ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

# SIÇANLARDA DİYET KOLAJEN PEPTİTLER VE SACCHAROMYCES BOULARDİİ TAKVİYELERİNİN DENEYSEL KOLİT ÜZERİNDEKI ETKİLERİ

ÖYKÜ ALTINOK

DOKTORA TEZİ

BESLENME VE DİYETETİK ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Murat Baş

İSTANBUL-2023

ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

# SIÇANLARDA DİYET KOLAJEN PEPTİTLER VE SACCHAROMYCES BOULARDİİ TAKVİYELERİNİN DENEYSEL KOLİT ÜZERİNDEKI ETKİLERİ

ÖYKÜ ALTINOK

DOKTORA TEZİ

BESLENME VE DİYETETİK ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Murat Baş

İSTANBUL-2023

## BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

17/07/2023

Öykü Altınok

# ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Doktora eğitimimin başından sonuna kadar bana inanan, en zor anlarımda ışığıyla yolumu aydınlatan, bilgi ve tecrübeleriyle öğrencisi olmaktan onur duyduğum, kendisine layık olmak için ömrüm boyunca çok çalışacağım, yürümekte olduğum akademik yolda örnek aldığım kıymetli danışmanım Prof. Dr. Murat BAŞ'a,

Tez çalışmasının planlanmasında tecrübelerini paylaşan, araştırma verilerinin biyokimyasal analizlerinde desteklerini sunan, kapısını her çaldığımda güler yüzle karşılayan Doç. Dr. Meltem KOLGAZİ'ye,

Tez çalışmasının histolojik analizlerinin gerçekleştirilmesine desteklerinden dolayı Prof. Dr. Ünal USLU'ya, Dr. Öğr. Üyesi Elif GELENLİ DOLANBAY'a ve Arş. Gör. Dr. Tugay MERT'e,

Deneyim süresince en zor anlarda elimden tutan, tez dönemimde hem sevinçlerimi hem de zorluklarımı paylaşan dostum ve çalışma arkadaşım Uzm. Dyt. Handan IŞIKLAR ARICA'ya,

Tez sürecimde anlayışlılığı ve hoşgörüsü ile yükümü hafifleten, aynı kurum bünyesinde çalışmaktan kıvanç duyduğum, bölüm başkanım Dr. Öğr. Üyesi Hayrettin MUTLU'ya,

Çalışmalarım boyunca sevgisi, şefkati ve desteğiyle her daim yanımda olan anneme, babama, tüm aileme, dostlarıma,

En içten duygularımla sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından 2022/01-08 numaralı proje ile desteklenmiştir.

# İÇİNDEKİLER

**BEYAN** ..... iii

**ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR** ..... iv

**İÇİNDEKİLER** ..... v

**KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ** ..... viii

**ŞEKİLLER LİSTESİ** ..... x

**RESİMLER LİSTESİ** ..... xi

**TABLOLAR LİSTESİ** ..... xii

**ÖZET** ..... 1

**ABSTRACT** ..... 2

**1 GİRİŞ VE AMAÇ** ..... 3

**2 GENEL BİLGİLER** ..... 6

**2.1 Ülseratif Kolit** ..... 6
**2.1.1 Ülseratif kolitin epidemiyolojisi** ..... 6
**2.1.2 Ülseratif kolitin etyopatogenezi** ..... 7
**2.1.2.1 Genetik faktörler** ..... 7
**2.1.2.2 İntestinal faktörler** ..... 8
**2.1.2.3 İmmün faktörler** ..... 10
**2.1.2.4 Çevresel faktörler** ..... 11
**2.1.2.4.1 Diyet faktörleri** ..... 13
**2.1.3 Ülseratif kolitin tanısı** ..... 15
**2.1.3.1 Semptomlar** ..... 15
**2.1.3.2 Endoskopik inceleme** ..... 17
**2.1.3.3 Biyopsi incelemesi** ..... 17
**2.1.3.4 Radyolojik görüntüleme** ..... 17
**2.1.3.5 Laboratuvar testleri** ..... 18
**2.1.3.6 Hastalık derecesinin ve yaygınlığının belirlenmesi** ..... 19
**2.1.4 Ülseratif kolitte rutin değerlendirmeler** ..... 22
**2.1.4.1 Kolon sağlığının değerlendirilmesi** ..... 22
**2.1.4.2 Cilt sağlığının değerlendirilmesi** ..... 23
**2.1.4.3 Kemik sağlığının değerlendirilmesi** ..... 23
**2.1.4.4 Anemi değerlendirmesi** ..... 24
**2.1.4.5 Beslenme durumunun değerlendirilmesi** ..... 25
**2.1.5 Ülseratif kolitin tıbbi tedavisi** ..... 25
**2.1.6 Ülseratif kolitin cerrahi tedavisi** ..... 29
**2.1.7 Ülseratif kolitin tıbbi beslenme tedavisi** ..... 30

**2.1.7.1 Enerji ve besin öğesi gereksinimleri ..... 31**
**2.1.7.1.1 Karbonhidrat ve lif ..... 31**
**2.1.7.1.2 Protein ..... 32**
**2.1.7.1.3 Yağ ..... 32**
**2.1.7.1.4 Sıvı alımı ..... 32**
**2.1.7.2 Besin gruplarına göre öneriler ..... 33**
**2.1.7.2.1 Ekmek ve tahıllar ..... 33**
**2.1.7.2.2 Sebze ve meyveler ..... 33**
**2.1.7.2.3 Süt ve süt ürünleri ..... 34**
**2.1.7.2.4 Kurubaklagiller ..... 34**
**2.1.7.2.5 Et, tavuk, balık ve yumurta ..... 35**
**2.1.7.2.6 Yağlı tohumlar ..... 35**
**2.1.7.3 Diyet takviyeleri ..... 36**
**2.1.7.3.1 D vitamini takviyesi ..... 36**
**2.1.7.3.2 Omega-3 yağ asidi takviyesi ..... 36**
**2.1.7.3.3 Kurkumin takviyesi ..... 37**
**2.1.7.3.4 Probiyotik takviyesi ..... 37**
**2.1.7.3.5 Amino asit takviyesi ..... 38**
**2.1.7.4 Eliminasyon diyetleri ..... 39**
**2.1.7.4.1 Spesifik karbonhidrat diyeti ..... 40**
**2.1.7.4.2 Düşük FODMAP diyeti ..... 41**
**2.1.7.4.3 Ülseratif kolit dışlama diyeti ..... 42**
**2.1.7.4.4 Glutensiz diyet ..... 42**
**2.1.7.5 Enteral ve parenteral beslenme ..... 43**
**2.2 Kolajen Peptitler ..... 43**
**2.3 Saccharomyces Boulardii CNCM I-745 ..... 47**
**2.4 Deneysel Ülseratif Kolit Modelleri ..... 49**
**2.4.1 Asetik asit ile oluşturulan ülseratif kolit modeli ..... 50**

**3 GEREÇ VE YÖNTEM ..... 51**

**3.1 Deney Hayvanları ..... 51**
**3.2 Deney Gruplarının Oluşturulması ..... 51**
**3.3 Deney Protokoli ..... 52**
**3.4 Deneysel Kolit Modelinin Oluşturulması ..... 52**
**3.5 Deneyin Sonlandırılması ..... 52**
**3.6 Hastalık Aktivite İndeksi ..... 53**
**3.7 Kolon Kütle İndeksi ..... 54**
**3.8 Kolon Ağırlığının Uzunluğa Oranı ..... 54**
**3.9 Kolon Hasarının Makroskobik İncelemesi ..... 54**
**3.10 Kolon Hasarının Histolojik İncelemesi ..... 55**
**3.11 Kolon İHK ZO-1 Analizi ..... 56**
**3.12 Kolon Dokusunda Biyokimyasal Analizler ..... 57**
**3.12.1 Kolon MPO düzeyi analizi ..... 57**
**3.12.2 Kolon MDA düzeyi analizi ..... 58**
**3.13 İstatistiksel Analiz ..... 59**

**4 BULGULAR ..... 60**

**4.1 Vücut Ağırlığı Değişimi ..... 60**
**4.2 Dışkı Kıvamı Skorlaması ..... 61**
**4.3 Dışkıda Kan Skorlaması ..... 62**
**4.4 Hastalık Aktivite İndeksi ..... 64**
**4.5 Kolon Kütle İndeksi ..... 66**
**4.6 Kolon Ağırlığının Uzunluğuna Oranı ..... 67**
**4.7 Kolon Hasarının Makroskobik İncelemesi ..... 69**
**4.8 Kolon Hasarının Histolojik İncelemesi ..... 70**
**4.9 Kolon İHK ZO-1 Analizi ..... 72**
**4.10 Kolon MPO Düzeyi Analizi ..... 73**
**4.11 Kolon MDA Düzeyi Analizi ..... 74**

**5 TARTIŞMA ..... 76**

**6 SONUÇ ..... 87**

**7 KAYNAKLAR ..... 89**

**8 EKLER ..... 127**

**EK 1 Etik Kurul Onayı ..... 127**

**9 ÖZGEÇMİŞ ..... 128**

# KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

| | |
|---|---|
| **25(OH)D** | 25-hidroksivitamin D |
| **5-ASA** | 5-aminosalisilatlar |
| **C. albicans** | Candida albicans |
| **C. difficile** | Clostridium difficile |
| **CH** | Crohn hastalığı |
| **DSS** | Dekstran sodyum sülfat |
| **DTNB** | 5,5'- ditiyobis-2-nitrobenzoik asit |
| **EDTA** | Etilendiamin tetraasetik asit |
| **ESPEN** | Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği |
| **GİS** | Gastrointestinal sistem |
| **GSH** | Glutatyon |
| **HAİ** | Hastalık Aktivite İndeksi |
| **HETAB** | Hekzadesil trimetil amonyum bromür |
| **HLA** | İnsan lökosit antijeni |
| **IL** | İnterlökin |
| **IPAA** | İleal kese-anal anastomoz |
| **İBH** | İnflamatuar bağırsak hastalığı |
| **İBS** | İrritabl bağırsak sendromu |
| **İHK** | İmmunohistokimyasal |
| **İPAA** | İleal poş-anal anastomoz |
| **İV** | İntravenöz |
| **JAK** | Janus kinaz |
| **KH2PO4** | Potasyum fosfat monobazik |
| **KOB** | Koloni oluşturan birimler |
| **KZYA** | Kısa zincirli yağ asidi |
| **MDA** | Malondialdehit |
| **MNHİ** | Mononükleer hücre infiltrasyonu |
| **MPO** | Miyeloperoksidaz |
| **MUC** | Müsin |
| **Na2HPO4** | Disodyum fosfat |

| | |
|---|---|
| **S. boulardii** | Saccharomyces boulardii |
| **SF** | Serum fizyolojik |
| **SKD** | Spesifik karbonhidrat diyeti |
| **TBA** | Tiyobarbitürik asit |
| **TBS** | Tris Buffer Salin |
| **TCA** | Triklor asetik asit |
| **TNBS** | Trinitrobenzen sülfonik asit |
| **TNF** | Tümör nekroz faktör |
| **TPMT** | Tiopurin metiltransferaz |
| **ÜK** | Ülseratif kolit |
| **ÜKDD** | Ülseratif kolit dışlama diyeti |
| **VKİ** | Vücut kütle indeksi |
| **ZO** | Zonula okludin |

# ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Deney çalışma planı ..... 53

Şekil 2. Deney gruplarının ağırlık değişimlerinin grafiği ..... 60

Şekil 3. Deney gruplarının dışkı kıvamı skorlarının yedi günlük değişim grafiği ..... 61

Şekil 4. Deney gruplarının dışkıda kan skorlarının yedi günlük değişim grafiği ..... 63

Şekil 5. Deney gruplarının HAİ skorlarının yedi günlük değişim grafiği ..... 65

Şekil 6. Deney gruplarının kolon kütle indeksi grafiği ..... 66

Şekil 7. Deney gruplarının kolon ağırlığının uzunluğuna oranının grafiği ..... 68

Şekil 8. Deney gruplarının kolon makroskopik skorlarının grafiği ..... 69

Şekil 9. Deney gruplarının kolon histolojik skorlarının grafiği..... 71

Şekil 10. Deney gruplarının kolon İHK ZO-1 skorlarının grafiği ..... 72

Şekil 11. Deney gruplarının kolon MPO düzeylerinin grafiği ..... 73

Şekil 12. Deney gruplarının kolon MDA düzeylerinin grafiği ..... 75

# RESİMLER LİSTESİ

Resim 1. Sıçanların günlük dışkıda kan skorlaması ..... 63

# TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Truelove ve Witts kriterleri ..... 20

Tablo 2. ÜKHAİ sistemi ..... 21

Tablo 3. Mayo Klinik Skoru puanlaması ..... 21

Tablo 4. Montreal sınıflandırması..... 22

Tablo 5. HAİ skorlama kriterleri ..... 54

Tablo 6. Kolon lezyonlarının makroskopik skorlama kriterleri..... 55

Tablo 7. Kolon hasarının histopatolojik değerlendirme kriterleri..... 56

Tablo 8. Deney gruplarının ağırlık değişimlerinin karşılaştırılması ..... 61

Tablo 9. Deney gruplarının yedinci gündeki dışkı kıvamı skorlarının karşılaştırılması ……..…..62

Tablo 10. Deney gruplarının yedinci gündeki dışkıda kan skorlarının karşılaştırılması ……...….. 64

Tablo 11. Deney gruplarının yedinci günde HAİ skorlarının karşılaştırılması..... 66

Tablo 12. Deney gruplarının kolon kütle indekslerinin karşılaştırılması..... 67

Tablo 13. Deney gruplarının kolon ağırlığının uzunluğuna oranlarının karşılaştırılması ……..……69

Tablo 14. Deney gruplarının kolon makroskopik skorlarının karşılaştırılması ..... 70

Tablo 15. Deney gruplarının kolon histolojik skorlarının karşılaştırılması ..... 71

Tablo 16. Deney gruplarının kolon İHK ZO-1 skorlarının karşılaştırılması. ..... 73

Tablo 17. Deney gruplarının kolon MPO düzeylerinin karşılaştırılması..... 74

Tablo 18. Deney gruplarının kolon MDA düzeylerinin karşılaştırılması ..... 75

# ÖZET

**Sıçanlarda Diyet Kolajen Peptitler ve Saccharomyces Boulardii Takviyelerinin Deneysel Kolit Üzerindeki Etkileri**

Ülseratif kolit (ÜK), rektumdan kolonun proksimal segmentlerine kadar inflamasyon ve ülserlere neden olan kronik bağırsak hastalığıdır. Hastalığı klinik olarak kontrol altında tutmak ve mukozal iyileşmeyi sağlamak için yan etki profili düşük tedaviler hala araştırılmaktadır. Bu çalışmanın amacı, yedi gün boyunca diyet kolajen peptitler (tip 1 ve tip 3) ve Saccharomyces boulardii (S. boulardii) CNCM I-745 takviyelerinin asetik asit ile kolit modeli oluşturulan sıçanlarda etkilerinin araştırılmasıdır. Çalışmada, sıçanlar kontrol, kolit, kolajen peptit takviyesi (kolit-KT; 0,6 g/kg/gün) ve probiyotik takviyesi (kolit-PT; 250 mg/gün) olmak üzere rastgele 4 gruba ayrıldı. Kontrol grubu hariç diğer tüm gruplarda 2 ml %4 asetik asidin intrarektal uygulamasıyla kolit modeli oluşturuldu. Günlük olarak vücut ağırlığı, dışkı kıvamı ve dışkıda kan kaydedildi. Yedi günün sonunda sıçanlar sakrifiye edildi ve kolon dokuları toplandı. Distal 8 cm kolon ağırlıkları kaydedildi. Makroskobik ve histolojik hasar incelendi. Zonula okludin (ZO)-1 immühistokimyasal (İHK) olarak değerlendirildi. Biyokimyasal analizlerle kolon malondialdehit (MDA) ve miyeloperoksidaz (MPO) düzeyleri ölçüldü. Kolit-KT ve kolit-PT gruplarında kolit grubuna kıyasla dışkı kıvamı ve HAİ skorları önemli ölçüde azaldı. Dışkıda kan, vücut ağırlığı değişimi, kolon ağırlığı ve kolon kütle indeksi hafif seviyede iyileşti. Kolon makroskobik ve mikroskobik hasar önemli ölçüde azalırken, ZO-1 yoğunluğu anlamlı seviyede arttı. Kolon MPO düzeyleri azaldı. Ancak, yalnızca kolit-PT grubunda bu değişim önemli seviyede bulundu. Takviye grupları arasında yalnızca vücut ağırlığı değişimi açısından anlamlı fark bulundu. Sıçanlarda diyet kolajen peptitler ve S. boulardii CNCM I-745 takviyelerinin, kolon inflamasyonunu hafifletme ve bariyer fonksiyonunu koruma yoluyla kolit gelişiminde olumlu etkileri gösterildi. ÜK'in adjuvan tedavisinde terapötik ajanlar olarak potansiyel rolleri olabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Ülseratif kolit, İnflamatuar bağırsak hastalığı, Asetik asit, Kolajen peptitler, Saccharomyces boulardii CNCM I-745.

