküler ketamin hidroklorid (Ketalar, Parke Davis ve Eczacbaşı) 50 mg/kg dozunda + ksilazin HCl (Sanalazin, Santavet) 5 mg/kg enjekte edilerek anestezi sağlanmasından sonra rektal yolla 1 ml % 4 asetik asit 6 french poliüretan beslenme tüpü ile verildi ardından geri kaçıışı engellemek için pamuk yardımı ile anal kanal kapatılıp 2 dk beklendikten sonra anal kanal açıldı ve 1 ml % 0,9 NaCl çözeltisi ile rektum yıkandı. Ardından ratlar numaralandırılarak kafeslerine konuldu. Üçüncü ve dördüncü günlerde 1 ml sarı kantaronlu ozon yağı + 100 mg/kg/gün mesalazin 6 french poliüretan kanül ile anal kanaldan 6-8 cm kadar proksimale verildi. Beşinci günün sonunda servikal dislokasyon yapılarak kurban edildiler. Median laparotomi yapılarak sol kolon ve rektumları çıkarıldı. Çıkarılan spesmen patoloji kabında formaldehit solüsyonu içerisinde tespit edildi.



**Resim 3:** İntrarektal sarı kantaronlu ozon yağı uygulaması





**Resim 4:** Median lapartomi



**Resim 5:** Median laparotomi ile batına girilmesi

### 3.2. HİSTOPATOLOJİK VE MAKROSKOPİK DEĞERLENDİRME

Histopatolojik ve makroskopik inceleme Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Patoloji Kliniğinde yapıldı. Formaldehid solüsyonuna fiks edilen doku örnekleri önce makroskopik olarak değerlendirildi. Daha sonra örnekler parçalara bölünüp parafine gömülüp 5 mikron kalınlığında kesitler alınıp hemotoksilen-eozin ile boyandı. Sorasında ışık mikroskopunda hangi örneğin hangi gruba ait olduğunu bilmeyen uzman patolog tarafından incelemeleri yapıldı.

Kolonun makroskopik skorlaması 0-4 ölçekli bir prosedür üzerinden, 0=normal görünümde, 1= lokalize ödem ve hiperemi, 2= hafif kanama erozyon, 3= orta şiddette ülser ve erozyon, 4= ciddi ülser ve erozyon olarak tanımlanarak hesaplanmıştır (108). Mikroskopik skorlama ödem, inflamasyon ve kolon duvarındaki hasarın derinliğine göre yapılmıştır; ödem 0= ödem yok, 1= hafif şiddette mukozal ödem, 2= mukoza ve submukozada ödem, 3= kolonda yaygın ödem, 4= kolon duvarında şiddetli ödem olarak, inflamasyon ise 0= yok, 1=hafif şiddette, 2= orta şiddette, 3= şiddetli olarak kript hasarı ise 0= yok, 1= bazalde hafif, 2= bazal 2/3, 3= kriptlerde kayıp yüzey epiteli korunmuş, 4= yüzey epitelinde ve kriptlerde kayıp olarak hesaplanmıştır (9,108).

### 3.3. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

Araştırmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemleri olarak sayı, yüzde, ortalama, standart sapma kullanılmıştır. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin oranları arasındaki farklar Ki-Kare testleri ile analiz edilmiştir. İki bağımsız grup arasında niceliksel sürekli verilerin karşılaştırılmasında t-testi kullanılmıştır. Grup içi ölçümlerin karşılaştırılmasında tekrarlı ölçümler anova testi kullanılmıştır.



#### 4. BULGULAR

Gruplara göre ratların kolon-rektumlarındaki makroskobik skorları Tablo 2’de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** Gruplarda Makroskobik Skor Dağılımı

| Makroskopi<br>k Skor                 | Grup             |            |                |            |                  |            |               |        |                                |        |    |            | X <sup>2</sup> /p                     |
|--------------------------------------|------------------|------------|----------------|------------|------------------|------------|---------------|--------|--------------------------------|--------|----|------------|---------------------------------------|
|                                      | Kontrol<br>Grubu |            | Kolit<br>Grubu |            | Sarı<br>Kantaron |            | Mesalazi<br>n |        | Sarı<br>Kantaron+mesalazi<br>n |        |    |            |                                       |
|                                      | n                | %          | n              | %          | n                | %          | n             | %      | n                              | %      | n  | %          |                                       |
| Normal<br>Gorunumde                  | 7                | %100,<br>0 | 0              | %0,0       | 3                | %42,9      | 3             | %42,9  | 4                              | %57,1  | 17 | %48,6      | X <sup>2</sup> =29,41<br>2<br>p=0,021 |
| Lokelize<br>Odem Ve<br>Hiperemi      | 0                | %0,0       | 0              | %0,0       | 1                | %14,3      | 1             | %14,3  | 2                              | %28,6  | 4  | %11,4      |                                       |
| Hafif Kanama<br>Erozyon              | 0                | %0,0       | 6              | %85,7      | 3                | %42,9      | 3             | %42,9  | 0                              | %0,0   | 12 | %34,3      |                                       |
| Orta Şiddette<br>Ülser Ve<br>Erozyon | 0                | %0,0       | 0              | %0,0       | 0                | %0,0       | 0             | %0,0   | 1                              | %14,3  | 1  | %2,9       |                                       |
| Ciddi Ülser<br>Ve Erozyon            | 0                | %0,0       | 1              | %14,3      | 0                | %0,0       | 0             | %0,0   | 0                              | %0,0   | 1  | %2,9       |                                       |
| Toplam                               | 7                | %100,<br>0 | 7              | %100,<br>0 | 7                | %100,<br>0 | 7             | %100,0 | 7                              | %100,0 | 35 | %100,<br>0 |                                       |
|                                      |                  |            |                |            |                  |            |               |        |                                |        |    |            |                                       |

Gruplar makroskobik hasar skoruna göre anlamlı farklılık göstermektedir. (X<sup>2</sup>=29,412; p=0,021<0.05). kontrol grubunda 7'sinin (%100,0) normal görünümde; kolit grubunda 6'sının (%85,7) hafif kanama erozyon, 1'inin (%14,3) ciddi ülser ve erozyon; sarı kantaron grubunda 3'ünün (%42,9) normal görünümde, 1'inin (%14,3) lokalize ödem ve hiperemi, 3'ünün (%42,9) hafif kanama erozyon; mesalazin grubunda 3'ünün (%42,9) normal görünümde, 1'inin (%14,3) lokalize ödem ve hiperemi, 3'ünün (%42,9) hafif kanama erozyon; sarı kantaronlu ozon yağı+mesalazin grubunda 4'ünün (%57,1) normal görünümde, 2'sinin (%28,6) lokalize ödem ve hiperemi, 1'inin (%14,3) orta şiddette ülser ve erozyon olduğu görülmektedir. Hafif Kanama Erozyon oranı kolit grubunda yüksek olduğu saptandı, sarı kantaronlu ozon yağı grubunda ve mesalazin grubunda hafif kanama ve erozyon oranı kolit grubuna göre düşük saptandı.

Gruplara göre ratların kolon rektumlarındaki ödem skorları tablo 3’de gösterilmiştir.