# ABSTRACT

**Effects of Dietary Collagen Peptides and Saccharomyces Boulardii Supplements on Experimental Colitis in Rats**

Ulcerative colitis is a chronic bowel disease that causes inflammation and ulcers from the rectum to the proximal segments of the colon. Treatments with a low side-effect profile are still being investigated. The aim of this study was to investigate the effects of dietary collagen peptides (type 1 and type 3) and S. boulardii CNCM I-745 supplements for seven days in acetic acid-induced colitis model in rats. In the study, rats were randomly divided into 4 groups as control, colitis, collagen peptide supplement (colitis-KT; 0.6 g/kg/day), and probiotic supplement (colitis-PT; 250 mg/day). A colitis model was created by intrarectal application of 2 ml of 4% acetic acid in all groups except the control group. Body weight, stool consistency and blood in stool were recorded daily. After seven days, the rats were sacrificed and colon tissues were collected. The weight of the distal 8 cm colon tissues was recorded. Macroscopic and histological damage were examined. ZO-1 was evaluated as immunohistochemically. Colon MDA and MPO levels were measured by biochemical analysis. Stool consistency and HAI scores were significantly reduced in the colitis-KT and colitis-PT groups compared to the colitis group. Blood in stool, body weight change, colon weight to lenght ratio and colon mass index were improved slightly. While colon macroscopic and microscopic damage were significantly reduced, ZO-1 concentrations were increased significantly. Colon MPO levels were decreased. However, this change was found to be significant only in the colitis-PT group. There was a significant difference between the supplement groups only in terms of body weight change. The positive effects of dietary collagen peptides and S. boulardii CNCM I-745 supplements on the development of colitis were demonstrated in rats by attenuating colon inflammation and preserving barrier function. They may have potential roles as therapeutic agents for adjuvant therapy of UC.



**Keywords:** Ulcerative colitis, Inflammatory bowel disease, Acetic acid, Collagen peptides, Saccharomyces boulardii CNCM I-745

# 1 GİRİŞ VE AMAÇ

Ülseratif kolit, bağışıklık aracılı ve idiyopatik bir kronik bağırsak hastalığıdır. Kolonda sürekli, yaygın ve mukozal yüzeyle sınırlı inflamasyon ile karakterizedir (1). Hastalığın insidansı tüm dünyada artış göstermektedir ve küresel seviyede bir sağlık yükü haline gelmektedir (2,3). Genetik olarak duyarlı bireylerde çevresel faktörlerin etkisiyle bağırsak mikrobiyota dengesinde bozulma ile düzensiz mukozal bağışıklık yanıtı nedeniyle ortaya çıktığı kabul edilir (4,5). Diyet, ÜK başlangıcına ve seyrine etki eden önemli çevresel faktörlerden biridir (6). Bağırsak mikrobiyotasını, mukozal bariyer fonksiyonunu ve bağışıklık yanıtlarını düzenleyerek hastalığa etki eder (7–10).

Ülseratif kolit, remisyon ve alevlenme dönemlerinin tekrarlayan seyrinden oluşur. Ağırlık kaybı, dışkıda kan ve diyare belirgin semptomlardır (11,12). Karın ağrısı, bağırsak hareketi sıklığında artış, nokturnal diyare, mukus akıntısı, sıkışma ve tenesmus diğer belirtilerdir (13–15). Uyumlu semptomların varlığında ve endoskopide rektumda başlayan sürekli kolon inflamasyonunun izlenmesi ile tanı koyulur (16,17). Tedavinin planlanması ve hastalık seyrini izlemek için şiddeti ve yaygınlığı belirlenir (18). Hastalık şiddeti, klinik semptomlar, fiziksel ve endoskopik bulgular ile değerlendirilir (13). Tutulum alanına göre hastalık proktit, sol taraflı kolit veya yaygın kolit olmak üzere üç gruba ayrılır (19).

Remisyon, semptomların giderilmesi ve endoskopik iyileşmenin sağlanmasıdır. Tedavisinin birincil amacı remisyonu başlatmak ve sürdürmektir. Genellikle steroidler, 5-aminosalisilik asit (5-ASA) ve bağışıklığı baskılayıcı ilaçlar kullanılır (2). Hastalığı tamamen ortadan kaldırmayı sağlayan bir tedavi henüz bulunamamıştır. Ayrıca, kullanılan farmasötik bileşikler, istenmeyen etkilere neden olur (20). Bu nedenle, yan etki profili düşük ve daha iyi klinik sonuçlar sağlayan yeni tedaviler üzerine çalışılmaktadır (21).

Tıbbi beslenme tedavisi, hastaların beslenme durumunu optimize etmeyi, bağırsak mikrobiyotasını ve epitel bariyer fonksiyonunu iyileştirmeyi, semptomları yönetmeyi ve inflamasyonu azaltmayı amaçlamaktadır (22). ÜK yönetiminde eliminasyon

diyetlerinin yeri uzun süredir tartışılmaktadır. Semptomları tetikleyen besinlerin dışlanmasının klinik remisyon oranlarını artırabileceği rapor edilmiş olmakla birlikte, endoskopik veya histolojik iyileşme yakalanamamıştır (23). Terapötik fayda açıkça ortaya koyulmadan, belirli besin gruplarının diyetten çıkarılması hastaları beslenme yetersizlikleri için risk altına sokabilir (24). ÜK yönetiminde diyet takviyeleri birtakım yararlı etkilere sahip olabilir. Diyet omega-3, kurkumin, probiyotikler ve amino asit takviyelerinin olumlu etkileri bildirilmiştir, ancak kanıt düzeyleri rutin uygulamalar için yetersizdir (25). Tedavi kılavuzlarında yer edinmiş bütüncül bir diyet yaklaşımı henüz bulunamamıştır (26,27).

Bağırsak inflamasyonu sırasında konakçı hücrelerin ve bağırsak mikrobiyotasının metabolik ihtiyaçları değişir (28) ve metabolizmada bazı amino asitlere talep artar (29). ÜK tedavisinde bu amino asitlerin diyet takviyesi önemli bir strateji olabilir. Diyet amino asitleri takviyelerinin bağırsak inflamasyonun önlenmesinde ve tedavisinde olumlu rolleri geçmişte gösterilmiştir (30). Kolit kemirgenlerde glutamin takviyesi (31–41) ve arginin takviyesi (37,42–46) kolon hasarını, inflamasyonu ve mukozal geçirgenliği azaltmıştır. Glisin takviyesi kolon ülserasyonlarını ve proinflamatuar sitokinlerin ifadelerini azaltmıştır (47). Prolin, kolit domuz yavrularında inflamasyonu baskılamıştır (48). Kolajen, memelilerde en bol bulunan yapısal proteindir (49,50). Kolajen peptitler, kolajenin enzimatik hidrolizi ile elde edilen düşük molekül ağırlıklı peptit grubudur (51). Yüksek biyoyararlılığı ile kolajenden daha üstündür (52–55). Diğer proteinlere kıyasla glisin, glutamin, prolin ve arginin amino asitlerini yüksek miktarda içerir (56). Kolajen peptitlerin oksidatif stres ve inflamasyonla ilişkili durumlarda terapötik etki gösterdiği bulunmuştur (57–59). Deneysel kolit modellerinde inflamasyonu azaltmış (60–63), kolon bariyerin bütünlüğünü desteklemiş (62,64) ve mikrobiyota bileşimini düzenlemiştir (60,62,64). ÜK tedavisinde kolajen peptitlerin etkinliğini ve etki mekanizmalarını tanımlamak için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (65).

Probiyotikler aracılığıyla bağırsak mikrobiyotasının ve mukozal bağışıklık yanıtlarının düzenlenmesi ÜK tedavisinde dikkat çeken bir stratejidir (66). Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği (ESPEN), remisyonun başlatılması ve

sürdürülmesinde adjuvan tedavi olarak probiyotik takviyesini tavsiye etmiştir (67). Genel olarak iyi tolere edilen, güvenli ve geleneksel tıbbi tedaviye faydalı yardımcı terapötiklerdir (68). Probiyotiklerin etki mekanizmaları mikroorganizma ve suşa özgüdür (69). Bu nedenle, ÜK tedavisinde probiyotiklerin etkileri ayrı ayrı ele alınmalıdır (70). S. boulardii CNCM I-745 çocuklarda ve yetişkinlerde antibiyotikle ilişkili, enfeksiyöz ve fonksiyonel diyarenin önlenmesi ve tedavisinde etkinliği ortaya koyulmuş bir probiyotiktir (71). S. boulardii'nin inflamatuar bağırsak hastalıkları (İBH) patogenezinde önemli rol oynayan artmış bağırsak geçirgenliğini ve kolon inflamasyonunu baskıladığı gösterilmiştir (71,72). Kolit modellerinde kemirgenlerin hastalık şiddetini (73–76), kolon hasarını (73–75,77) ve inflamasyonu (73,76–78) azaltmıştır. Kolon bariyer fonksiyonunu ve epitel bütünlüğünü korumuştur (73,74,77). Deneysel çalışmalar, ÜK'de ümit verici bir probiyotik adayı olduğunu ortaya koymuştur (79–81). Etkilerinin aydınlatılmasına ihtiyaç vardır (82,83).

İnflamatuar bağırsak hastalıklarının karmaşık patogenezini karakterize etmek ve potansiyel terapötikleri değerlendirmek amacıyla deneysel modeller geliştirilmiştir (84,85). Asetik asit ile oluşturulan kolit modeli, ÜK ile çok sayıda ortak histopatolojik özellik sergiler (86,87). Asetik asidin kolon içine uygulanması oksidatif yıkım etkisiyle kolon epitelinin tahrip eder ve mukozal inflamasyon oluşur (84,86,88). Bağırsak bariyerinin işlevinde bozulmaya yol açar (89,90). Kemirgenlerde yol açtığı vücut ağırlığı, rektal kanama ve dışkı kıvamı ile kolon uzunluğu ve ağırlığı üzerindeki değişiklikler, inflamasyon yanıtlarının hassas göstergeleridir (89).

S. boulardii CNCM I-745 ve kolajen peptitlerin bağırsak inflamasyonu ve geçirgenliğine etkileri aracılığıyla ÜK'deki rolü net olarak aydınlatılmamıştır. Bu araştırmanın amacı, asetik asit ile kolit modeli oluşturulan sıçanlarda yedi gün süreyle diyet kolajen peptitler (tip 1 ve tip 3) ve S. boulardii CNCM I-745 takviyelerinin klinik göstergeler, kolon hasarı, kolon geçirgenliği ve kolon inflamasyonu araştırılarak hastalık gelişimi üzerindeki etkilerinin ortaya koyulmasıdır.

# 2 GENEL BİLGİLER

## 2.1 Ülseratif Kolit

İnflamatuar bağırsak hastalıkları, sindirim sistemi öğelerinin vücudun kendi bağışıklık sistemi tarafından saldırıya uğradığı otoimmün hastalıklar grubudur. Crohn hastalığı (CH) ve ÜK olmak üzere başlıca iki tipi bulunur (21). ÜK, rektumdan başlayan ve tüm kolon boyunca uzanarak proksimal segmentlere kadar inflamasyon ve ülserlere neden olan, idiyopatik ve kronik bir hastalıktır (12,13,91). Samuel Wilks tarafından 1859 yılında tanımlanmıştır (92). ÜK ve CH bazı ortak özellikleri paylaşmakla birlikte, patofizyolojik faktörleri ile klinik ve endoskopik özellikleriyle birbirinden ayrılmaktadır (21). Mikroskobik düzeyde, CH fibroz, striktür ve fistüle yol açan transmural inflamasyon ile karakterizeyken, ÜK bağırsağın epitel tabakasıyla sınırlıdır (13). En dikkat çekici farklılıkları, inflamasyonun gastrointestinal sistem (GİS) 'deki yeridir. CH'da sıklıkla terminal ileum ve perianal bölgelerinde inflamatuar tutulum göze çarpmakla birlikte, potansiyel olarak tüm GİS'te lezyonlar görülmektedir. ÜK ise tipik olarak mukozal inflamasyon ile sınırlıdır. Kolonu tutan ve bağırsak duvarında yüzeysel hasara neden olur (21). Kolonda sürekli, yaygın ve mukozal inflamasyon ile karakterizedir (1). Proksimal uzanım, striktürler, bağırsak dismotilitesi, anorektal disfonksiyon, kolektomi ihtiyacı, hastaneye yatış, kolorektal kanser riski ve yaşam kalitesinin bozulması riskleri ile ilerleyici bir hastalıktır (13). Klinik seyri, tekrarlayan remisyon ve alevlenme dönemlerinden oluşur (12).