**Tablo 3.** Gruplara Göre Ödem Dağılımı

| Ödem                          | Grup          |        |             |        |                           |        |           |        |                                     |        | Toplam |        | X <sup>2</sup> /p                 |
|-------------------------------|---------------|--------|-------------|--------|---------------------------|--------|-----------|--------|-------------------------------------|--------|--------|--------|-----------------------------------|
|                               | Kontrol Grubu |        | Kolit Grubu |        | Sarı Kantaronlu Ozon Yağı |        | Mesalazin |        | Sarı Kantaronlu ozon Yağı+mesalazin |        |        |        |                                   |
|                               | n             | %      | n           | %      | n                         | %      | n         | %      | n                                   | %      | n      | %      |                                   |
| Ödem Yok                      | 3             | %42,9  | 0           | %0,0   | 0                         | %0,0   | 0         | %0,0   | 2                                   | %28,6  | 5      | %14,3  | X <sup>2</sup> =23,519<br>p=0,101 |
| Hafif Siddette Ödem           | 4             | %57,1  | 1           | %14,3  | 4                         | %57,1  | 3         | %42,9  | 2                                   | %28,6  | 14     | %40,0  |                                   |
| Mukoza ve Submukozada Ödem    | 0             | %0,0   | 3           | %42,9  | 3                         | %42,9  | 2         | %28,6  | 3                                   | %42,9  | 11     | %31,4  |                                   |
| Kolon Yaygın Ödem             | 0             | %0,0   | 2           | %28,6  | 0                         | %0,0   | 2         | %28,6  | 0                                   | %0,0   | 4      | %11,4  |                                   |
| Kolon Duvarında Siddetli Ödem | 0             | %0,0   | 1           | %14,3  | 0                         | %0,0   | 0         | %0,0   | 0                                   | %0,0   | 1      | %2,9   |                                   |
| Toplam                        | 7             | %100,0 | 7           | %100,0 | 7                         | %100,0 | 7         | %100,0 | 7                                   | %100,0 | 35     | %100,0 |                                   |

Gruplar ödeme göre anlamlı farklılık göstermemektedir (X<sup>2</sup>=23,519; p=0,101>0.05). Kontrol grubunda 3'ünün (% 42,9) ödem yok, 4'ünün (% 57,1) hafif şiddette ödem; kolit grubunda 1'inin (% 14,3) hafif şiddette ödem, 3'ünün (% 42,9) mukoza ve submukozada ödem, 2'sinin (% 28,6) kolon yaygın ödem, 1'inin (% 14,3) kolon duvarında şiddetli ödem; sarı kantaronlu ozon yağı grubunda 4'ünün (% 57,1) hafif şiddette ödem, 3'ünün (% 42,9) mukoza ve submukozada ödem; mesalazin grubunda 3'ünün (% 42,9) hafif şiddette ödem, 2'sinin (% 28,6) mukoza ve submukozada ödem, 2'sinin (% 28,6) kolon yaygın ödem; sarı kantaronlu ozon yağı+mesalazin grubunda 2'sinin (% 28,6) ödem yok, 2'sinin (% 28,6) hafif şiddette ödem, 3'ünün (% 42,9) mukoza ve submukozada ödem olduğu görülmektedir.

Gruplara göre ratların inflamasyon skorlar tablo 4’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.** Gruplara Göre İnflamasyon Dağılımı

| İnflamasyon    | Grup          |        |             |        |               |        |           |        |                         |        | Toplam |        | X <sup>2</sup> /p                 |
|----------------|---------------|--------|-------------|--------|---------------|--------|-----------|--------|-------------------------|--------|--------|--------|-----------------------------------|
|                | Kontrol Grubu |        | Kolit Grubu |        | Sarı Kantaron |        | Mesalazin |        | Sarı Kantaron+mesalazin |        |        |        |                                   |
|                | n             | %      | n           | %      | n             | %      | n         | %      | n                       | %      | n      | %      |                                   |
| Hafif Şiddette | 7             | %100,0 | 0           | %0,0   | 4             | %57,1  | 2         | %28,6  | 5                       | %71,4  | 18     | %51,4  | X <sup>2</sup> =32,254<br>p=0,000 |
| Orta Şiddetli  | 0             | %0,0   | 0           | %0,0   | 3             | %42,9  | 2         | %28,6  | 2                       | %28,6  | 7      | %20,0  |                                   |
| Şiddetli       | 0             | %0,0   | 7           | %100,0 | 0             | %0,0   | 3         | %42,9  | 0                       | %0,0   | 10     | %28,6  |                                   |
| Toplam         | 7             | %100,0 | 7           | %100,0 | 7             | %100,0 | 7         | %100,0 | 7                       | %100,0 | 35     | %100,0 |                                   |

Gruplar inflamasyona göre anlamlı farklılık göstermektedir. ( $X^2=32,254$ ;  $p=0,000<0.05$ ). Kontrol grubunda 7'sinin (% 100,0) hafif şiddette; kolit grubunda 7'sinin (% 100,0) şiddetli; sarı kantaronlu ozon yağı grubunda 4'ünün (% 57,1) hafif şiddette, 3'ünün (% 42,9) orta şiddetli; mesalazin grubunda 2'sinin (% 28,6) hafif şiddette, 2'sinin (% 28,6) orta şiddetli, 3'ünün (% 42,9) şiddetli; sarı kantaronlu ozon yağı+mesalazin grubunda 5'inin (% 71,4) hafif şiddette, 2'sinin (% 28,6) orta şiddetli olduğu görülmektedir. Şiddetli görülme oranı kolit grubunda çok yüksektir. Kontrol grubunda hafif şiddette ödem görülmüştür. Sarı Kantaronlu ozon yağı ve Sarı Kantaronlu ozon yağı+mesalazin grubunda kolit grubuna göre daha hafif düzeyde inflamasyon saptandı.

Gruplara göre ratların kript hasarları tablo 5'de gösterilmiştir.

**Tablo 5.** Gruplara Göre Kript Hasarı Dağılımı

| Kript Hasarı                             | Grup          |        |             |        |               |        |           |        |                         |        | Toplam |        | X²/p                 |
|------------------------------------------|---------------|--------|-------------|--------|---------------|--------|-----------|--------|-------------------------|--------|--------|--------|----------------------|
|                                          | Kontrol Grubu |        | Kolit Grubu |        | Sarı Kantaron |        | Mesalazin |        | Sarı Kantaron+mesalazin |        |        |        |                      |
|                                          | n             | %      | n           | %      | n             | %      | n         | %      | n                       | %      | n      | %      |                      |
| Kript Hasarı                             | 0             | %0,0   | 0           | %0,0   | 3             | %42,9  | 1         | %14,3  | 3                       | %42,9  | 7      | %20,0  | X²=27,246<br>p=0,039 |
| Bazalde Hafif                            | 7             | %100,0 | 1           | %14,3  | 1             | %14,3  | 1         | %14,3  | 1                       | %14,3  | 11     | %31,4  |                      |
| Bazal 2/3                                | 0             | %0,0   | 3           | %42,9  | 1             | %14,3  | 2         | %28,6  | 2                       | %28,6  | 8      | %22,9  |                      |
| Kriptlerde Kayıp, Yüzey Epiteli Korunmuş | 0             | %0,0   | 1           | %14,3  | 1             | %14,3  | 1         | %14,3  | 0                       | %0,0   | 3      | %8,6   |                      |
| Yüzey Epitelinde ve Kriptlerde Kayıp     | 0             | %0,0   | 2           | %28,6  | 1             | %14,3  | 2         | %28,6  | 1                       | %14,3  | 6      | %17,1  |                      |
| Toplam                                   | 7             | %100,0 | 7           | %100,0 | 7             | %100,0 | 7         | %100,0 | 7                       | %100,0 | 35     | %100,0 |                      |

Gruplar kript hasarına göre anlamlı farklılık göstermektedir. ( $X^2=27,246$ ;  $p=0,039<0.05$ ). Kontrol grubunda 7'sinin (%100,0) bazalde hafif; kolit grubunda 1'inin (% 14,3) bazalde hafif, 3'ünün (% 42,9) bazal 2/3, 1'inin (% 14,3) kriptlerde kayıp, yüzey epiteli korunmuş, 2'sinin (% 28,6) yüzey epitelinde ve kriptlerde kayıp; sarı

kantaronlu ozon yağı grubunda 3'ünün (% 42,9) kript hasarı, 1'inin (% 14,3) bazalde hafif, 1'inin (% 14,3) bazal 2/3, 1'inin (% 14,3) kriptlerde kayıp, yüzey epiteli korunmuş, 1'inin (% 14,3) yüzey epitelinde ve kriptlerde kayıp; mesalazin grubunda 1'inin (% 14,3) kript hasarı, 1'inin (% 14,3) bazalde hafif, 2'sinin (% 28,6) bazal 2/3, 1'inin (% 14,3) kriptlerde kayıp, yüzey epiteli korunmuş, 2'sinin (% 28,6) yüzey epitelinde ve kriptlerde kayıp; sarı kantaronlu ozon yağı+mesalazin grubunda 3'ünün (% 42,9) kript hasarı, 1'inin (% 14,3) bazalde hafif, 2'sinin (%28,6) bazal 2/3, 1'inin (%14,3) yüzey epitelinde ve kriptlerde kayıp olduğu görülmektedir. Sarı kantaronlu ozon yağı ve sarı kantaronlu ozon yağı+mesalazin gruplarında daha düşük düzeyde kript hasarı saptandı. Yüzey epiteli ve kriptlerde kayıp kolit grubunda ve mesalazin grubunda daha fazladır.

**Tablo 6.** Mikroskobik hasar skoru

|                         | <b>Grup</b>                             | <b>N</b> | <b>Ort</b> | <b>Ss</b> | <b>F</b> | <b>p</b> | <b>Fark</b>               |
|-------------------------|-----------------------------------------|----------|------------|-----------|----------|----------|---------------------------|
| Mikroskobik Hasar Skoru | Kontrol Grubu <sup>1</sup>              | 7        | 0,571      | 0,535     | 11,257   | 0,000    | 2,3,4,5>1<br>2>3,5<br>4>5 |
|                         | Kolit Grubu <sup>2</sup>                | 7        | 7,571      | 1,512     |          |          |                           |
|                         | Sarı Kantaron <sup>3</sup>              | 7        | 4,143      | 2,035     |          |          |                           |
|                         | Mesalazin <sup>4</sup>                  | 7        | 6,000      | 2,769     |          |          |                           |
|                         | Sarı Kantaron ve mesalazin <sup>5</sup> | 7        | 4,400      | 1,017     |          |          |                           |

Olguların gruplara göre mikroskobik hasar skoru ölçümleri anlamlı farklılık göstermektedir ( $F_{(4, 30)}=11,257$ ;  $p=0,000<0.05$ ). Farkın nedeni; kolit grubu grubunun mikroskobik hasar skoru ölçümlerinin ( $\bar{x}=7,571$ ), kontrol grubu grubunun mikroskobik hasar skoru ölçümlerinden ( $\bar{x}=0,571$ ) yüksek olmasıdır. Sarı kantaronlu ozon yağı grubunun mikroskobik hasar skoru ölçümlerinin ( $\bar{x}=4,143$ ), kontrol grubu grubunun mikroskobik hasar skoru ölçümlerinden ( $\bar{x}=0,571$ ) yüksek olmasıdır. Mesalazin grubunun mikroskobik hasar skoru ölçümlerinin ( $\bar{x}=6,000$ ), kontrol grubu grubunun mikroskobik hasar skoru ölçümlerinden ( $\bar{x}=0,571$ ) yüksek olmasıdır. Sarı kantaronlu ozon yağı+mesalazin grubunun mikroskobik hasar skoru ölçümlerinin ( $\bar{x}=4,400$ ), kontrol grubu grubunun mikroskobik hasar skoru ölçümlerinden ( $\bar{x}=0,571$ ) yüksek olmasıdır. Kolit grubu grubunun mikroskobik hasar skoru ölçümlerinin ( $\bar{x}=7,571$ ), sarı kantaronlu ozon yağı grubunun mikroskobik hasar skoru ölçümlerinden ( $\bar{x}=4,143$ ) yüksek olmasıdır. Kolit grubu grubunun mikroskobik hasar skoru ölçümlerinin

( $\bar{x}=7,571$ ), sarı kantaronlu ozon yağı+mesalazin grubunun mikroskobik hasar skoru ölçümlerinden ( $\bar{x}=4,400$ ) yüksek olmasıdır. Mesalazin grubunun mikroskobik hasar skoru ölçümlerinin ( $\bar{x}=6,000$ ), sarı kantaronlu ozon yağı+mesalazin grubunun mikroskobik hasar skoru ölçümlerinden ( $\bar{x}=4,400$ ) yüksek olmasıdır.



**Resim 6:** Kontrol grubu makroskopisi normal kolon dokusu



**Resim 7:** Kolit grubu makroskopisi



**Resim 8:** Kolit grubu mukozada ülser mevcut

## 5. TARTIŞMA

İnflamatuvar bağırsak hastalığı genetik nedenleri, çevresel faktörleri ve enfeksiyöz nedenleri olan kronik inflamasyonla seyreden hastalıklar grubunun genel adıdır (109). Dünya’da endüstrileşme arttıkça İBH insidansı ve prevalansı artmaktadır (110).

İBH tedavisinde glukokortikoidler, 5-aminosalisilatlar, immünmodilatörler ve biyolojik ajanların kullanıldığı kademeli bir tedavi şeması mevcuttur ama bu tedavilerin çeşitli yan etkileri bulunmaktadır (111). Modern tıbbın gelişmesine rağmen halen geleneksel ve tamamlayıcı tıpta bitkiler tedavi amacıyla kullanılmakta ve ilaç sanayisinde bitkiler ilaç hammaddesi olarak kullanılmaktadır. Sarı kantaron (*hypericum perforatum*, St. John’s wort) bu bitkilerden biridir. İçeriğindeki hiperisin ve hiperforin başlıca aktif etken maddelerdir (96,98,99). Literatürde sarı kantaronun topikal olarak kullanıldığında yanık ve yara tedavisi olmak üzere, antidepresan, antienflamatuvar, antibakteriyel, antiviral etkilerinin olduğu çalışmalar mevcuttur (12,112).