### 2.1.1 Ülseratif kolitin epidemiyolojisi

İnflamatuar bağırsak hastalıkları, tüm dünyada yüksek prevalansa sahiptir. 2025 yılına kadar 30 milyon bireyi etkilemesi öngörülmektedir (93). Prevalans oranlarının sanayileşmiş ülkelerde daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (94). En yüksek insidans oranları Kuzey Avrupa'da (100000'de 243), Kanada'da (100000'de 19,2) ve Avustralya'da (100000'de 17,4) bildirilmiştir (2,95,96). Bununla birlikte, gelişmekte olan ülkelerde de vakalar artış göstermekte ve insidans oranları yüksek seyretmektedir (97–100). Özellikle sanayileşmiş ülkelerde önemli bir morbidite sebebidir (101). CH'a

kıyasla ÜK hastalığı daha yaygındır (94). Dünya çapında ÜK insidansı ve prevalansı artma eğilimindedir (2). ÜK kaynaklı mortalite oranları genellikle düşük olduğu için dünya çapında ekonomik yük haline gelmektedir (3).

Hastalığın epidemiyolojisi cinsiyete bağlı olarak dikkat çekici bir dağılım modeli göstermemektedir (102,103). Kadınlara kıyasla erkeklerde prevalans oranları hafif seviyede daha yüksektir (103). Hastalık genellikle yetişkinlikte, sık olarak yaşamın ikinci ve üçüncü on yılı arasında ortaya çıkar (13). Biraz daha düşük bir oranla elli ve yetmiş yaş aralığında da yeni tanılar koyulabilir (102,103). Giderek artan oranda çocukluk dönemi tanıları rapor edilmiştir (21).

### 2.1.2 Ülseratif kolitin etyopatogenezi

İnflamatuar bağırsak hastalıklarının etiyolojisi ve patogenezi henüz net olarak bilinmemektedir (21). Günümüzde yaygın olarak kabul edilen paradigmaya göre, genetik olarak duyarlı bireylerde çevresel tetikleyicilerin etkisiyle bağırsak mikrobiyal dengesinde bozulma gerçekleşir, kolon bakterilerine karşı düzensiz mukozal bağışıklık yanıtı gelişir ve kronik bir bağırsak inflamasyonu ortaya çıkar (4). Genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi, mukozal bariyer bozulmalarını, bağırsak mikrobiyota disbiyozisi, mukozal bağışıklık sistemi düzensizliğini ve anormal bağışıklık yanıtlarını uyararak hastalık gelişimi ve ilerlemesinde rol oynar (92,104).

#### 2.1.2.1 Genetik faktörler

Ülseratif kolit hastalığının ortaya çıkmasını destekleyen çok sayıda genetik risk faktörü tanımlanmıştır (91). Genom çalışmaları, İBH için 260 duyarlılık lokusu bulmuştur. Bazı genler hem ÜK hem de CH fenotiplerine katkıda bulunur (105). Bu genlerin çoğu, ankilozan spondilit ve sedef hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıklarla da ortaktır (92). Epitel bariyeri fonksiyon bozukluğuna katılarak ve sitokinleri ve inflamatuar belirteçleri kodlayarak ÜK riskini artırırlar (106). ÜK'e özgü lokuslardaki en güçlü genetik sinyallerin kromozom 6'daki insan lökosit antijeni (HLA) bölgesi ile ilişkili olduğu bulunmuş ve on altı HLA alelik ilişkisi (çoğunlukla sınıf II)

gösterilmiştir (107). HLA-DQA1 varyantları, ÜK duyarlılığını destekleyen lokus örnekleri arasındadır. HLA bölgesi dışında, Adenilil siklaz 7 geni ÜK ile en güçlü ilişkiye sahiptir (108).

Genetik faktörlere bağlı olarak ÜK prevalansları, diğer etnik kökenlere kıyasla Yahudi popülasyonlarında daha yüksek iken (109), Afrika kökenli Amerikalılarda veya Hispaniklerde oranlar en düşük seviyelerde seyreder (110). Aile öyküsü, bağımsız bir risk faktörüdür (102,111). ÜK hastalarının %8-14'ünün aile bireylerinde İBH tanısı vardır (111,112). Birinci derece akrabaların hastalığa yakalanma riski dört kat daha fazladır (113). ÜK gelişimi tutarlılığı monozigot ikizlerde %17 ve dizigot ikizlerde %6 oranındadır (114,115). Bu nedenle, genetik faktörlerin bireylerin hastalığa duyarlılığı üzerinde küçük ama kesin bir artış sağladığı düşünülür (92). Diğer yandan, tek başına tetikleyici bir faktör değildir. Hastalık varyansının sadece %7,5'i genetik temeller ile açıklanabilir. Fenotip üzerinde çok az tahmin kapasitesine sahiptir ve sınırlı klinik fayda sağlamaktadır (108).

#### 2.1.2.2 İntestinal faktörler

Bağırsak homeostazı, başta bağırsak bariyeri olmak üzere çok sayıda bileşenin katkısıyla bağırsak sisteminde hassas bir dengeyi tanımlar (116). Bağırsak bariyeri, sıkı bağlantılar, antimikrobiyal faktörler, mikrobiyota ve epitel hücrelerden oluşur. Fonksiyonel bir bağırsak bariyeri varlığında, sadece bazı lümen antijenleri lamina propriaya girebilir. Mevcut mekanizmalar, lamina propria içerisindeki bağışıklık hücrelerinin proinflamatuar bir bağışıklık yanıtı geliştirmesini engeller. Antimikrobiyal peptitlerin veya mukusun salgı problemleri, epitel sıkı bağlantıların bozulması ve epitel dokunun rejenerasyon kusurları gibi fiziksel bozukluklar nedeniyle epitel bariyerin fonksiyon kayıpları oluşabilir (117). Artan bariyer fonksiyon bozuklukları, daha fazla lümen antijeninin bariyeri geçmesine sebep olur. Lokal immün hücreler uyarılır, kemokinleri üretilir ve immün hücrelerin infiltrasyonu gerçekleşir (118).

Bariyer fonksiyon bozukluğu, hastalığı başlatmak için tek başına yeterli değildir. Diğer yandan, bağırsak epitel bariyerinde bozulma hastalığın etiyolojisine veya türüne bakılmaksızın, patofizyolojik bir özellik olarak kabul edilir (13,92). Bağırsak bariyeri fonksiyon bozukluğunun ÜK'den önce mi geliştiği, yoksa aktif inflamasyondan mı kaynaklandığı belirsizliğini korumaktadır (11). Bazı çalışmalar sıkı bağlantı kompleksinde değişimlerin ve kolon geçirgenliğinde artışın, bağırsak inflamasyonu gelişiminden önce olduğunu göstermiştir (85). Bağırsak epitel geçirgenliğine yanıt olarak mukozal bağışıklık aktivasyonu artışı aracılığıyla ortaya çıkan bağırsak hasarı, bireyleri hastalık gelişimine ve ilerlemesine daha yatkın hale getirir (119). Sıkı bağlantı proteinlerinin ifadelerindeki değişimler, bariyer işlevin bozulmasına neden olarak hastalık gelişime katılır (116). Sıkı bağlantıları düzenleyen zonulin antagonistinin, IL-10 -/- farelerinde mukozal bağışıklık aktivasyonunu sınırlayabildiği ortaya koyulmuştur (120). ÜK hastalarında, mukozal yaralanmaya yanıt olarak üretilen ve mukozal bariyerin bütünlüğüne katkıda bulunan trefoil faktörlerinin (15) ve sıkı bağlantı proteinlerinin (116) ifadelerinde değişimler tanımlanmıştır. Makromoleküllere ve lümen antijenlerine karşı bariyer fonksiyonunun sürdürülmesine katkıda bulunan bir protein olan triselülin, hastalarda aşağı doğru düzenlenmiştir (121). ÜK hastalarının hasta olmayan akrabalarında, genel popülasyondan daha yüksek oranda bağırsak geçirgenliği tanımlanmıştır (13). Bariyer işlevindeki bozulmalar, birincil bir genetik kusur veya ilaç kullanımı ve diyet gibi çevresel faktörlerden kaynaklanabilir (122,123). Kolon epitel sağlığının ve bariyer fonksiyonunun desteklenmesi, uzun süreli klinik remisyon için birincil terapötik amaç olmalıdır (13,92).

Bağırsak mikrobiyotası, bariyer işlevinin sürdürülmesini sağlayarak homeostazı destekleyen birincil bileşendir (19). İnsan fizyolojisi ve metabolizmasında çok sayıda kritik rol oynar (124). Konakçı ve bağırsak mikrobiyotası arasında homeostatik denge, sağlığın sürdürülmesi için önemlidir (125). Bağırsak mikrobiyotasında sürekli olarak üretilen metabolitler, konakçı fizyolojisinin düzenlenmesine ve sağlığın korunmasına katkıda bulunan önemli sinyaller olarak hizmet eder. Bağırsak mikrobiyota disbiyozisi, diyareden kolon kanserine kadar çeşitli kondisyonlarda rol oynayabilir (126). Bağırsak mikrobiyotasında bozulmalar, ÜK başlangıcında ve gelişiminde temel

bir rol oynamaktadır ve hastalığın ayırt edici bir özelliğidir (7). Mukozal bariyer bozulmalarına, mikrobiyal translokasyon nedeniyle bağışıklık sistemi aktivasyonuna ve inflamatuar yanıta neden olur (127). Böylelikle, duyarlı bireylerde hastalık gelişimi tetiklenir veya hastalarda hastalık şiddeti artar (4). İBH hastalarının bağırsak mikrobiyotalarında Bifidobacterium ve Lactobacillus türleri gibi koruyucu bakterilerin, mikrobiyota çeşitliliğinin ve kararlılığının azaldığı bulunmuştur (128–131). Düzenleyici T hücrelerini uyararak immün toleransı ve gastrointestinal inflamasyonu azaltma işlevine sahip olan (132) belirli Clostridium kümelerinde azalma ortaya koyulmuştur (133). Tersine, iyi bilinen bağırsak patojenleri olan Campylobacter türleri, Salmonella türleri ve Enterobacteriaceae familyasının hastalarda arttığı rapor edilmiştir (134). İBH ile ilişkili disbiyozis, zararlı bakterilerin büyümesine ek olarak, diyet bileşenlerini homeostatik moleküllere metabolize eden faydalı mikropların azalması ile de karakterize edilir (7). Hastalarda anti-inflamatuar aktiviteye sahip (13) ve bağırsak bariyerini koruyucu etkinlik gösteren kısa zincirli yağ asidi (KZYA) üretimi azalmıştır (135). Kolon floralarında KZYA üretimine katılan Ruminococcaceae ve Lachnospiraceae gibi koruyucu bakterilerin bolluğunun azaldığı görülmüştür (136). Hastaların bağırsak mikrobiyal değişimlerinin mukozal inflamasyonun nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu henüz açıklık kazanmamıştır (92,137). Mikrobiyotanın düzenlenmesini hedefleyen yaklaşımlar, ÜK tedavisi için umut verici sonuçlar ortaya koymuştur (7). Sağlıklı donörlerden hastalara fekal mikrobiyal transplantasyonu, mikrobiyal çeşitliliğin artışı ile remisyonu başlatmada önemli seviyede olumlu etki göstermiştir (138,139). Prebiyotikler ve probiyotikler dahil olmak üzere çeşitli yollarla bağırsak mikrobiyotasının seçici olarak düzenlenmesi için terapötik yaklaşımların geliştirilmesi yönünde çabalar devam etmektedir (140).

#### 2.1.2.3 İmmün faktörler

Ülseratif kolit patogenezinde doğal ve adaptif hücresel bağışıklık anahtar bir rol oynamaktadır (12,92). Aktif hastalıkta, lamina propriaya sızan doğal ve adaptif immün hücrelerin yarattığı karmaşık bir inflamatuar ortam mevcuttur (92). Doğal bağışıklık hücreleri (nötrofiller, makrofajlar, dentritik hücreler ve NK hücreleri) ve

adaptif bağışıklık hücreleri (B hücreleri ve T hücreleri) lamina propriaya göç eder (85). Nötrofiller, ilk yanıt veren hücrelerdir ve kolon epiteli boyunca göç ederler. İnflamasyona neden olan inflamatuar hücre ölümüne uğrayarak karakteristik kript apseleri histolojisini oluştururlar (141). Doğuştan gelen bağışıklık yanıtlarındaki değişiklikler, efektör T hücrelerinin aktivasyonu, artan B hücrelerinin varlığı ve antikor üretimi ile karakterize düzensiz bir mukozal bağışıklık yanıtına ve proinflamatuar sitokinlerin ifadelerin artışa yol açarak İBH patogenezinde önemli rol oynar (12). İnflamatuar ortam, nötrofil sağkalımını destekler (142). Sağ kalımdaki bu artış, inflamatuar etkiyi ve doku hasarını daha da artırır (92). Hastaların kan ve kolon dokularında nötrofil birikimi gerçekleşir (143). Bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu ile proinflamatuar sitokin seviyeleri yükselir (85). Artan proinflamatuar sitokinler, sıkı bağlantı proteinlerini etkileyerek bağırsak mukozal geçirgenliğin bozulmasını kolaylaştırır ve epitel bariyer bütünlüğü üzerinde doğrudan zararlı etki gösterir (144,145). IL (interlökin)-13, bariyer fonksiyonunu düzenlemede önemli bir sitokindir. IL-13 ve reseptörü IL-13Ra2, triselülinin aşağı düzenlenmesine ve klaudin 2'nin yukarı düzenlenmesine katılır (121). Hastaların lamina propriasında IL-13'ün yukarı düzenlendiği bildirilmiştir (121,146). Deneysel kolit modelinde IL-13 blokajı hastalık şiddetini hafifletmiştir (121). Lamina propriada üretilen TNF (tümör nekroz faktör)-a, hastalarda yükselir ve hastalığın karakteristik bir özelliği olan bariyer kusurlarına yol açar (147).

#### 2.1.2.4 Çevresel faktörler

Ülseratif kolitin dünya çapında hızla artan insidansında çevresel faktörlerin önemli etkisi bulunmaktadır (6,92). Hastalık insidansı düşük ülkelerden yüksek insidansı olan ülkelere göç eden ailelerin çocuklarının hastalık gelişimi oranlarının göçmen olmayan yerel halka benzediğinin ortaya koyulması, çevresel faktörlerin rolünü açıkça ortaya koymuştur (148,149). Çevresel faktörler, ÜK için tetikleyici veya koruyucu olarak rol oynayabilir.

Hastalığın insidansı, kırsal alanlara kıyasla kentsel bölgelerde daha yüksektir. Sanayileşmiş ülkelerde yüksek sanitasyon ile birlikte çocukluk döneminde enterik

enfeksiyonlara maruz kalmanın azaldığı, mukozal bağışıklık sistemi olgunlaşmasının kısıtlandığı ve yaşamın ilerleyen dönemlerinde bulaşıcı mikroorganizmalara maruziyetin sonucunda uygun olmayan bir bağışıklık yanıtının oluştuğu düşünülür (102,150). Hijyen koşullarındaki iyileşmeye ek olarak, diyet alışkanlıklarının değişimi ve antibiyotiklere erişimin artması başta olmak üzere birçok faktör de kentleşme ile birlikte gelir (92). Kentsel yaşam tarzının içinde barındırdığı destekleyici faktörler, bağışıklık yanıtlarında ve bağırsak mikrobiyotasında değişikliklere yol açarak hastalık riskini artırır (151).

Birçok ilaç sınıfı ÜK gelişiminde risk faktörü olarak belirlenmiştir (91). Steroid olmayan anti inflamatuar ilaçların (152) , antibiyotiklerin (153), hormon replasman tedavisi ilaçlarının ve oral kontraseptiflerin (154) hastalık riskini artırdığı bulunmuştur. Antibiyotiklerin, bağırsak mikrobiyotasını ve dolayısıyla bağırsak bağışıklık yanıtları değiştirme potansiyeli ile bireyleri İBH'na yatkın hale getirdiği düşünülür (153). Risk, ardışık antibiyotik kürleri kullanımı ile daha fazla artar (155).

Yeni teşhis alan hastaların geçmiş gastroenterit öyküleri anlamlı seviyede daha fazladır (156). Özellikle Salmonella ve Campylobacter gibi mikroorganizmalardan kaynaklı olmak üzere, GİS enfeksiyonları hastalık gelişimi riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (157). Enterik enfeksiyonların, bağırsak florasında, bariyer geçirgenliğinde ve mikrobiyotada değişikliklere yol açarak hastalığı tetiklediği düşünülmektedir (156,157).

Apendektomi, özellikle akut apandisiti olan genç hastalarda ÜK gelişimi riskini büyük oranda azaltarak koruyucu etki gösterir (158,159). Bununla birlikte, ÜK tanısından sonra yapılan apendektominin hastalığın seyrini kötüleştirdiği bildirilmiştir (160). Aktif sigara içmenin ÜK gelişimine karşı güçlü seviyede koruyucu olduğunu ortaya koyulmuştur (161). Sigarayı bırakan kişilerde, hastalığa yakalanma riski de artar ve eski sigara içimi ÜK ile ilişkili en güçlü risk faktörlerinden biri olarak kabul edilir (161,162). Sigara içen hastalarda, sigara içmeyenlere göre daha hafif bir hastalık seyri eğilimi gözlenmiştir (163,164). Sigarayı bırakan hastalarda hastalık aktivitesinin arttığı rapor edilmiştir (162). Sigaranın hastalığa etki mekanizmaları net olarak

bilinmemektedir (13). Karbon monoksit aracılı bir anti inflamatuar etkinin potansiyel olarak faydalı olabileceği hipotez edilmiştir (165). Bununla birlikte, tütün kullanımının komplikasyonları göz önüne alındığında, hastalara her zaman sigarayı bırakmaları tavsiye edilmelidir (91).

#### 2.1.2.4.1 Diyet faktörleri

Diyet, hastalığın başlangıcına ve gelişimine katkıda bulunan önemli çevresel faktörlerden biridir (6). Bağırsak mikrobiyota bileşimini ve fonksiyonunu, mikrobiyal metabolitlerin üretimini, mukozal bariyer fonksiyonunu ve mukozal bağışıklık yanıtlarını düzenleyici rolleri aracılığıyla hastalık üzerinde etki eder (7–10). Mikrobiyotada diyet kaynaklı değişiklikler, disbiyozisi tetikleyerek bağışıklık aktivitesini etkileyebilir, inflamasyonu başlatabilir veya artırabilir (123,124). Mikrobiyal dengeye doğrudan etkilerine ek olarak, bağırsak mikrobiyotasının metabolik fonksiyonlarını düzenleyerek konakçı üzerinde dolaylı bir etki gösterebilir.

Kısa zincirli yağ asitleri, bağırsak bağışıklık homeostazının düzenlenmesinde kritik bir rol oynar (168). Sindirilemeyen diyet liflerinin bağırsakta fermentasyonundan elde edilir (169). Lif tüketimine ve bağırsağın mikrobiyal kompozisyonuna bağlı olarak üretilen KZYA çeşidi ve miktarını etkilenir (169). Lif ve bitki kaynaklı polisakkaritlerden zengin beslenme, Firmicutes ile karşılaştırıldığında Bacteroidetes açısından daha zengin bir bağırsak mikrobiyotası ile ilişkilidir (170). Bacteroidetes filumunun bakterileri yüksek düzeyde asetat ve propiyonat üretimine katılırken, Firmicutes filumunun bakterileri bütirat üretir (169).

Batı diyeti, hastalık riskini artıran önemli bir etkendir (28,171,172). Gelişmekte olan ülkelerde beslenme alışkanlıklarının yüksek miktarda hayvansal yağ, protein, işlenmiş besinler ve rafine şeker ile düşük seviyede meyve, sebze ve lif tüketimi ile karakterize batı diyeti modeline kaymasının hastalık insidansını artırdığı ortaya koyulmuştur (171,173). Bu diyet modeli, proinflamatuar bir ortamı tetikleyerek sistemik düşük dereceli inflamasyona yol açar (174). Bağırsak disbiyozisi, KZYA üretiminin azalması, bağırsak geçirgenliği ve kolit duyarlılığının artmasıyla ilişkilidir

(6,10). Fazla şeker tüketimi tek başına destekleyici bir faktör olarak kabul edilir (175–177). Yüksek yağlı diyet, mikrobiyota üzerinde etki göstererek inflamasyonu (178), bağırsak geçirgenliğini (179) ve kolit gelişimini (180) destekleyici etki gösterir. Kolit hayvanlarda kolon inflamasyonunu, bariyer geçirgenliğini ve bağırsak mikrobiyotasını olumsuz yönde etkileyerek hastalığın seyrini kötüleştirmiştir (181,182). Diğer yandan, iki büyük kohort çalışması, toplam yağ tüketimi ile ÜK riski arasında bir ilişki bulunamamıştır (177,183).

Batı diyeti, toplam yağ alımı artışının yanı sıra omega-6 yağ asitlerinin fazla tüketimi ve yüksek omega-6/omega-3 oranı ile ilişkilidir (8). Omega-6 yağ asitleri proinflamatuar aktivite gösterirken, omega-3 yağ asitleri güçlü anti-inflamatuar etkilere sahiptir (184). Prospektif kohort çalışmalarında, omega-3 yağ asitleri ÜK gelişimi riskinin azalmasıyla (185), bir omega-6 PUFA olan araşidonik asit ise riskin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (186). Omega-6/omega-3 oranı yağ asidi oranı düşük diyet, hastalık riskini azaltır (187). Tam tersi olarak, yüksek oranlar hastalık insidansını destekler (187,188). Toplam yağ, doymuş yağlar ve omega-6 yağ asitlerinin artmış alımı ile omega-3 yağ asitlerinin azalmış alımı hastalık etiyolojisi ile ilişkilendirilmiştir (171,189).

Yüksek et tüketimi, batı diyetinin bir öğesidir ve hastalık gelişimi (172) ve hastalarda relaps risklerinde artış (190) ile ilişkili bulunmuştur. Etin içeriğinde yüksek seviyelerde bulunan demir ve sistein risk faktörleri olarak tanımlamıştır (8). Yüksek düzeyde sistein içeren yumurta, kırmızı et, işlenmiş et ve alkol tüketimi, hastalarda daha erken nükslere yol açmıştır (191). Deney hayvanlarında diyet demirin içinde bulunan demir sülfat veya heme takviyeleri hastalık şiddetini artırmıştır (180,192,193).

İşlenmiş besinler ve bileşimlerinde sıklıkla yer alan gıda katkı maddeleri, ÜK için bağımsız bir diğer risk faktörü olarak belirtilmiştir (194). Karagenan, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi tarafından genel olarak güvenli olarak kabul edilen ve gıda endüstrisinde yaygın olarak kullanılan bir stabilizerdir (6). Bağırsakta proteinlerin ve peptitlerin biyolojik erişilebilirliğini azaltmış, epitel fonksiyonu bozmuş ve

inflamasyonu teşvik etmiştir (195). Remisyon dönemindeki yetişkin hastalarda relaps sıklığını artırmıştır (196). Emülgatörler, özellikle dondurma gibi yüksek yağ içeriğine sahip işlenmiş gıdalarda kullanılan deterjan benzeri moleküllerdir (7). Kemirgenlerde bağırsağın mikrobiyal profilini değiştirdiği, inflamasyonu ve koliti desteklediği gösterilmiştir (123). Bağırsak epitel tabakalarının ve izole Peyer yamalarının *in vitro* düşük konsantrasyonlarda emülsifiye edici ajan ile tedavisi, bakteriyel translokasyonu artırmıştır (197). Diğer yandan, meyve ve sebze tüketiminin (198) ve vejetaryen diyetin (199), İBH gelişimine karşı koruyucu rol oynadığı bulunmuştur.

### 2.1.3 Ülseratif kolitin tanısı

Hastalığın zamanında ve doğru tanısı, uygun tedavi planı oluşturmak için çok önemlidir (13). Tanı için tek başına bir altın standart yöntem mevcut değildir. Hasta öyküsü, klinik semptomlar, endoskopi, biyopsi, laboratuvar testleri ve radyolojik görüntüleme çalışmalarının bir kombinasyonuna dayanır. Hastalıkla uyumlu semptomların varlığında ve sigmoidoskopi veya kolonoskopide rektumda başlayan sürekli kolon inflamasyonunun izlenmesi ile tanı koyulur. Enfeksiyonlar ve diğer kolit tipleri gibi alternatif tanılar dışlanmalıdır (16,17,200).

#### 2.1.3.1 Semptomlar

Klinik görünüm hastalığın şiddetine ve tutulumuna göre farklılık gösterebilir (12). Semptomlar genellikle yavaş başlar ve birkaç hafta içinde gelişir (14,91). Ağırlık kaybı, dışkıda kan ve diyare en belirgin semptomlardır (11,12). Karın ağrısı, nokturnal diyare, mukus akıntısı, sıkışma ve tenesmus diğer belirtilerdir (13,15). Hafif distal kolitte alt karın ağrısı izlenebilir. Şiddetli karın ağrısı genellikle şiddetli kolitte görülür (201). Proktitli hastalarda sıkışma ve tenesmus baskınken, pankolitte kanlı diyare ve karın ağrısı daha yoğundur. Proktit veya sol taraflı koliti olan hastaların %10'unda paradoksal kabızlık görülür (12). Akut şiddetli kolit durumunda hastalar anemi, taşikardi ve ateş ve yoğun kanlı diyare ile başvurabilir (13). Diyare nedeniyle yaşanan irritasyon, anal veya perianal fikstürler ve deri katlantılarına yol açabilir (12). Üç

haftadan uzun süren kanlı diyare ve beraberinde gelen diğer uyumlu semptomları içeren hasta öyküsü, İBH'nı düşündürmektedir (201).

Ülseratif kolit kolonu tutan bir bağırsak hastalığı olmasına rağmen, hastaların yaklaşık üçte birinde bağırsak dışı belirtiler de ortaya çıkar. Bazı hastalarda bağırsak dışı belirtiler GİS semptomlarından daha önce başlar (202) ve başlıca olarak cildi, eklemleri, gözleri ve karaciğeri etkiler (203,204). Eritema nodozum ve piyoderma gangrenozum, hastalarda en yaygın görülen iki immünolojik cilt lezyonudur (205). Eritema nodozum lüminal hastalığın aktivitesini takip eder ve lümen hastalığı tedavisine yanıt verir. Pyoderma gangrenozum ise sıklıkla bağımsız ilerler ve intralezyonel enjeksiyonlar gerektirir. Büyük ülserler geliştiğinde önemli bir morbidite sebebidir (206).

Artrit en sık görülen bağırsak dışı belirtidir ve periferal veya aksiyel olabilir (207). Periferik artropatiler tip 1 ve tip 2 artrit olarak ikiye ayrılır. Tip 1 akuttur, lümen hastalığı alevlenmesi ile kendini gösterir ve 6 veya daha az eklemi tutar. Bu tip artrit genellikle kendi kendini sınırlar. Çoğu durumda, lümen inflamasyonu tedavi edildiğinde artrit düzelir. Tip 1 artrite benzer olarak, tip 2 artrit de genellikle bir lümen alevlenmesi ile başlar. Ancak özellikle metakarpofalangeal eklemler olmak üzere altıdan fazla eklemi tutar ve uzun süreli sinovit doğası ile daha kroniktir (203). Aksiyel artrit, ankilozan spondilit veya sakroiliit olarak ortaya çıkabilir. Önemli morbidite nedeni olabilmekle birlikte, asemptomatik hastalarda tesadüfen görüntülemelerde de ortaya çıkabilir. Semptomatik hastalarda inflamatuar süreci azaltmak için tedaviye ihtiyaç duyulur (203,208).

Primer sklerozan kolanjit, bağırsak inflamasyonu ile paralel ilerlemeyen bir bağırsak dışı bulgudur (202). Hastalarda prevalansı yaklaşık %5'tir (209). Erkeklerde ve yaygın kolon tutulumu olanlarda daha sık görülür (210). Çoğu hasta, tanı anında asemptomatiktir ve dikkate değer tek laboratuvar bulguları transaminaz ve alkalin fosfataz seviyeleri yüksekliğidir. Tanı tipik olarak manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi ile yapılır. Portal hipertansiyon ve sirozla sonuçlanan ilerleyici bir hastalık olabilir. Kolanjiokarsinom ve kolon kanseri gelişimi için bir risk

faktörüdür. Şu anda, hastalığın ilerlemesini yavaşlattığı kanıtlanmış bir tıbbi tedavi bulunmamaktadır (210,211).

#### 2.1.3.2 Endoskopik inceleme

Endoskopik değerlendirme, doğru teşhis koymak ve hastalığın yaygınlığını ve şiddetini değerlendirmek için vazgeçilmez bir araçtır (212). Tanı koymanın başlıca yolu, İBH şüphesi taşıyan tüm bireylere kolonoskopi yapılmasıdır (91). ÜK için ayırıcı tanıda endoskopik ve histolojik bulgular esastır (13). Rektumda başlayan sürekli kolon inflamasyonu varlığında tanı koyulur (91). Genellikle proksimale sürekli ve çevresel bir biçimde yayılır (12) ve proksimal yaygınlığında bir sınır çizgisi bulunmaz (213). İnflamasyonun derecesi, proksimalden distale doğru artar. Klasik endoskopik bulgular arasında eritem, normal vasküler patern kaybı, granülerlik, erozyonlar, kırılganlık, kanama ve ülserasyonlar yer alır (200,214).

#### 2.1.3.3 Biyopsi incelemesi

Kolon biyopsi örnekleri, tanısal olmaktan ziyade doğrulayıcı olarak kullanılır (91,94). Enfeksiyon, iskemi ve maligniteler gibi diğer etiyolojilerin şüphesini ortadan kaldırmayı sağlar (13). Normal görünen mukozada histolojik inflamasyon bulunabilir (12). Bu nedenle, normal görünen alanlar da dahil olmak üzere altı farklı bölgeden (terminal ileum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektum) en az ikişer biyopsi örneği alınması önerilir (214). Kript mimarisinin bozulması, kript apseleri, kript atrofisi, müsin tükenmesi, Paneth hücre metaplazisi, lenfositlerin, plazma hücrelerinin ve granülositlerin değişen derecelerde infiltratları histolojik bulgular arasındadır (215,216).