Literatürde deneysel kolit modeli oluşturabilmek için en sık asetik asit, TNBS, dekstran sülfat, indometazin ve DSS’nin intrarektal yolla uygulamaları mevcuttur (6–8,103). Çalışmamızda % 4 konsantrasyonda asetik asidi tercih ettik. Bunun sebebi asetik asit ile oluşturulan kolitteki histopatolojik değişikliklerin insanlardaki kolitle çok benzer olmasıdır. Asetik asit kolit modelinde ajan uygulandıktan 4 saat sonra ortaya çıkmakta ve 7 gün sonra iyileşme göstermektedir (104,105).

Literatüre bakıldığında asetik asitle oluşturulan tüm hayvan modellerinde histopatolojik olarak ülser, ödem, inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu nekrozun görüldüğü saptandı (113,114). Bizim çalışmamızda da kontrol grubumuz haricinde asetik asit uyguladığımız tüm gruplarda histolojik hasar saptandı.

Deneysel kolit modelinde makroskobik hasar skorlanırken dokudaki ülser ve erozyon incelenir. Asetik asitle yaptığımız modelde hafif kanama ve erozyon olarak histopatolojik değişiklik oluştu. Sarı kantaronlu ozon yağı, mesalazin ve kombine verdiğimiz gruplarda makroskobik olarak iyileşme olduğu gördük. Sarı kantaron yağı kullanılarak Dost ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da TNBS ile kolit

oluşturulduktan sonra verilen sarı kantaron yağının etkisi 3. ve 7. günlerde bakıldıktan sonra anlamlı olarak farklılık görülmüş ve iyileşmenin olduğu tespit edilmiştir (115). Literatürde sarı kantaronlu ozon yağının kolit/rektit üzerine yapılan çalışması daha önceden yapılmadığı için çalışmamız bu konuda ilktir. Ama ozonlanmış diğer yağlarla yapılan çalışmalar daha hızlı bir yara yeri iyileşmesi göstermiştir (116,117).

Faramarzpour ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada safranda bulunan bir etken madde olan krosin ile mesalazin karşılaştırılmış olup düşük doz krosin ve düşük doz mesalazin kullanılan grupta makroskobik olarak ve kolon mukozasındaki ülserlere bir etki etmediği gösterilmiş olup, yüksek dozlarda kullanılan krosin gruplarında, yüksek doz mesalazin grupta ve mesalazin + krosin kombine grubunda mukozal ülser şiddetini azalttığı ve makroskobik şiddeti azalttığı görülmüştür (9). Bizim çalışmamızda sarı kantaronlu ozon yağı uygulanan grupta da, mesalazin uygulanan grupta da, sarı kantaronlu ozon yağı + mesalazin kombinasyonu uygulanan grupta da makroskobik şiddetin azaldığı görülmüştür. Yine aynı çalışmada düşük doz krosin kullanılan grup ile sadece düşük doz mesalazin kullanılan grupta histopatolojik değişiklik olarak anlamlı istatistiksel olarak fark bulunamamıştır ama yüksek doz krosin kullanılan gruplarında, yüksek doz mesalazin kullanılan grubunda ve krosin + mesalazin kullanılan grubunda kolitin neden olduğu histopatolojik değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (9). Bizim çalışmamızda sarı kantaronlu ozon yağı uyguladığımız grup ve sarı kantaronlu ozon yağı + mesalazin uyguladığımız grupta histopatolojik olarak istatistiksel anlamlı fark olup kolitin sebep olduğu mikroskobik hasar azalmıştır. Ama sadece mesalazin uyguladığımız mikroskobik hasar olarak anlamlı fark olmamıştır.

Çalışmamızda sadece mesalazin kullanılan grupta mikroskobik hasardaki iyileşme istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Bununla birlikte sarı kantaronlu ozon yağı ve sarı kantaronlu ozon yağı + mesalazin kombinasyonu kullanılan gruplarda mikroskobik hasardaki iyileşme istatistiksel olarak anlamlıdır. Ama sadece sarı kantaronlu ozon yağı kullanılan grupla sarı kantaronlu ozon yağı + mesalazin kullanılan grup arasında mikroskobik hasardaki iyileşme arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.



## 6. SONUÇ

Çalışmamızda sarı kantaronlu ozon yağının ve meselazin+sarı kantaronlu ozon yağı kombinasyonu rektal yolla asetik asit ile rektit oluşturulan ratlarda tedavi edici olduğu bulundu. Bu sebeple sarı kantaronlu ozon yağının kolit üzerinde tedavi edici olduğunu düşünmekteyiz. Sarı kantaronlu ozon yağının rektit üzerindeki etkinliğini ortaya koyabilmek için daha geniş gruplarda ileri klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.



## 7. KAYNAKÇA

1. Bruner LP, White AM, Proksell S. Inflammatory Bowel Disease. *Prim Care Clin Off Pract*. 01 Eylül 2023;50(3):411-27.
2. Sabiston DC, Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL, editörler. *Sabiston textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice*. 20th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017. 2146 s.
3. Bryant RV, Brain O, Travis SPL. Conventional drug therapy for inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. Ocak 2015;50(1):90-112.
4. Qin HY, Wu JCY, Tong XD, Sung JJY, Xu HX, Bian ZX. Systematic review of animal models of post-infectious/post-inflammatory irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol*. Şubat 2011;46(2):164-74.
5. Morris GP, Beck PL, Herridge MS, Depew WT, Szewczuk MR, Wallace JL. Hapten-induced model of chronic inflammation and ulceration in the rat colon. *Gastroenterology*. Mart 1989;96(3):795-803.
6. Cuzzocrea S, Mazzon E, Serraino I, Lepore V, Terranova ML, Ciccolo A, vd. Melatonin reduces dinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis. *J Pineal Res*. Ocak 2001;30(1):1-12.
7. Ocete MA, Gálvez J, Crespo ME, Cruz T, González M, Torres MI, vd. Effects of morin on an experimental model of acute colitis in rats. *Pharmacology*. Kasım 1998;57(5):261-70.
8. MacPherson BR, Pfeiffer CJ. Experimental production of diffuse colitis in rats. *Digestion*. 1978;17(2):135-50.
9. Faramarzpour A, Tehrani AA, Tamaddonfard E, Imani M. The effects of crocin, mesalazine and their combination in the acetic acid-induced colitis in rats. *Vet Res Forum Int Q J*. 2019;10(3):227-34.
10. Dost T, Ozkayran H, Gokalp F, Yenisey C, Birincioglu M. The effect of *Hypericum perforatum* (St. John's Wort) on experimental colitis in rat. *Dig Dis Sci*. Haziran 2009;54(6):1214-21.
11. Li XX, Yan Y, Zhang J, Ding K, Xia CY, Pan XG, vd. Hyperforin: A natural lead compound with multiple pharmacological activities. *Phytochemistry*. Şubat 2023;206:113526.
12. Medina MA, Martínez-Poveda B, Amores-Sánchez MI, Quesada AR. Hyperforin: more than an antidepressant bioactive compound? *Life Sci*. 06 Haziran 2006;79(2):105-11.
13. Kıyan S, Uyanıkgil Y, Altuncı YA, Çavuşoğlu T, Çetin Uyanıkgil EÖ, Karabey F. Investigation of acute effects of *Hypericum perforatum* (St. John's Wort-Kantaron) treatment in experimental thermal burns and comparison with silver sulfadiazine treatment. *Ulus Travma Ve Acil Cerrahi Derg Turk J Trauma Emerg Surg TJTES*. Eylül 2015;21(5):323-36.