#### 2.1.3.4 Radyolojik görüntüleme

Radyolojik görüntüleme çalışmalarının tanı koymada sınırlı kullanımı vardır (12). Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme, teşhis araçları olarak kullanım için yeterli hassasiyete veya spesifikliğe sahip değildir (217). Şiddetli kolit

veya toksik megakolon varlığında bağırsak perforasyonu riski söz konusu olduğunda, endoskopi kontrendike hale gelir (213,218). Endoskopi yapılamadığında, kesitsel görüntüleme çalışmaları alternatifler olarak kullanılır (218).

#### 2.1.3.5 Laboratuvar testleri

Kandaki biyokimyasal parametreler, tanı koymak veya tanıyı dışlamak için bir araç olarak kullanılamaz (219). Bununla birlikte, hastalığın şiddeti ve yaygınlığı artıkça laboratuvar testlerinde anormaliler ortaya çıkmaya başlar (219). Kanda perinükleer anti nötrofil sitoplazmik antikorlar yükselebilir. Ancak ÜK için spesifik değildir ve düşük duyarlılığa sahiptir (220). Şiddetli hastalıkta hipoalbüminemi ortaya çıkar. Kolektominin veya biyolojik ilaçlara zayıf yanıtın bir göstergesidir (221).

Fekal kalprotektin veya fekal laktoferrin gibi invaziv olmayan fekal biyobelirteçler, bağırsak inflamasyonu için spesifiktir (222). Genel olarak, bağırsak inflamasyonunu saptamak ve izlemek için kullanılır (223). Bu iki fekal biyobelirteç, İBH'i irritabl bağırsak sendromundan (İBS) ayırt etmek, hastalık aktivitesini izlemek, tedavilere yanıtı ve semptomatik alevlenmeleri öngörmek için kullanışlıdır. Erken müdahaleye olanak sağlar (224,225). Fekal kalprotektin, aktif bağırsak inflamasyonu sırasında bağırsak lümenine salınan bir nötrofil sitozolik proteindir (225). Homojen dağılımı, oda sıcaklığında 7 güne kadar stabilitesi ve dışkı seviyelerinin endoskopik indeks ile tutarlığı sayesinde güvenilir bir belirteçtir (226). Düşük fekal kalprotektini olan bireylerin İBH olma olasılığı %1'den azdır (227). İBH'nda aktif inflamasyonun saptanması için duyarlılığı %80-98'dir ve özgüllüğü %68-96'dır (224,227). Fekal kalprotektin seviyeleri >250µg/g olması, bağırsak inflamasyonu olasılığı en yüksek olan ve daha ileri endoskopik muayene yapılması gereken hastaları tanımlar (228). Ancak fekal kalprotektin yüksekliği, bağırsak inflamasyonunun nedenleri arasında ayrım yapamaz. Bu nedenle ÜK için spesifik değildir ve kesin bir tanı aracı olarak kullanılamaz (219,229). Fekal laktoferrin, demir bağlayıcı bir glikoproteindir ve intestinal mukozal nötrofillerin ikincil granüllerinin ana bileşenidir. İnflamatuar süreç sırasında nötrofil degranülasyonu meydana gelir ve fekal laktoferrin konsantrasyonu orantılı olarak artar (230). Stabil bir moleküldür ve dışkıda proteolize dirençlidir. Oda

sıcaklığında 2-5 güne kadar stabilite gösterir (231). Yetişkinlerde fekal kalprotektin düzeylerinin <100μg/g olması, İBH'nı İBS'dan ayırt etmede çok yüksek bir negatif prediktif değere sahiptir ve bir tarama testi olarak kullanımı doğrulanmıştır (232). Diğer yandan, fekal kalprotektin ve fekal laktoferrin seviyelerinin GİS maligniteler, NSAID enteropatisi, enfeksiyöz gastroenterit ve divertikülit dahil olmak üzere diğer inflamatuar hastalıklarda da yükseldiği unutulmamalıdır. Bu nedenle, dışkı seviyelerinde artış, dikkatli bir değerlendirmeden sonra uygun klinik durumla ilişkilendirilmelidir (13).

Enterik enfeksiyonlar başta olmak üzere diyarenin diğer nedenlerinin tanı sırasında dışlanması kritik öneme sahiptir ve dışkı örneklerinin her zaman incelenmesi gerekir (94). Daha önce ÜK tanısı alıp almamalarına bakılmaksızın, kanlı diyare ile başvuran herkese dışkı kültürü yapılmalı ve Clostridium difficile (C. difficile), Escherichia coli, Salmonella ve Shigella enfeksiyonu açısından analiz edilmelidir (201). C. difficile enfeksiyonu, hastalığın alevlenmelerini tetikler, cerrahi ve mortalite riskini artırır. Sadece tanı değil, tedavi yönetimi için de enfeksiyonlar ekarte edilmelidir (233).

#### 2.1.3.6 Hastalık derecesinin ve yaygınlığının belirlenmesi

Hastalığın derecesi ve yaygınlığı, hastaya doğru tedavinin planlanması için belirlenir. Bununla birlikte, hastalığın durumunu izlemek için objektif göstergeler olarak kullanılır (12,18). Hastalık derecesini tespit etmek için klinik semptomları, fiziksel bulguları ve endoskopik bulguları birleştiren çeşitli puanlama araçları oluşturulmuştur (13).

Truelove ve Witts kriterlerine göre ÜK derecesi hafif, orta, şiddetli veya fulminan olarak sınıflandırılır. Bu sınıflandırma bağırsak hareketleri, rektal kanama, ateş, taşikardi, anemi ve sedimantasyon yüksekliğini içeren klinik ve laboratuvar bulguların kombinasyonuna dayanır. Hafif aktiviteli hastalık, sistemik toksik etki belirtileri olmaksızın, normal inflamatuar belirteçler ile günde dörtten az kanlı veya kansız dışkı ile tarif edilir. Orta seviyeli hastalık, günde dört veya daha fazla kanlı veya kansız dışkı

ve minimum sistemik toksisite belirtileri karakterizedir. Şiddetli hastalık, ateş, taşikardi, anemi veya yüksek inflamatuar belirteçler gibi sistemik toksisite belirtileri ile günde altıdan fazla kanlı dışkıyı kapsar. Fulminan hastalık, günde ondan fazla kanlı dışkı ve karında hassasiyet ve şişkinlik, kan transfüzyonu gereksinimleri ve radyografide kolon genişlemesi izlenmesi gibi klinik toksisite belirtilerine sahip olmayı yansıtır (91,234). Truelove ve Witts kriterleri Tablo 1'de gösterilmiştir (91)**.**

Tablo 1. Truelove ve Witts kriterleri

| | Hafif | Orta | Şiddetli | Fulminan |
|---|---|---|---|---|
| Günlük bağırsak hareketleri | <4 | 4-6 | >6 | >10 |
| Dışkıda kan varlığı | Aralıklı | Aralıklı ve sık sık arasında | Sık sık | Devamlı |
| Vücut ısısı (C°) | Normal | Normal | >37,5 ◦C | >37,5 ◦C |
| Nabız | Normal | Normal | >90 kalp atışı/dakika | >90 kalp atışı/dakika |
| Hemoglobin (g/dL) | Normal | Normal | <10,5 g/dL | Transfüzyon gerektirir |
| Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/sa) | ≤30 mm/sa | ≤30 mm/sa | >30 mm/sa | >30 mm/sa |
| Görüntülemede kolon bulgularu | Normal | Normal | Ödemli duvar | Dilatasyon |
| Klinik belirtiler | Normal | Normal | Abdominal hassasiyet | Abdominal şişkinlik ve hassasiyet |

Hastalığın derecesini değerlendirmek için kullanılan bir diğer araç Ülseratif Kolit Hastalık Aktivite İndeksi (ÜKHAİ)'dir (235) ve Tablo 2'de gösterilmiştir (236)**.** Bu indeks, dışkı sıklığı, rektal kanama, endoskopik mukozal bulgular ve hekim değerlendirmesinden elde edilen skorların toplamından oluşur. Toplam skorun artması, hastalığın derecesinin arttığını gösterir. Genel olarak, ÜKHAİ skoru 2 ve altında ise hastanın remisyonda olduğu, ancak skor 10'un üzerinde ise şiddetli hastalık olduğu düşünülür (235,236).

Tablo 2. ÜKHAİ sistemi

| | 0 | 1 | 2 | 3 |
|---|---|---|---|---|
| Dışkı sıklığı | Normal | 1-2 dışkı/gün >normal | 3-4 dışkı/gün >normal | >4 dışkı/gün >normal |
| Mukozal görünüm | Normal | Hafif kırılgan | Orta derecede kırılgan | Eksüdasyon, spontan kanama |
| Rektal kanama | Hiç | Kan çizgileri | Görünür kan | Çoğunlukla kan |
| Hekim değerlendirmesi | Normal | Hafif | Orta | Şiddetli |

Mayo Skoru (Mayo Klinik Skoru veya Hastalık Aktivite İndeksi), ÜKHAİ'ye çok benzeyen, klinik uygulamalarda ve deneysel çalışmalarda sık kullanılan bir diğer puanlama aracıdır (235). Dışkı sıklığı, rektal kanama, endoskopik bulgular ve hekim değerlendirmesi bileşenlerini içerir. Klinik remisyonu 0-2 puan, hafif hastalık aktivitesini 3-5 puan, orta seviyeli hastalık aktivitesini 6-10 puan ve şiddetli hastalık aktivitesini 11-12 puan gösterir (235,237). Mayo Klinik Skoru puanlaması Tablo 3'de verilmiştir (237).

Tablo 3. Mayo Klinik Skoru puanlaması

| | 0 | 1 | 2 | 3 |
|---|---|---|---|---|
| Dışkı sıklığı | Normal | 1-2 dışkı/gün >normal | 3-4 dışkı/gün >normal | 5 dışkı/gün >normal |
| Endoskopik bulgular | Normal | Hafif aktivite (eritem, vasküler paternde azalma, hafif frajilite) | Orta aktivite (belirgin eritem, vasküler patern kaybı, frajilite, erozyonlar) | Ağır aktivite (spontan kanama, ülserasyonlar) |
| Rektal kanama | Hiç | Çizgi şeklinde veya çoğunlukla açık kan | Belirgin kan | Sadece kan |
| Hekim değerlendirmesi | Normal | Hafif aktiviteli hastalık | Orta aktiviteli hastalık | Şiddetli aktiviteli hastalık |

Hastalık derecesini değerlendiren skorlar, tek bir zaman noktasındaki hastalık aktivitesini ele alır. Bu nedenle, hastalığın semptomlar ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisini, inflamatuar yükü, yapısal hasarları, alevlenme sayısını ve bağırsak dışı belirtileri de değerlendirerek yaklaşımlarda bulunmak önemlidir (238).

Montreal sınıflandırması ile hastalar tutulum alanına göre proktit, sol taraflı kolit veya yaygın kolit olmak üzere üç gruba ayrılır ve Tablo 4'te verilmiştir (19). İnflamasyon anüsten <15–20 cm uzakta ve rektumla sınırlı ise hastalık yaygınlığı proktit olarak tanımlanır. Mukozal tutulum rektumdan proksimalde splenik fleksuraya kadar (anüsten <50 cm) ise sol taraflı ve tutulum splenik fleksurayı aşıyorsa pankolit olarak sınıflandırılır. Yetişkin hastaların %30-60'ında proktit görülür ve hematokezya ve tenesmus ile ortaya çıkar. Hastaların %16-45'inde diyare ve abdominal kramp semptomları ile birlikte sol taraflı kolit görülür. Yaygın kolit, hastaların %15-35'inde tespit edilir ve semptomlara yorgunluk ve ateş eklenir (19,239).

Tablo 4. Montreal sınıflandırması

| Yaygınlık | Hastalık tutulumu | Anatomi |
|---|---|---|
| Y1 | Proktit | Rektumla sınırlı tutulum (İnflamasyon, rektosigmoid bağlantı noktasının distaline kadar uzanır.) |
| Y2 | Sol taraflı (distal) | Rektum ve sigmoidi içeren, splenik fleksura ile sınırlı tutulum |
| Y3 | Yaygın (pankolit) | Splenik fleksuranın ötesinde (proksimaline uzanan) tutulum |

Hastalığın yaygınlığı zamanla değişebilir ve artabilir. Hastaların %10–19'unda 5 yıl sonra ve %28'inde 10 yıl sonra ilk ortaya çıkan konumdan proksimale ilerler ve daha yaygın tutulum oluşur (240). Hastalığın yaygınlığı uygun tıbbi tedavinin seçilmesi ve kolon kanseri riskinin belirlenmesi için önem taşır (91).

### 2.1.4 Ülseratif kolitte rutin değerlendirmeler

Ülseratif kolit hastalığının doğasına ve tıbbi tedavide kullanılan ilaçlara bağlı olarak bazı komplikasyonların riski artar. Bunların önüne geçmek için hastaların rutin olarak değerlendirilmeleri önerilir (240).

#### 2.1.4.1 Kolon sağlığının değerlendirilmesi

Ülseratif kolitte endoskopik iyileşmenin sağlanması birincil hedeftir. Semptomlar, endoskopik aktivite ile her zaman korelasyon göstermeyebilir (241,242). Bu nedenle, kolonoskopi ile mukozal inflamasyon doğrudan değerlendirilmelidir (243). ÜK ayrıca

kolorektal kanser riskinde artış ile ilişkilidir. Bu nedenle, hastalarda uzun süreli bakımın temel unsurlarından biri kolonoskopi ile kolon kanseri taramasıdır (94). Sol taraflı ve yaygın hastalığı olan hastalarda kolorektal kanser riski daha yüksekken, proktit ve proktosigmoiditli hastalarda genel popülasyona yakın kanser oranları tespit edilmiştir (244). Eşlik eden primer sklerozan kolanjit, genç yaşta tanı alma, ailede kolorektal kanser öyküsü, erkek olmak, kolorektal kanser riskini artıran faktörler arasındadır (245). Bununla birlikte, erken müdahale ile kolon inflamasyonu kontrol altına alındığında, kolorektal kanser riskinde azalma beklenir (246). Genel olarak hastalara semptomlar düzelene kadar 3-6 ayda bir ve semptomlar düzeldikten sonra 6-12 ayda bir doğrudan kolon değerlendirilmesi yapılmalıdır (247). Amerikan Gastroenteroloji Derneği'nin güncel kılavuzları, tanıdan 8 yıl sonra tüm hastalarda rutin kolorektal kanser taramasının başlamasını önerir (248). Tarama sıklığı, kolorektal kanser için risk faktörleri tarafından hastaya özgü olarak belirlenmelidir. Yaygın koliti ve sol taraflı hastalığı olan hastalara 1-2 yılda bir yapılmalıdır (200). Primer sklerozan kolanjiti olan hastalara ise tanı anından itibaren başlanan yıllık tarama kolonoskopisi tavsiye edilir (249).

#### 2.1.4.2 Cilt sağlığının değerlendirilmesi

İnflamatuar bağırsak hastalıkları, melanom cilt kanseri riskinde küçük bir artışla ilişkilidir (250). Ayrıca, tiopürinler melanom dışı cilt kanseri riskini artırırken, biyolojik ilaçlar yüksek melanom oranlarıyla ilişkilidir (250,251). Bu ilaçları geçmişte kullanmış veya halihazırda kullanan hastaların güneşe maruz kalmayı sınırlamaları, güneş kremi kullanmaları ve düzenli dermatolojik değerlendirme yaptırmaları önerilir (250).

#### 2.1.4.3 Kemik sağlığının değerlendirilmesi

Kortikosteroid kullanan hastalarda osteopeni ve osteoporoz riskleri artar. Hastalar kortikosteroid tedavisi görüyorsa veya geçmişte en az 3 ay kortikosteroide maruz kalmışsa bilgisayarlı kemik mineralometrisi ve spesifik belirteçlerin (albümin için düzeltilmiş kalsiyum, iyonize kalsiyum, D vitamini, paratiroid hormonu, alkalen

fosfatazın kemik izoenzimi) biyokimyasal analizleri ile yıllık olarak kemik mineral yoğunluğu açısından izlenmelidir (252). ESPEN, bu hastalarda serum D vitamini ve kalsiyum seviyelerinin yeterli düzeylerin korunmasının önemini vurgulamaktadır (67). Steroid tedavisi gören hastalar kemik sağlığı için kalsiyum ve D vitamini takviyesi almalıdır (253).

#### 2.1.4.4 Anemi değerlendirmesi

Ülseratif kolit hastalarında anemi bir endişe konusudur (26). Yaygın kolit, daha şiddetli anemi ile ilişkilendirilmiştir (254). Demir eksikliği, aneminin en yaygın nedenlerinden biridir (67). İBH hastalarında bağırsak rezeksiyonu ile azalan emilim, yetersiz beslenme, kan kaybı ve kronik inflamasyon demir eksikliği nedenleri arasındadır (255). Serum ferritin seviyeleri <100 µg/L veya transferin satürasyonu <%20 olması bu hastalarda demir eksikliğini yansıtır. Klinik, biyokimyasal veya endoskopik olarak inflamasyon belirtileri olmayanlarda serum ferritin seviyelerinin <30 µg/L olması demir eksikliği anemisi tanısının temelidir. (256). Demir eksikliği saptandığında demir takviyesine başlanmalıdır (255). Hastanın serum hemoglobin seviyesi ≤10 g/dL veya aktif hastalık evresindeyse intravenöz (İV) demir ile tedavi edilmelidir. Demir eksikliğinin düzeltilmesi, yaşam kalitesinin iyileştirilmesinde önemli bir etkiye sahiptir (256). Demir eksikliğine ek olarak, ÜK hastalarında folik asit eksikliği genel popülasyona kıyasla anlamlı derecede daha yaygındır (257). Yetersiz diyet alımı ve metotreksat veya sülfalazin kullanımına bağlı etkileşimler eksikliğin muhtemel nedenleridir (67). Tıbbi tedavide yaygın olarak kullanılan bu ilaçlar, folat emilimini engelleme potansiyeline sahiptir (258). ESPEN, sülfalazin ve metotreksat ile tedavi edilen hastalara folik asit takviyesi yapılmasını önerir (67). Bununla birlikte, folik asit takviyesinin İBH hastalarında kolorektal kanser gelişimine karşı koruyucu etki gösterdiği bulunmuştur (259). Tüm İBH hastalarının yaştan bağımsız olarak anemi için taranması önerilir. Remisyon dönemindeki veya hafif ÜK hastalarında 6-12 ayda bir ve aktif inflamasyonu olan hastalarda 3 ayda bir anemi için takip yapılmalıdır (67).

#### 2.1.4.5 Beslenme durumunun değerlendirilmesi

İnflamatuar bağırsak hastalarında malnütrisyon yaygın oranda ortaya çıkar (260). Pediyatrik hastaların %20'sinin yetersiz beslendiği ve hastalığın şiddeti artıkça tüm hastaların beslenme durumunun kötüleştiği ortaya koyulmuştur (261). Görünürde beslenme eksikliği olmayan yetişkin hastalarda beslenme durumunun bir göstergesi olarak vücut kompozisyonu değerlendirmeleri, yağsız vücut ağırlığının önemli ölçüde azaldığını göstermiştir (262). Remisyon dönemindeki hastalar beslenme durumu açısından riskli değildir. Aktif hastalık döneminde veya cerrahi müdahaleden önce hastalar malnütrisyon açısından değerlendirilmelidir (26).

### 2.1.5 Ülseratif kolitin tıbbi tedavisi

Çok yönlü etiyolojisi ve semptomları nedeniyle ÜK'in yönetimi ve tıbbi tedavisi karmaşıktır (263). Tedavinin amacı, endoskopik remisyonu sağlamak, steroid kullanmadan remisyonu sürdürmek, semptomları ortadan kaldırmak, komplikasyon riskini azaltmak ve yaşam kalitesini iyileştirmektir. Remisyon, rektal kanamanın kesilmesi ve bağırsak hareketlerinin azalması gibi klinik semptomların ortadan kalkması ve endoskopik iyileşmenin sağlanması ile tanımlanır (247). Birincil tedavi hedefi, semptomları azaltmaktan ziyade mukozal iyileşmeyi sağlamak olmalıdır (264). Mukozal iyileşme, kortikosteroid kullanımı, hastaneye yatış sıklığı, kolektomi ihtiyacı ve kolorektal kanser riskinin azalmasıyla ilişkilidir (265).

Hastalığın tedavisinde 5-ASA, kortikosteroidler, bağışıklık sistemi düzenleyicileri tiyopurinler, TNF'i ve integrinleri hedefleyen biyolojik ilaçlardan oluşan farklı ilaç sınıfları kullanılır (12,91). Hastaların tedaviye verdikleri yanıtlara bağlı olarak adım adım yaklaşım uygundur (266). Tedavinin belirlenmesi için yönergeler mevcuttur (267). İlaç seçimi ve tedavinin planlanması, başlıca olarak hastalığın derecesine, tutulum alanına ve inflamasyonun şiddetine göre belirlenir. Proktitli hastalar yalnızca topikal tedaviye ihtiyaç duyarken, daha yaygın hastalığı olan hastalar sistemik tedaviden yarar sağlar. Hastalığı tamamen ortadan kaldırabilen bir tedavi henüz bulunamamıştır (268). Remisyonu hızlıca başlatan ve uzun süre devam

etmesini sağlayan, güvenli ve iyi tolere edilen yeni ajanların bulunması için çalışmalar devam etmektedir (269).

5-aminosalisilatlar, hafif ve orta dereceli hastalıkta birinci tedavi seçeneği olarak oral, rektal veya kombinasyon halinde kullanılır (270). Genellikle 2 ila 4 hafta içinde hastalar ilaca yanıt verir. Remisyonun başlaması 8 haftaya kadar sürebilir (267). Remisyonu sürdürmek için ilaca devam edilmelidir (266). Günde 2 g veya daha yüksek oral 5-ASA dozları, remisyonu başlatmak ve sürdürmek için düşük dozlardan daha etkilidir (271). Sol taraflı veya yaygın hastalığı olan hastalarda, oral ve topikal 5-ASA kombinasyon tedavisi remisyonu başlatmak için avantaj sağlar (270). 5-ASA molekülünü içeren farklı ilaç formülasyonları mevcuttur. Bunlar arasında etkinlik veya güvenlik açısından önemli bir fark bulunmaz (272). Mesalazin, hem remisyonu başlatmak hem de sürdürmek için etkili bir 5-ASA formülasyonudur. Hastaların yalnızca %15'inde mesalazine karşı yan etkiler bildirilmiştir ve güvenli kabul edilir (201). Bu reaksiyonlar arasında diyare (%3), baş ağrısı (%2), mide bulantısı (%2), ve döküntü (%1) vardır (20). Diyare sıklığı arttığında, ilaca devam edilmemelidir (94). Mesalazin kullanımına bağlı olarak nadiren İnterstisyel nefrit ve nefrotik sendrom ortaya çıkar (20). İnterstisyel nefrit riskine karşılık böbrek fonksiyonları rutin olarak izlenmelidir (273). Mesalazinin kolorektal kanser riskini azalttığı bulunmuştur (274).

Sülfasalazin, 5-ASA'ya metabolize olur ve 5-ASA ilaçlarına benzer etkinliğe sahiptir. Mesalazine kıyasla tolerasyonu daha düşüktür (267). Sülfasalazin ile tedavi edilen hastaların %10-45'inde yan etkiler görülebilir. Bu yan etkiler baş ağrısı, mide bulantısı, epigastrik ağrı ve diyaredir. Mesalazinden farklı olarak, bunlar doza bağlıdır. Stevens-Johnson sendromu, pankreatit, agranülositoz ve alveolit, ilacın kullanımı ile gelişen ender reaksiyonlardır (20).

Orta ve şiddetli hastalarda veya 5-ASA tedavisine yanıt vermeyen hafif ve orta dereceli hastalarda remisyonun başlatılması için kortikosteroidler kullanılır (275). Hafif ve orta dereceli hastalık alevlenmeleri için budesonidin kolon salınımlı bir formülasyonu olan Budesonide MMX daha az yan etki yaratır (276). Oral prednizon gibi sistemik kortikosteroidler, orta ve şiddetli hastalıkta sıklıkla tercih edilir. (94).

Sistemik kortikosteroidler ile remisyon sağlamak için başlangıç dozu günlük 40-60 mg prednizon veya eşdeğer oral steroiddir (200). Hastalar 2 hafta içinde yanıt verir. Ardından steroidler azaltılarak kesilmelidir. Çok sayıda geri dönüşü olmayan komplikasyonları ve yan etkileri nedeniyle, uzun süreli tedavide kullanılmamalıdır (267). Remisyonun sürdürülmesinde rolü bulunmaz (94). Yaklaşık sekiz haftada dozu sıfıra indirilmelidir (234). Kortikosteroidler kullanılarak remisyon sağlandığında 5-ASA idame tedavisi düşünülmelidir (12,91). Ancak, 5-ASA'ların başarısız olduğu veya steroidleri uygun şekilde azaltamayan hastalarda remisyonun sürdürülmesi için tiopurinler veya biyolojik ilaçlar kullanılarak idame tedavisi planlanmalıdır (267). Hastaların %15'inde oral prednizona yeterli yanıt gelişmez ve akut şiddetli ÜK gelişir. Bu durumda İV kortikosteroid tedavisi için hastane acil yatış gerekir (277). Hastaların üçte ikisi, İV kortikosteroidlere yanıt verir (278). İV kortikosteroidlere yanıt vermeyen hastalarda infliximab veya siklosporin ile kurtarma tedavisi veya cerrahi seçenekleri değerlendirilmelidir (279).

Tiyopurin bileşikleri (azatioprin ve merkaptopurin), bağışıklık sistemi düzenleyici biyolojik ajanlardır. Bağışıklık sistemini baskılayarak bağırsak inflamasyonunu azaltmayı ve kontrol etmeyi amaçlar. Kortikosteroidlerin kesilmesinden sonraki altı hafta içinde hastalığı tekrarlayan ve kortikosteroidlere karşı toleranssız olan hastalarda remisyonun sürdürülmesinde sıklıkla kullanılan ilaç sınıfıdır. Remisyonun başlatılmasında rolü yoktur (280). Terapötik etkinin ortaya çıkması 6 ila 12 hafta kadar sürer (94). İlaca başladıktan iki veya üç hafta sonra ortaya çıkan ve ilaç kesildiğinde kaybolan grip benzeri semptomlar (miyalji, baş ağrısı ve ishal), GİS yan etkiler (bulantı ve kusma), aniden gelişebilen lökopeni, hepatit, pankreatit, döküntü ve enfeksiyonlar dahil olmak üzere birçok yan etki ile ilişkilidir (281). Şiddetli lökopeni ile ortaya çıkan enfeksiyon nedeniyle mortaliteye yol açma riski vardır, ancak nadirdir. Lökopeni, tiopurin metiltransferaz (TPMT) enzimlerinin aktivitesi ile ilgilidir. Bu nedenle, tiyopurin tedavisine başlamadan önce, hastanın ilacı metabolize etme kabiliyetini belirlemek için TPMT enzim aktivitesi değerlendirilmelidir (282). Enzim aktivitesi, popülasyonun %0,3'ünde düşüktür veya yoktur. Bu hastalarda tiopurin kullanımından kaçınılmalıdır (94). Enzim aktivitesi normal olan hastalarda, başlangıç dozu merkaptopurinin için 1 ila 1,5 mg/kg ve azatioprin için 2 ila 2,5 mg/kg'dır. Orta

seviyeli enzim aktivitesi durumunda, ilaç toksisitesini önlemek için başlangıç dozu %25 ila %50 oranında azaltılmalıdır (283). Azatioprin alan hastalarda, Epstein Barr virüsü enfeksiyonu ile ilişkili B hücreli lenfoma riskinde hafif bir artış gösterilmiştir (284). İlaca başlarken Epstein-Barr virüsü için IgG negatif olanlar, lenfoma riski en yüksek hasta grubudur (285). Bu hastalarda yüksek lenfoma riski nedeniyle tiopürinler kullanılmamalıdır. Bazı vakalarda tedavi yanıtının iyileştirilmesi için tiopürin bir anti-TNF ajanı ile birlikte kullanılır. Kombinasyon tedavisi, hepatoselüler T hücreli lenfoma başta olmak üzere yan etkilerin riskini artırır (286).

Tümör nekroz faktör-a inhibitörleri (infliximab, adalimumab ve golimumab), orta ve şiddetli ÜK tedavisinde remisyonun başlatılması ve sürdürülmesi için kullanılan biyolojik ajanlardır (287,288). Remisyonu başlatmak için genellikle kortikosteroidlerle birlikte kullanılır (289). Adalimumab ve golimumab, hastaların deri altına enjeksiyon yoluyla kendi kendine uyguladıkları tamamen hümanize anti-TNF antikorlarıdır (104,289). Infliximab ise İV uygulanan kimerik (%75 insan, %25 murin) bir anti-TNF antikorudur (104,289). Daha yüksek remisyon ve mukozal iyileşme oranlarına sahip olması açısından ile adalimumab ve golimumabdan daha üstündür (290,291). Bununla birlikte, üç anti-TNF ajanı benzer etkinlik ve güvenlik profillerine sahiptir (292,293). Anti-TNF ajanlarının etkilerinin görülmesi 6 ila 12 hafta sürer (94). Mukozal iyileşmenin sağlanması, bir yılı bulabilir (289). Bu ilaçlar genel olarak güvenli olmakla birlikte, birtakım riskler barındırır (293). Başlangıç testleri ve izlemler ile bu riskler en aza indirilebilir. Soğuk algınlığı, orta kulak iltihabı, sinüzit gibi ciddi olmayan enfeksiyonlar, laboratuvar testlerindeki anormaliler, melanoma ve lenfoma yan etkilerdir (293). Tedavi edilmemiş latent tüberkülozu olan hastalarda anti-TNF tedavisi mortalite riskini artırabilir. Anti-TNF tedavisine başlamadan önce tüm hastalara gizli tüberküloz ve kronik hepatit B enfeksiyonunu dışlamak için test yapılmalıdır. Gizli tüberküloz veya hepatit B tespit edilirse, hasta anti-TNF tedavisine başlamadan önce bir uzmana sevk edilmelidir (94). Anti-TNF ajanları antikor gelişimi riski taşır ve bu durum ilacın etkinliğini azaltabilir (91). Antikor gelişimi riskini en aza indirmek ve ilacın etkisi artırmak için, tiopurinler ile birlikte kullanılmaları önerilir (287,294). Bu kombinasyon tedavisi, kortikosteroid içermeyen klinik remisyonu ve mukozal iyileşmeyi destekler (292).