14. Yücel A, Kan Y, Yesilada E, Akin O. Effect of St.John's wort (*Hypericum perforatum*) oily extract for the care and treatment of pressure sores; a case report. *J Ethnopharmacol.* 20 Ocak 2017;196:236-41.
15. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. Moore, K. L., Persaud, T. V. N., & Torchia, M. G. (2019). *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*. Elsevier.
16. Brunicaardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Kao LS, vd., editörler. *Schwartz's principles of surgery*. Eleventh edition. New York: McGraw-Hill; 2019.
17. Anthony L. Mescher. *Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas*. McGraw Hill; 2021.
18. Noble B&. Barnes & Noble. *Human Histology: A Text and Atlas for Physicians and Scientists*.
19. Flynn S, Eisenstein S. Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. *Surg Clin North Am.* Aralık 2019;99(6):1051-62.
20. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *The Lancet.* Kasım 2012;380(9853):1606-19.
21. Kaenkumchorn T, Wahbeh G. Ulcerative Colitis: Making the Diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am.* Aralık 2020;49(4):655-69.
22. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet Lond Engl.* 29 Nisan 2017;389(10080):1741-55.
23. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus EV. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology.* Ekim 2010;139(4):1147-55.
24. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Colombel JF, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol.* Şubat 2010;105(2):289-97.
25. Wang YZ, Sun G, Cai FC, Yang YS. Clinical Features, Diagnosis, and Treatment Strategies of Gastrointestinal Diaphragm Disease Associated with Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:3679741.
26. Grigg EL, Kane S, Katz S. Mimicry and deception in inflammatory bowel disease and intestinal behçet disease. *Gastroenterol Hepatol.* Şubat 2012;8(2):103-12.
27. Zhao XS, Wang ZT, Wu ZY, Yin QH, Zhong J, Miao F, vd. Differentiation of Crohn's disease from intestinal tuberculosis by clinical and CT enterographic models. *Inflamm Bowel Dis.* Mayıs 2014;20(5):916-25.
28. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, vd. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* Kasım 2013;7(10):827-51.
29. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory

Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology*. 01 Ekim 2021;161(4):1118-32.

30. Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, Loftus EV. Incidence and Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota From 1970 Through 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. Haziran 2017;15(6):857-63.
31. Loftus CG, Loftus EV, Harmsen SW, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Melton JL, vd. Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940–2000: *Inflamm Bowel Dis*. Mart 2007;13(3):254-61.
32. Loftus E, Silverstein M, Sandborn W, Tremaine W, Harmsen W, Zinsmeister A. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gut*. Mart 2000;46(3):336-43.
33. Niv Y, Abukasis G. Prevalence of ulcerative colitis in the Israeli kibbutz population. *J Clin Gastroenterol*. Şubat 1991;13(1):98-101.
34. Sonnenberg A, McCarty DJ, Jacobsen SJ. Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States. *Gastroenterology*. Ocak 1991;100(1):143-9.
35. Can G, Poşul E, Yılmaz B, Can H, Korkmaz U, Ermiş F, vd. Epidemiologic features of inflammatory bowel disease in Western Blacksea region of Turkey for the last 10 years: retrospective cohort study. *Korean J Intern Med*. Mayıs 2019;34(3):519-29.
36. Tezel A, Dökmeci G, Eskiocak M, Umit H, Soylu AR. Epidemiological features of ulcerative colitis in Trakya, Turkey. *J Int Med Res*. 2003;31(2):141-8.
37. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, Hamzaoglu HO, Tiftikci A, Parlak E, vd. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. *J Clin Gastroenterol*. Ocak 2009;43(1):51-7.
38. Peters LA, Perrigoue J, Mortha A, Iuga A, Song WM, Neiman EM, vd. A functional genomics predictive network model identifies regulators of inflammatory bowel disease. *Nat Genet*. Ekim 2017;49(10):1437-49.
39. Mirkov MU, Verstockt B, Cleynen I. Genetics of inflammatory bowel disease: beyond NOD2. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. Mart 2017;2(3):224-34.
40. Cohen LJ, Cho JH, Gevers D, Chu H. Genetic Factors and the Intestinal Microbiome Guide Development of Microbe-Based Therapies for Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. Haziran 2019;156(8):2174-89.
41. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 15 Haziran 2011;474(7351):307-17.
42. Mehta M, Ahmed S, Dryden G. Immunopathophysiology of inflammatory bowel disease: how

- genetics link barrier dysfunction and innate immunity to inflammation. *Innate Immun.* Ağustos 2017;23(6):497-505.
43. Bamias G, Nyce MR, De La Rue SA, Cominelli F, American College of Physicians, American Physiological Society. New concepts in the pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med.* 20 Aralık 2005;143(12):895-904.
  44. Kucharzik T, Maaser C, Lügering A, Kagnoff M, Mayer L, Targan S, vd. Recent understanding of IBD pathogenesis: implications for future therapies. *Inflamm Bowel Dis.* Kasım 2006;12(11):1068-83.
  45. Yamamoto S, Ma X. Role of Nod2 in the development of Crohn's disease. *Microbes Infect.* Ekim 2009;11(12):912-8.
  46. Strober W, Watanabe T. NOD2, an intracellular innate immune sensor involved in host defense and Crohn's disease. *Mucosal Immunol.* Eylül 2011;4(5):484-95.
  47. Strober W, Kitani A, Fuss I, Asano N, Watanabe T. The molecular basis of NOD2 susceptibility mutations in Crohn's disease. *Mucosal Immunol.* Kasım 2008;1 Suppl 1(0 1):S5-9.
  48. Kaser A, Blumberg RS. Autophagy, microbial sensing, endoplasmic reticulum stress, and epithelial function in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* Mayıs 2011;140(6):1738-47.
  49. Magalhaes JG, Sorbara MT, Girardin SE, Philpott DJ. What is new with Nods? *Curr Opin Immunol.* Şubat 2011;23(1):29-34.
  50. Kabat AM, Harrison OJ, Riffelmacher T, Moghaddam AE, Pearson CF, Laing A, vd. The autophagy gene Atg16l1 differentially regulates Treg and TH2 cells to control intestinal inflammation. *eLife.* 24 Şubat 2016;5:e12444.
  51. Ahern PP, Schiering C, Buonocore S, McGeachy MJ, Cua DJ, Maloy KJ, vd. Interleukin-23 drives intestinal inflammation through direct activity on T cells. *Immunity.* 27 Ağustos 2010;33(2):279-88.
  52. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, vd. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science.* 01 Aralık 2006;314(5804):1461-3.
  53. Sun R, Hedl M, Abraham C. IL23 induces IL23R recycling and amplifies innate receptor-induced signalling and cytokines in human macrophages, and the IBD-protective IL23R R381Q variant modulates these outcomes. *Gut.* Şubat 2020;69(2):264-73.
  54. Nishida A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol.* Şubat 2018;11(1):1-10.
  55. Saleh M, Elson CO. Experimental inflammatory bowel disease: insights into the host-microbiota