Kortikosteroidler, tiopurinler veya anti-TNF ajanlar ile standart tedavinin başarısız olduğu orta ve şiddetli hastalıkta integrin reseptör antagonistleri kullanılır. Vedolizumab, Gıda ve İlaç İdaresi tarafından onaylanan ilk seçici adezyon molekülü inhibitörüdür (295). Tamamen hümanize monoklonal bir antikordur. Klinik remisyonu ve mukozal iyileşmeyi başlatma ve sürdürmede etkilidir (295). ÜK tedavisinde en güvenli biyolojik olarak kabul edilir (296). Bağırsakta a4b7-heterodimer adezyon molekülünü bloke ederek lökosit göçünü ve inflamasyonu baskılar. Etkisi 4 ila 6 ay sonra görülür (297). Ciddi bir yan etki profiline sahip değildir (94). Başlıca yan etkisi enterik enfeksiyonlardır. Teoride, bir viral beyin enfeksiyonu olan progresif multifokal lökoensefalopati gelişimine yol açma riski bulunmakla birlikte, vedolizumab sebebiyle ortaya çıkan ilerleyici multifokal lökoensefalopati vakası henüz bildirilmemiştir (298).

Orta ve şiddetli ÜK tedavisinde kullanılan diğer biyolojik ilaç sınıfı janus kinaz (JAK) inhibitörleridir. Tofasitinib, 2018 yılında onaylanmış bir JAK inhibitörüdür (91). Klinik remisyonun ve mukozal iyileşmenin sağlanmasında oldukça etkilidir (299). Altı hafta içinde hızlı şekilde etki eder (91). Güvenlik profili kabul edilebilir seviyededir. Anti-TNF ajanları ile benzer yan etkilere sahiptir. En yaygın yan etkiler, enfeksiyonlar ve herpes zoster hastalığını yeniden etkinleştirmesidir (300). Bu riski azaltmak için tofasitinib ile tedaviye başlamadan önce inaktive edilmiş herpes zoster aşısı yapılması önerilir. İV kortikosteroidlere yanıt vermeyen ÜK hastalarında ilacın bir kurtarma tedavisi olarak kullanılıp kullanılamayacağı henüz bilinmemektedir (91).

### 2.1.6 Ülseratif kolitin cerrahi tedavisi

Hastaların yaklaşık %15-25'i tıbbi tedavilere rağmen ilerleyen dönemlerde cerrahi müdahaleye ihtiyaç duyar (301). 40 yaşından erken tanı almak, yaygın tutulum, sistemik steroid ihtiyacı ve inflamatuar belirteçlerin yüksekliği kolektomi için risk faktörleridir (302). Toksik megakolon, perforasyon, kontrol edilemeyen kanama, başarısız tıbbi tedavi, kortikosteroid bağımlılığı, İV kortikosteroidlere ve biyolojik ilaçlara yanıt vermeyen akut şiddetli hastalık, kolon displazisi ve neoplazisi, endoskopik olarak çıkarılması uygun olmayan displastik lezyonlar veya kolon kanseri olan hastalarda cerrahi endikedir (94). Cerrahinin gecikmesi operasyon sonrası

komplikasyonları artırır (303). Bununla birlikte, bağışıklık sistemi düzenleyicilerin ve biyolojik ajanların kullanımı ile birlikte kolektomi oranları son on yılda önemli ölçüde azalmıştır (304).

Ülseratif kolitte en sık uygulanan cerrahi girişim restoratif proktokolektomi ile ileal poş-anal anastomoz (İPAA)'dur. Hastaların %33'ünde İPAA'u takiben erken postoperatif komplikasyonlar ortaya çıkar (305). Hastaların bir kısmında bağırsak tıkanıklıkları ve striktürler gibi geç komplikasyonlar da görülür (306). Poşit, ileal poşun spesifik olmayan bir inflamatuar durumudur ve İPAA'u takiben en sık karşılaşılan postoperatif sorundur (307). İPAA'lu hastaların %46'sında en az bir poşit atağı gerçekleşir (308). Başlangıçta, hastalar günde dört ila yedi bağırsak hareketi yaşar. Poşit ile bağırsak hareketleri artar. Sıkışma, idrar kaçırma veya karında rahatsızlık ortaya çıkar (308). Poşit epizodu birkaç haftalık siprofloksasin veya metronidazol tedavisiyle başarılı bir şekilde tedavi edilir (306). Buna rağmen, hastaların %10-15'inde devam eden sık relapslar veya semptomlar ile birlikte kronik poşit gelişir (307).

### 2.1.7 Ülseratif kolitin tıbbi beslenme tedavisi

Ülseratif kolit hastalığında tıbbi beslenme tedavisi, hastaların beslenme durumunu optimize etmeyi, bağırsak mikrobiyotasını ve epitel bariyer fonksiyonunu iyileştirmeyi, semptomları yönetmeyi ve kolon inflamasyonunu azaltmayı amaçlar (22). Hastaların belirli besinlerin yararları ve zararları hakkındaki algıları, besin alımlarını ve beslenme durumlarını etkiler. İBH hastaları sıklıkla belirli besinleri nüksler için bir risk faktörü olarak algıladığını belirtmiştir (309). Hastaların büyük bir kısmının beslenmeyi hastalığın seyrini etkileyen önemli bir parça olarak gördüğü, ancak çok azının uzmanlardan destek aldığı bulunmuştur (310). Uluslararası organizasyonlar ve dernekler tarafından sunulan spesifik beslenme önerileri haricinde etkinliği kanıtlanmış ve tedavi kılavuzlarında yer edinmiş bütüncül bir diyet yaklaşımı bulunmamaktadır (26).

#### 2.1.7.1 Enerji ve besin öğesi gereksinimleri

Aktif hastalık durumunda, inflamatuar sitokinlerin etkisiyle iştah azalması, GİS semptomlar nedeniyle diyet alımın azalması veya emilim bozuklukları ortaya çıkabilir. Malnütrisyonla ilişkili komplikasyonları önlemek, ağırlığı korumak ve genel sağlığı iyileştirilmek için hastaların yeterli enerji ve besin öğeleri alımlarını sürdürdüğü zengin ve dengeli bir diyet önerilir (311). Diyet, hastalık derecesi ve yaygınlığı göz önünde bulundurularak düzenlenmelidir (311). Vücut kütle indeksine (VKİ) bağlı olarak hastaların ihtiyaç duyduğu enerji hesaplanmalıdır (312). Genel olarak 3-4 saatte bir küçük öğünler tüketilmelidir. Uzun süre boyunca, ciddi seviyede yetersiz beslenmiş (VKİ <18,5) hastalar refeeding sendromu riski altındadır (253).

##### 2.1.7.1.1 Karbonhidrat ve lif

Yeterli beslenmeyi sağlamak için hastalar uygun miktarda ve sağlıklı kaynaklardan gelen karbonhidratları tüketmelidir (312). Hastaların karbonhidrat tüketiminde diyet liflere dikkat edilmelidir. Diyet lifler, insanlar tarafından sindirilemeyen bitkisel karbonhidratlardır (25,313). Diyet lifinin hastalar üzerindeki etkileri tüketilen lifin miktarına ve özelliklerine göre farklılık gösterir (313). Suda çözünen ve suda çözünmeyen fraksiyonlar, bağırsak mukozasında farklı etkilere yol açar. Bu nedenle, hastalık şiddeti, tutulumu ve semptomlara bağlı olarak diyet liflerin tüketim önerileri farklılaşır (314).

Bağırsak strüktürleri olan hastalara düşük lifli diyet faydalı olabilir. Yüksek lifli besinlerden, çiğ meyve ve sebzelerden kaçınılmalıdır (27). Proktit hastalarında kabızlık bir problemdir ve yüksek rezidülü bir diyet endikedir (315). Alevlenme dönemleri ile aktif hastalık sırasında semptomları yönetmek ve dışkı antijenlerinin inflamasyonlu bölgelere geçişini azaltmak amacıyla diyet lif alımı azaltılmalıdır (24,26,27,315,316). Bununla birlikte, uzun süreli düşük lifli diyet, meyve ve sebzelerden büyük oranda kaçınıldığı için uygulanması, folat, A vitamini, C vitamini ve potasyum eksikliklerine yol açabilir (315). KZYA üretimini azaltabilir (317), kolon mukusunu parçalayan bakterilerin aktivitesini destekleyebilir ve agresif koliti teşvik

edebilir (318). Bu nedenle, semptomlar düzeldiğinde tam tahıllılar, meyve ve sebzeler başta olmak üzere yüksek lifli besinler yavaş yavaş ve küçük miktarda diyete tekrar dahil edilmelidir (315). Remisyon dönemindeki hastalarda strüktürler olmadıkça diyet lifi kısıtlanmamalıdır (315,319). Tam tersine, bu hastalarda lif içeriği yüksek bir diyet faydalı etki gösterebilir (67). Çözünür lifin KZYA'nin üretimini artırma potansiyeli vardır (320).

#### 2.1.7.1.2 Protein

Diyet protein ihtiyacı hastalığın yarattığı inflamasyon yüküne ve hastanın vücut ağırlığına göre belirlenir. Hastaların günlük protein ihtiyacı ortalama 1-1,5 g/kg'dır. Aktif hastalıkta 1,5g/kg'a yakın protein alımı önerilir (312).

#### 2.1.7.1.3 Yağ

Yüksek yağlı diyet, bağırsak mikrobiyotasının bileşiminde ve gen ifadesinde önemli değişimlere neden olur (166). Toplam yağ, doymuş yağlar ve omega-6 yağ asitlerinin artmış alımı ile omega-3 yağ asitlerinin azalmış alımı hastalık etiyolojisi ile ilişkilendirilmiştir (189). Bağırsak inflamasyonunu ve proinflamatuar ortamı destekleyen patojenik bakterilerin büyümesini destekler (321). Deney hayvanlarında uzun süre yüksek yağlı diyetle beslenmenin koliti teşvik ettiği ve kolonun bariyer fonksiyonunu bozduğu gösterilmiştir (322). Remisyon dönemindeki hastalarda yüksek diyet yağ alımı alevlenme riskini artırmış (323), diğer yandan yüksek omega-3:omega-6 oranı remisyonda kalmayı desteklemiştir (324). Yüksek yağlı besinler potansiyel tetikleyiciler olarak kabul edildiği için fazla yağ tüketiminden kaçınılmalı ve diyetin yağ asidi örüntüsüne dikkat edilmelidir. Fazla yağlı ve kızarmış yiyecekler tüketilmemelidir (315).

#### 2.1.7.1.4 Sıvı alımı

Hastalar gün içerisinde en az 1,5-2 litre su tüketmelidir (311). Aktif hastalık sırasında sıvı alımı artırılmalıdır (312). Posasız sebze ve meyve suları sıvı alımını

desteklemek için kullanılabilir. Şeker veya mısır şurubu içeren içecekler, kafeinli içecekler ve alkol semptomları artırabileceği için kaçınılmalıdır (325).

#### 2.1.7.2 Besin gruplarına göre öneriler

##### 2.1.7.2.1 Ekmek ve tahıllar

Aktif hastalık sırasında lif içeriği düşük tahıllar önerilir. Tam buğday, kepekli, tam tahıllar ve yağlı tohumlar ile üretilen ekmek ve tahıl ürünlerinden kaçınılmalıdır (27). Tarım uygulamalarındaki teknolojiler ile günümüzde tahıllar büyük ölçüde modifiye edilerek modern tahıllar elde edilmiştir. Gluten içerikleri artırılmış ve gen havuzları farklılaşmıştır (22). Genetik olarak değişikliğe uğramamış geleneksel tohumlardan elde edilen tahılların immünojenik etkileri ve dolayısıyla GİS'de bağışıklık yanıtını tetikleme ve inflamasyona yol açma etkileri daha azdır. Bu tahıllardan elde edilen ürünlerin tercih edilmesi önerilir. Glutensiz olması nedeniyle bağırsak mukozal inflamasyon semptomlarını hafifletme potansiyeliyle pirinç tüketimi endikedir (22,25). Diğer yandan, glutenin hastalık seyrine etkileri hala netlik kazanmamıştır ve tüm hastalara glutensiz diyet önerilmemelidir (25).

##### 2.1.7.2.2 Sebze ve meyveler

Sebze ve meyve tüketimi nükslere karşı koruyucu etki gösterir (403). Bu nedenle, tolerasyon problemi olmayan hastalar günde beş porsiyon tüketilmelidir (325). Meyve ve sebzeler, mümkün olduğu kadar kabuksuz ve pişmiş tercih edilmelidir (325). Suyunu sıkarak lif içeriğini uzaklaştırma ile hastalığın her aşamasında tüketilebilir. Sebzelerin çiğ tüketiminden her zaman kaçınılmalıdır (22,25). Alevlenme dönemlerinde kabuklu ve çekirdekli meyveler ile çiğ yeşil sebzeler potansiyel olarak tetikleyicidir (22,25). Pancar, brokoli, brüksel lahanası, lahana, lahana turşusu, karnabahar, mısır, ıspanak, mantar, bamya, soğan, yaban havucu, biber, kış kabağı, mısır ve çiğ yeşillikler sınırlandırılmalıdır (27). İyi pişmiş, püre haline getirilmiş veya suyu sıkılarak posadan arındırılmış, düşük lifli kabuksuz meyveler daha iyi tolere edilir (315). Çözünmeyen lif fraksiyonları bakımından fakir olması nedeniyle kabuksuz

elma, olgun muz ve kavunun semptom geliştirme olasılığı daha düşüktür. Bu meyveler hariç_tüm çiğ ve kuru meyveler ile erik suyu diyetten uzaklaştırılmalıdır. Hasta remisyon dönemine girdiğinde tolerasyonun artması ile birlikte meyveler çiğ olarak tüketilebilir. Mevsim meyveleri ile lahana, brokoli, enginar, domates ve biber gibi çözünmeyen lif içeriği yüksek olan sebzeler GİS semptomlar izlenerek, dikkatli ve kademeli olarak diyete dahil edilmelidir (22,25).