- dialog. *Immunity*. 25 Mart 2011;34(3):293-302.
56. Nell S, Suerbaum S, Josenhans C. The impact of the microbiota on the pathogenesis of IBD: lessons from mouse infection models. *Nat Rev Microbiol*. Ağustos 2010;8(8):564-77.
  57. Zuo T, Kamm MA, Colombel JF, Ng SC. Urbanization and the gut microbiota in health and inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. Temmuz 2018;15(7):440-52.
  58. Atarashi K, Tanoue T, Shima T, Imaoka A, Kuwahara T, Momose Y, vd. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science*. 21 Ocak 2011;331(6015):337-41.
  59. Richard ML, Sokol H. The gut mycobiota: insights into analysis, environmental interactions and role in gastrointestinal diseases. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. Haziran 2019;16(6):331-45.
  60. Ni J, Wu GD, Albenberg L, Tomov VT. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. Ekim 2017;14(10):573-84.
  61. Melgar S, Shanahan F. Inflammatory bowel disease—from mechanisms to treatment strategies. *Autoimmunity*. Kasım 2010;43(7):463-77.
  62. Ardizzone S, Bianchi Porro G. Biologic therapy for inflammatory bowel disease. *Drugs*. 2005;65(16):2253-86.
  63. Lakatos PL. Environmental factors affecting inflammatory bowel disease: have we made progress? *Dig Dis Basel Switz*. 2009;27(3):215-25.
  64. Hibi T, Ogata H. Novel pathophysiological concepts of inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. Ocak 2006;41(1):10-6.
  65. Dolan KT, Chang EB. Diet, gut microbes, and the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Mol Nutr Food Res*. Ocak 2017;61(1).
  66. Tsujikawa T, Ohta N, Nakamura T, Yasuoka T, Satoh J, Fukunaga T, vd. Medium-chain triglyceride-rich enteral nutrition is more effective than low-fat enteral nutrition in rat colitis, but is equal in enteritis. *J Gastroenterol*. Ekim 2001;36(10):673-80.
  67. Monick MM, Powers LS, Walters K, Lovan N, Zhang M, Gerke A, vd. Identification of an autophagy defect in smokers' alveolar macrophages. *J Immunol Baltim Md 1950*. 01 Kasım 2010;185(9):5425-35.
  68. Ho SM, Lewis JD, Mayer EA, Plevy SE, Chuang E, Rappaport SM, vd. Challenges in IBD Research: Environmental Triggers. *Inflamm Bowel Dis*. 16 Mayıs 2019;25(Suppl 2):S13-23.
  69. Engel MA, Neurath MF. New pathophysiological insights and modern treatment of IBD. *J Gastroenterol*. Haziran 2010;45(6):571-83.
  70. Korzenik JR, Podolsky DK. Evolving knowledge and therapy of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Drug Discov*. Mart 2006;5(3):197-209.

71. Choy MC, Visvanathan K, De Cruz P. An Overview of the Innate and Adaptive Immune System in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. Ocak 2017;23(1):2-13.
72. Ince MN, Elliott DE. Immunologic and molecular mechanisms in inflammatory bowel disease. *Surg Clin North Am*. Haziran 2007;87(3):681-96.
73. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 19 Kasım 2009;361(21):2066-78.
74. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 19 Nisan 2006;(2):CD000543.
75. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 19 Nisan 2006;(2):CD000544.
76. James SL, Irving PM, Gearry RB, Gibson PR. Management of distal ulcerative colitis: frequently asked questions analysis. *Intern Med J*. Şubat 2008;38(2):114-9.
77. Ford AC, Kane SV, Khan KJ, Achkar JP, Talley NJ, Marshall JK, vd. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. Nisan 2011;106(4):617-29.
78. Ford AC, Khan KJ, Talley NJ, Moayyedi P. 5-aminosalicylates prevent relapse of Crohn's disease after surgically induced remission: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. Mart 2011;106(3):413-20.
79. Gr L, Mt A, R C, W T. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* [Internet]. Mart 2006 [a.yer 08 Ocak 2024];130(3). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16530532/>
80. Lakatos PL, Golovics PA, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Horvath A, vd. Has there been a change in the natural history of Crohn's disease? Surgical rates and medical management in a population-based inception cohort from Western Hungary between 1977-2009. *Am J Gastroenterol*. Nisan 2012;107(4):579-88.
81. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, vd. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med*. 02 Şubat 1995;332(5):292-7.
82. Herfarth HH, Osterman MT, Isaacs KL, Lewis JD, Sands BE. Efficacy of methotrexate in ulcerative colitis: failure or promise. *Inflamm Bowel Dis*. Ağustos 2010;16(8):1421-30.
83. Wright EK, Ding NS, Niewiadomski O. Management of inflammatory bowel disease. *Med J Aust*. 2018;209(7):318-23.
84. Ariyaratnam J, Subramanian V. Association between thiopurine use and nonmelanoma skin

- cancers in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. Şubat 2014;109(2):163-9.
85. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, vd. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 23 Şubat 2008;371(9613):660-7.
86. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, vd. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 15 Nisan 2010;362(15):1383-95.
87. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, vd. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. Şubat 2014;146(2):392-400.e3.
88. A C, A W, J D, R C, M H, G RS. Outcomes of salvage therapy for steroid-refractory acute severe ulcerative colitis: ciclosporin vs. infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. Ağustos 2013 [a.yer 08 Ocak 2024];38(3). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23786158/>
89. Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. Mayıs 2011;33(9):987-95.
90. Dave M, Purohit T, Razonable R, Loftus EV. Opportunistic infections due to inflammatory bowel disease therapy. *Inflamm Bowel Dis*. Ocak 2014;20(1):196-212.
91. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, vd. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 22 Ağustos 2013;369(8):699-710.
92. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, vd. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 22 Ağustos 2013;369(8):711-21.
93. Ma C, Fedorak RN, Kaplan GG, Dieleman LA, Devlin SM, Stern N, vd. Long-term Maintenance of Clinical, Endoscopic, and Radiographic Response to Ustekinumab in Moderate-to-Severe Crohn's Disease: Real-world Experience from a Multicenter Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis*. Mayıs 2017;23(5):833-9.
94. Crockett SL, Robson NKB. Taxonomy and Chemotaxonomy of the Genus *Hypericum*. *Med Aromat Plant Sci Biotechnol*. Ocak 2011;5(Special Issue 1):1-13.
95. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. St John's wort (*Hypericum perforatum* L.): a review of its chemistry, pharmacology and clinical properties. *J Pharm Pharmacol*. 01 Mayıs 2001;53(5):583-600.
96. Nahrstedt A, Butterweck V. Biologically active and other chemical constituents of the herb of *Hypericum perforatum* L. *Pharmacopsychiatry*. Eylül 1997;30 Suppl 2:129-34.



97. Newall CA, Anderson LA, Phillipson JD. Herbal medicines. A guide for health-care professionals. Herb Med Guide Health-Care Prof [Internet]. 1996 [a.yer 09 Ocak 2024]; Erişim adresi: <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19960305478>
98. Wichtl M. Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals: A Handbook for Practice on a Scientific Basis. CRC Press; 2004. 762 s.
99. Wölfl U, Seelinger G, Schempp CM. Topical Application of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*). *Planta Med.* Şubat 2014;80(2/3):109-20.
100. German Pharmacopoeia, EB6 (Deutsches Arzneibuch. Suppl., 6th edition). Bonn: Phytopharmaceutical Corporation; 1941. 409 s.
101. Anzolin AP, da Silveira-Kaross NL, Bertol CD. Ozonated oil in wound healing: what has already been proven? *Med Gas Res.* 13 Mart 2020;10(1):54-9.
102. Zanardi I, Travagli V, Gabbrielli A, Chiasserini L, Bocci V. Physico-chemical characterization of sesame oil derivatives. *Lipids.* Eylül 2008;43(9):877-86.
103. Yamada T, Deitch E, Specian RD, Perry MA, Sartor RB, Grisham MB. Mechanisms of acute and chronic intestinal inflammation induced by indomethacin. *Inflammation.* Aralık 1993;17(6):641-62.
104. Fedorak RN, Empey LR, MacArthur C, Jewell LD. Misoprostol provides a colonic mucosal protective effect during acetic acid-induced colitis in rats. *Gastroenterology.* Mart 1990;98(3):615-25.
105. Fabia R, Willén R, Ar'Rajab A, Andersson R, Ahrén B, Bengmark S. Acetic acid-induced colitis in the rat: a reproducible experimental model for acute ulcerative colitis. *Eur Surg Res Eur Chir Forsch Rech Chir Eur.* 1992;24(4):211-25.
106. Al-Rejaie SS, Abuhashish HM, Al-Enazi MM, Al-Assaf AH, Parmar MY, Ahmed MM. Protective effect of naringenin on acetic acid-induced ulcerative colitis in rats. *World J Gastroenterol.* 14 Eylül 2013;19(34):5633-44.
107. Low D, Nguyen DD, Mizoguchi E. Animal models of ulcerative colitis and their application in drug research. *Drug Des Devel Ther.* 2013;7:1341-57.
108. The effect of sodium valproate on acetic acid-induced colitis in rats - PubMed [Internet]. [a.yer 04 Nisan 2024]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28040845/>
109. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 07 Ocak 2014;20(1):91-9.
110. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, vd. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology.* Ocak 2012;142(1):46-54.e42; quiz e30.

111. Rogler G. Gastrointestinal and liver adverse effects of drugs used for treating IBD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* Nisan 2010;24(2):157-65.
112. Kizil S, Inan M, Kirici S. Determination of The Best Herbage Yield and Hypericin Content of St. John's Wort (*Hypericum perforatum* L.) under Semi Arid Climatic Conditions. *Turk J Field Crops.* 01 Ocak 2013;18(1):95-100.
113. Osafo N, Obiri DD, Danquah KO, Essel LB, Antwi AO. Potential effects of xylopic acid on acetic acid-induced ulcerative colitis in rats. *Turk J Gastroenterol Off J Turk Soc Gastroenterol.* Ağustos 2019;30(8):732-44.
114. Tanideh N, Sadeghi F, Amanat S, Firoozi D, Noorafshan A, Iraj A, vd. Protection by pure and genistein fortified extra virgin olive oil, canola oil, and rice bran oil against acetic acid-induced ulcerative colitis in rats. *Food Funct.* 29 Ocak 2020;11(1):860-70.
115. Dost T, Ozkayran H, Gokalp F, Yenisey C, Birincioglu M. The effect of *Hypericum perforatum* (St. John's Wort) on experimental colitis in rat. *Dig Dis Sci.* Haziran 2009;54(6):1214-21.
116. Pai SA, Gagangras SA, Kulkarni SS, Majumdar AS. Potential of ozonated sesame oil to augment wound healing in rats. *Indian J Pharm Sci.* Ocak 2014;76(1):87-92.
117. Canpolat İ, Eröksüz Y, Rızaoğlu T. Effects on the Wound Healing Process Using Ozonated Oils (Sesame, *Nigella sativa*, *Hypericum perforatum*) in Rats. *Turk J Vet Res.* 22 Mart 2021;5(1):25-33.

## 8. ÖZGEÇMİŞ

### I- Bireysel Bilgiler

Adı Soyadı : Emre Mevlüt Onat  
Doğum yeri ve tarihi :  
Uyruğu :  
Medeni durumu :  
İletişim Adresi :  
Telefon :  
Mail :  
Yabancı dili : İngilizce

### II- Eğitim

SBÜ Ankara Şehir Hastanesi SUAM Genel Cerrahi Kliniği Asistan Doktor: 2019-  
Ankara Numune SUAM, Genel Cerrahi Kliniği Asistan Doktor: 2018-2019  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 2009-2017  
Ankara Gazi Anadolu Lisesi: 2004-2008  
Ankara Ulubatlı İlköğretim Okulu: 1996-2004

### III- Ünvanları

Asistan Doktor: 2018-

### IV- Mesleki Deneyim

Ankara Numune SUAM, Genel Cerrahi Kliniği Asistan Doktor: 2018-2019  
SBÜ Ankara Şehir Hastanesi SUAM Genel Cerrahi Kliniği Asistan Doktor: 2019-

### V- Bilimsel İlgi Alanları

Yayınları:

Bildirileri:

## **VI- Diğer Bilgiler**

Eğitim haricinde aldığı kurslar ve katıldığı seminerler

1. Türk Cerrahi Derneği Temel Cerrahi Eğitim Kursu
2. Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası Eğitimi
3. 8. Uluslararası Hippokrat Kongresi – 2022
4. TKRCD 6. Kolorektal Cerrahi Kadavra Anatomi Kursu
5. 22.Ulusal Cerrahi Kongresi Antalya-2022
6. KEPAN 2023 Kongresi Antalya-2023



## 9. EKLER

### EK-1: ETİK KURUL ONAYI



T.C.S.B.  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi  
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
“Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Karar Defteri”

Toplantı No: 0078

29.11.2023

**PROJENİN ADI (Varsa Kodu):** Asetik Asit ile indüklenmiş deneysel ülseratif kolit (rektit) modelinde sarı kantaronlu (hypericum perforatum) ozon yağının tedavideki etkinliğinin mesalazim tedavisine üstünlüğünü veya pozitif feed-back'nin araştırılması

**SORUMLU ARAŞTIRMACI :** Doç.Dr.Volkan ÖTER, Tıpta Uzmanlık Tezi  
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği  
(Ast.Dr.Emre Mevlüt Onat, Doç.Dr.Volkan Öter, Dr.Duriye Özer)

**ARAŞTIRMAYI DESTEKLEYEN KURULUŞ(LAR):** .....

#### KARAR:

750.Çalışmanın Protokol, usul, yaklaşım ve yöntem yönünden “ETİK” değerlendirmesinde “UYGUN” “OLDUĞUNA”/“OLMADIĞINA” “OYBİRLİĞİ” / “OYÇOKLUĞU” ile karar verilmiş ve araştırma için belirlenen tüm hayvan, uygulama, tetkik ve girişimlerin bedellerinin araştırma grubunca karşılanması kaydı ile çalışmanın yapılmasına ve Hastanemiz arşiv bilgi ve belgelerinin ve Hayvan Deneyleri Laboratuvarı'nın kullanılmasına “İZİN” “VERİLMİŞTİR” / “VERİLMEMİŞTİR”.

Prof.Dr.Uğur KOÇER

Prof.Dr.Gökhan KOCA  
(Raportör)

Doç.Dr. Aylin AKBULUT

Veteriner Hek. Cengiz YALÇIN  
(Raportör ve Kurul Sekreteri)

Ahmet Zeki GÜLER  
(Sivil Toplum Örgütü Üyesi)

Gülcan BAŞEĞMEZ  
(Sivil Üye)

## EK-2: TEZ ONAYI

Evrak Tarih ve Sayısı: 25.04.2023-237459



T.C.  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : E-86241737-100--237459  
Konu : GTF Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu Kararları

25.04.2023

### DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu 19.04.2023 tarihinde saat 14:00'da Gülhane Tıp Fakültesi Dekan Yardımcısı Doç.Dr.Özhan ÖZDEMİR başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online katılımı ile toplanmıştır. Toplantıda, Dekanlığımızla afiliye olan SUAM'larda görevli 65 (altmış beş) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili Ek'teki kararların alınmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK  
Dekan

Ek:Kurul Kararı

#### Dağıtım:

Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Başkanlığına  
Halk Sağlığı Anabilim Dalı Başkanlığına  
Spor Hekimliği Anabilim Dalı Başkanlığına  
Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığına  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına  
Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı Başkanlığına  
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına  
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Başkanlığına  
Ankara Atatürk Sanatoryum Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne  
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne  
Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne  
Ankara Gülhane Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne  
Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne  
Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne  
Gaziler Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanlığına  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanlığına

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : \*BS95JV8B8B\* Pin Kodu : 57552

Adres: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618

Etilik/Keçiören/ANKARA  
Telefon: 0 312 304 61 73 Faks: 0 312 304 61 90  
Web: http://sbu.edu.tr

Kep Adresi: sbu@hs01.kep.tr

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys>

Bilgi için: Levent YILDIRIM  
Unvanı: Uzman



|     |                             |                                                |                                                                                                                                                                                                                               |               |
|-----|-----------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| 32. | Dr.Verda ACAR               | GTF Spor Hek AD.Bşk.lığı                       | Kronik Lateral Ayak bileği yaralanmalarının tedavisinde egzersiz ile farklı konsantrasyonlardaki dekstroz proloterapinin etkinlik karşılaştırması                                                                             | Kabul Edildi. |
| 33. | Dr. Nilüfer TEKÇİFTÇİ       | Ankara SUAM Şehir                              | Total Tiroidektomi cerrahisi yapılacak hastalarda lazer akupunktur ve bilateral yüzeysel servikal bloğun postoperatif analjezi üzerine etkisi                                                                                 | Kabul Edildi. |
| 34. | Dr. Esra Betül Merve YALÇIN | Ankara SUAM Şehir                              | Koah ve Astımlı hastalarda inhaler ve nebul formunaki B2 agonistlerin yan etkilerinin karşılaştırılması                                                                                                                       | Kabul Edildi. |
| 35. | Dr. Bayram Barış BÜYÜK      | Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM | Oral kavite kanserlerinde metabolik tümör volümü ve total glikolitik aktivitenin prognoz üzerine etkileri                                                                                                                     | Kabul Edildi. |
| 36. | Dr. Zeynep EKİNCİ           | Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM | 9-12 ay arası sağlıklı çocuklarda profilaktik demir desteği kullanımının demir eksikliği anemisi gelişimine ve Denver II gelişimsel tarama testine etkisinin araştırılması                                                    | Kabul Edildi. |
| 37. | Dr. Binnur DADAK            | Ankara SUAM Şehir                              | Meme koruyucu cerrahi sonrası sağ meme radyoterapisi uygulanan meme kanseri tanılı hastalarda karaciğer doz-hacim verilerinin hesaplanması ve karaciğer fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi                               | Kabul Edildi. |
| 38. | Dr. Göksu AYBEN             | Ankara SUAM Şehir                              | Mikrosefali tanısı alan çocukların retrospektif değerlendirilmesi                                                                                                                                                             | Kabul Edildi. |
| 39. | Dr. Emre Mevlüt ONAT        | Ankara SUAM Şehir                              | Asetik asitle indüklenmiş deneysel ülsürafit kolit (rektit) modelinde sarı kantaronlu (hypericum perforatum) ve ozon yağının tedavideki etkinliğinin mesalazim tedavisine üstünlüğünü veya pasitif feed-back'in araştırılması | Kabul Edildi. |
| 40. | Dr.Furkan GÜMÜŞ             | Ankara SUAM Sağlık                             | Ankara ilindeki aile hekimliği asistanlarının baş ağrısı hakkındaki bilgi tutum ve davranışlarının değerlendirilmesi                                                                                                          | Kabul Edildi. |
| 41. | Dr Gökçe GÖKKAYA            | Ankara Atatürk Sanatoryum SUAM                 | Sistemik inflamasyon indeks değerinin abortus imminens prognozunu öngörmedeki rolü                                                                                                                                            | Kabul Edildi. |
| 42. | Dr.Gözde Yasemin KURT       | Ankara Atatürk Sanatoryum SUAM                 | Sistemik inflamatuvar yanıt indeksinin (SIRI) postmenopozal osteoporozu öngörmedeki rolü                                                                                                                                      | Kabul Edildi. |
| 43. | Dr. İbrahim Emre KILIÇ      | Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM | Oral kavite kanserlerinde CSE1Leksperasyonunun servikal lenf nodu metastazi ve prognozunda rolü                                                                                                                               | Kabul Edildi. |
| 44. | Dr. Ömer AYDOS              | Ankara SUAM Şehir                              | Üçüncü basamak bir hastanede gelişen staphylococcus aureus bakteremilerinin epidemiyolojisi, klinik seyri ve yönetiminin retrospektif olarak değerlendirilmesi                                                                | Kabul Edildi. |
| 45. | Dr. Hanifi Furkan YILDIZ    | Ankara SUAM Şehir                              | Kolelitiazis tanısı alarak operasyon planı yapılan hastalarda, NAFLD varlığında kolelitiazis komplikasyonlarının ve şiddetinin araştırılması                                                                                  | Kabul Edildi. |
| 46. | Dr. Serhat SOLMAZ           | Ankara SUAM Şehir                              | Günubirlik Anorektal Cerrahide İki Farklı Spinal Anestezi Tekniğinin Periooperatif Özelliklerinin Değerlendirilmesi                                                                                                           | Kabul Edildi. |
| 47. | Dr. Tuğba ÇINAR             | Ankara SUAM Şehir                              | Hematolojik Malignitesi Olan Nötropenik Hastalarda Kan Dolaşımı Enfeksiyonları                                                                                                                                                | Kabul Edildi. |
| 48. | Dr.Elif EŞCAN               | Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM | Hematolojik malignitelli ve hemateopatik kök hücre nakli yapılan hastalarda CMV reaktivasyonu ve risk faktörleri                                                                                                              | Kabul Edildi. |
| 49. | Dr. Mustafa DOĞRU           | Ankara SUAM Şehir                              | Akut kolanjitli hastalarda USG ile ölçülen karaciğer stiffness değerinin klinik ve prognoz ile ilişkisinin incelenmesi                                                                                                        | Kabul Edildi. |