#### 2.1.7.2.3 Süt ve süt ürünleri

Fermente süt ürünlerinin içeriğindeki mikroorganizmalar, bağırsak mikrobiyotasını ve bağışıklık sistemini düzenleyerek hastalık gelişimini ve seyrini olumlu yönde etkiler (25). Ek olarak, bağışıklık düzenleyici özelliklere sahip biyoaktif maddeler açısından zengin kaynaklardır. Bu nedenle, hastaların diyetlerinde günde iki porsiyon yer almalıdır (325). Tolerasyon sorunu yaşanmadığı sürece diyetten çıkarılmamalıdır (27). Diğer yandan, ÜK hastalarında toplumun geneline kıyasla daha yüksek oranda laktoz malabsorbsiyonu bulunmuştur (327,328). Laktoz intoleransı olan hastalarda laktozlu süt ve süt ürünlerinin tüketimi abdominal şişkinlik ve diyare başta olmak üzere GİS semptomların gelişimini destekleyerek hastalık şiddetini artırabilir (329). Bu hastaların diyetlerinde laktozun kısıtlanması veya tamamen çıkarılması semptomatik iyileşme sağlayabilir (330). Süt ürünlerinin kısıtlanması kemik mineral yoğunluğunu olumsuz etkileyebilir ve osteoporoz riskini artırabilir (331). Laktoz alımından kaçınıldığında tofu, kara lahana, düşük laktozlu peynir veya laktozsuz süt gibi alternatif besin kaynakları tüketilmelidir (311).

#### 2.1.7.2.4 Kurubaklagiller

Kurubaklagiller, düşük yağ oranına ve zengin mineral ve vitamin içeriğine sahip bitkisel protein kaynaklarıdır (332). Aktif hastalık döneminde semptomların şiddetlenmesi destekleyebileceği için sınırlı tüketilmelidir (27). Remisyon döneminde, bireysel tolerans dikkate alınarak diyete dahil edilmelidir (25). Tolere edebilen hastaların kurubaklagilleri haftada 2-3 kez, kabuğundan ayrılmış olarak tüketmesi önerilir (325).

#### 2.1.7.2.5 Et, tavuk, balık ve yumurta

Hastalar protein içeren besinleri yeterli miktarda tüketmelidir (191). Fazla kırmızı et ve işlenmiş et tüketimi, kolon mukozal inflamasyonun alevlenmesine ve hastalığın nüksüne katkıda bulunur (333). Hastalığın hangi dönemi olduğu fark etmeksizin, bunların tüketimini sınırlandırmak ve diğer protein kaynaklarını diyete dahil etmek remisyon süresini uzatır (325). Balık, beyaz et ve yumurta dahil olmak üzere yağsız protein kaynakları kırmızı ete alternatiftir ve düzenli tüketilmelidir. Balık açısından zengin bir diyet, yüksek omega-3 yağ asitleri içeriği nedeniyle, bağışıklık aracılı hastalık riskinin azalmasıyla ilişkilidir (325). Özellikle aktif hastalık döneminde, yağlı, kızarmış veya işlenmiş etler ile kırmızı et yerine yağ ilave edilmeden hazırlanmış yumuşak ve iyi pişmiş etler tercih edilmelidir (315).

Yumurta, içeriğindeki fosfotidilkolin, ovotransferrin veya lizozim gibi biyoaktif bileşikler sayesinde inflamasyon önleyici maddelerin üretimini desteklerken, inflamatuar sitokinlerin sentezini baskılar (325). Ovotransferrin, kemirgenlerde klinik semptomları, ağırlık kaybını, inflamatuar sitokinleri ve histolojik hasarı azaltmıştır (334). Steroid tedavisine dirençli aktif hastalarda fosfatidilkolin tüketimi, remisyon oranlarını artırmış, hastalık aktivitesini azaltmış ve nüks olmaksızın steroid kullanımının kesilmesini sağlamıştır (335). İçeriğindeki besin öğelerinin hastalık üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle, yumurtanın diyete dahil etmesi önerilir (25).

#### 2.1.7.2.6 Yağlı tohumlar

Yağlı tohumlar, yüksek lif içeriği nedeniyle semptomların potansiyel tetikleyicileridir (325). Bu nedenle, tolerasyona bağlı olarak tüketilmeli ve aktif hastalık döneminde tercih edilmemelidir (336).

#### 2.1.7.3 Diyet takviyeleri

##### 2.1.7.3.1 D vitamini takviyesi

Sağlıklı bireylere kıyasla ÜK hastalarında D vitamini eksikliği iki kat daha fazla bulunmuştur (337). D vitamini eksikliğini tespit etmek için serum 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] düzeylerinin incelenmesi gerekir. 30–100 ng/mL 25(OH)D normal aralık olarak kabul edilir ve daha düşük değerler yetersizliği veya eksikliği yansıtır (272). Yetersiz D vitamini seviyeleri, bağırsak membran geçirgenliğini ve mukozal inflamasyonu artırarak hastalık seyrini kötüleştirir ve nüksleri artırır (339–341). Yeterli seviyeler, hastaların yaşam kalitesini iyileştirirken, nüks riskini ve cerrahi ihtiyacını azaltır (342). D vitamini eksikliği durumunda tüm hastalar D vitamini takviyesi kullanmalıdır (343).

##### 2.1.7.3.2 Omega-3 yağ asitleri takviyesi

Omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin yüksek diyet alımları, daha düşük kronik hastalık insidansı ile ilişkilidir (344). Bağırsak bariyeri geçirgenliğinin azaltılmasında, mikrobiyotanın düzenlenmesinde ve KZYA gibi anti-inflamatuar maddelerin üretiminin artırılmasında rol oynar (345). İBH'da mukozal iyileşmeyi desteklediği ve aktif semptomları hafiflettiği bulunmuştur (346). Fekal kalprotektin düzeylerini azaltmış ve remisyon sağlamada ve sürdürmede faydalı etkiler göstermiştir (347). Bununla birlikte, omega-3 yağ asitlerinin remisyonu desteklemede veya sürdürmede olumlu etkisine ilişkin kanıtların yeterli düzeyde olmadığı bildirilmiştir (348,349). Remisyon dönemindeki hastalarda diyet nüksleri geçici olarak geciktirdiği ancak önlemediği bulunmuştur (350). Bu nedenle, tıbbi beslenme tedavisinde diyet omega-3 yağ asitleri takviyelerinin rolü belirsizliğini korumaktadır (351). ESPEN kılavuzları remisyon sağlamak için ÜK hastalarında omega-3 yağ asitleri takviyelerini önermemektedir (67).

#### 2.1.7.3.3 Kurkumin takviyesi

Kurkumin antioksidan, anti inflamatuar, antiplatelet, kolesterol düşürücü, antibakteriyel ve anti fungal aktivitelere sahiptir (352). ÜK'de diyet kurkumin takviyelerinin çok sayıda olumlu etkileri ortaya koyulmuştur (25). Standart farmakolojik tedavi alan hafif ila orta dereceli hastalarda kurkumin takviyesi hastalık aktivitesini (353–356), dışkılama sıklığını (356,357) ve serolojik inflamasyon belirteçlerini (357) azaltmıştır. Klinik (354,355) ve endoskopik remisyonu (353–355) desteklemiş ve genel iyilik halini (356) artırmıştır. Remisyon dönemindeki hastalarda nüks oranlarını azaltmıştır (353). Belirgin bir yan etkisi gözlenmemiştir ve iyi tolere edildiği bildirilmiştir (26). Tasarımı güçlü, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalar ile ÜK'de etkinliği doğrulanmalıdır (352).

#### 2.1.7.3.4 Probiyotik takviyesi

Bağırsak disbiyozisi, duyarlı konakçıda inflamatuar yanıtları artırır. Bu nedenle, ÜK tedavisinde bağırsak mikrobiyota sağlığı kritiktir. Probiyotikler kullanılarak bağırsak mikrobiyotasının manipülasyonu ve anormal mukozal bağışıklık yanıtlarının etkisiz hale getirilmesi, hastalığın tedavisinde dikkat çeken bir stratejidir (66). Çok sayıda klinik çalışma, ÜK tedavisinde geleneksel ilaç tedavisine kıyasla probiyotikler ve ilaç kombinasyonundan oluşan tedavilerin daha yararlı olduğunu ortaya koymuştur. Kombinasyon tedavilerinin klinik göstergeleri ve kolon mukozal inflamasyonu azaltma, mikrobiyotayı düzenleme ile histolojik ve endoskopik iyileşme üzerinde daha güçlü etki ettiği bulunmuştur (358–360). Aktif hastalıkta standart tedaviye ek olarak Bifidobacterium longum, Enterococcus faecalis ve Lactobacillus acidophilus takviyesi nüks oranlarını ve kronik mukozal inflamasyonu azaltmıştır (361). VSL#3 ve ilaç tedavisinin hastalarda önemli ölçüde daha yüksek remisyon oranları ve daha hızlı remisyon ile sadece ilaç tedavisinden üstün olduğu bulunmuştur (362). Mesalazine yanıt vermeyen ÜK hastalarında VSL#3 takviyesi remisyon oranlarını artırmıştır (363). Bazı probiyotikler remisyonun başlatılması, sürdürülmesi ile klinik ve endoskopik nüks oranları açısından ilaç tedavisi kadar etkili bulunmuştur (440–444). Lactobacillus rhamnosus GG takviyesi, klinik ve endoskopik nüks oranları açısından

mesalazin kadar etki etmiştir (366). E. coli Nissle 1917 takviyesi remisyon oranları ve remisyona kadar geçen süre (367) ve remisyonda kalma süresi (368) açısından mesalazine ile benzer etkinlik göstermiştir.

Probiyotiklerin genel olarak iyi tolere edilen, güvenli ve geleneksel tıbbi tedaviye yardımcı terapötiklerdir (68). Dünya Gastroenteroloji Organizasyonu, bazı probiyotiklerin hem yetişkin hem de pediatrik hafif ila orta dereceli aktif ÜK'de daha yüksek yanıt ve remisyon oranları elde etme konusunda geleneksel tedavi kadar güvenli ve etkili olduğunu bildirmiştir (369). ESPEN kılavuzları, remisyonun başlatılması ve sürdürülmesinde adjuvan tedavi olarak probiyotik takviyesini tavsiye etmiştir. Bununla birlikte, bakteriyemi olasılığı ve etkinliğine ilişkin veri eksikliği nedeniyle şiddetli hastalığın aktif evresinde kullanımı önerilmemiştir (67). Probiyotiklerin etki mekanizmalarının suşa özgü olduğu bilinmektedir (69). Bu nedenle, ÜK tedavisinde probiyotik mikroorganizmaların rolleri ayrı ayrı ele alınmalıdır (70).

#### 2.1.7.3.5 Amino asit takviyesi

Amino asitler, metabolik yolların kontrolünde ve bağırsak homeostazının korunmasında önemli etkilere sahiptir (370). İBH'da inflamasyonun etkisiyle amino asit metabolizması bozuklukları ortaya çıkar (28). Hastaların serum ve idrar aminoasit profilleri, sağlıklı bireylere kıyasla farklılık gösterir (371). Bu farklılıklar, aktif hastalık sırasında daha belirgin hale gelir (372,373). Metagenomik çalışmalar, İBH hastalarının bağırsak mikrobiyotasında amino asit biyosentez genlerinin aşağı doğru düzenlendiğini ve amino asit taşıyıcı genlerin yukarı doğru düzenlendiğini ortaya çıkartmış, mikrobiyal amino asit üretiminin azaldığını ve kullanım oranlarının arttığını göstermiştir (374,375). Amino asitler, makrofajların çoğalması ve T hücresi işlevi için kritik öneme sahiptir (376,377). Bu nedenle, inflamasyon sırasında konakçı bağışıklık hücreleri ve bağırsak mikrobiyotası tarafından belirli amino asitlere olan talep artar (28). ÜK'de amino asit talebini karşılayarak amino asit metabolizmasının düzenlenmesinin terapötik bir yaklaşım olabileceği düşünülmektedir (30).

İnflamatuar bağırsak hastalığında ve kemirgen kolit modellerinde kolon (372,373) ve kan (378,379) glutamin seviyelerinin azaldığı bulunmuştur. Glutamin eksikliği veya glutamin sentazın baskılanması, paraselüler geçirgenliği önemli ölçüde artırmış ve sıkı bağlantı proteinlerinin ifadelerini azaltmıştır (380,381). Kolit kemirgenlerde glutamin takviyesi ağırlık kaybını, kolon epitel hasarı, kolon mimarisinde bozulmaları (31–35,40,41) ve inflamasyonu (31,33,37–39) azaltmıştır. Bağırsak bariyeri fonksiyonunu korumuştur (36). Bağırsak mukozal hasarını iyileştirmiştir (29,40,263). Benzer şekilde, hastaların kolon ve serum arginin düzeylerinin azaldığı ve bu azalmanın hastalık şiddeti için yararlı bir biyobelirteç olduğu gösterilmiştir (29). Arginin, bağışıklık yanıtlarının, oksidatif sistemin ve bağırsak metabolizmasının düzenlenmesiyle bağırsak inflamasyonunun tedavisinde kritik bir işleve sahiptir (370). Mitojenle aktive olan protein kinaz p38'i aşağı doğru düzenleyerek enterositlerde lipopolisakkaritlerin neden olduğu bağışıklık hasarını hafifletmiştir (382). Kemirgen kolit modellerinde klinik ve biyokimyasal göstergeleri iyileştirmiştir (37,42). Mukozal geçirgenliği ve inflamasyonu azaltmıştır (37,43–46). Mukozal iyileşmeyi desteklemiş (383,384) ve kolon hasarını hafifletmiştir (44). Glisin takviyesi deneysel kolit modelinde diyareyi, ağırlık kaybını, kolon ülserasyonlarını ve proinflamatuar sitokinleri azaltmıştır (47). Bağışıklığı düzenleyerek yararlı bir etki göstermiştir (47). Prolin, domuz yavrularında *in vivo* inflamasyonu baskılamıştır (48). Kolit sıçanlarda, treonin, serin, prolin ve sistein takviyeleri, müsin sentezini ve salgısını artırarak kolon sağlığını desteklemiştir (385). Kolit domuzlarda, sistein takviyesi kolon inflamasyonunu ve geçirgenliğini azaltmıştır (386). Triptofan, domuz bağırsağında sıkı bağlantı proteinleri ifadelerini artırmış (387), deneysel kolit modelinde klinik semptomları ve proinflamatuar sitokin ifadelerini azaltmıştır (388). İBH'de diyet aminoasit takviyelerinin bağırsak bütünlüğüne ve hastalık seyrine olumlu etkilerini gösteren çalışmalar, farklı amino asitlerin terapötik potansiyellerinin daha kapsamlı şekilde araştırılması ihtiyacını ortaya koymuştur (29,370).

#### 2.1.7.4 Eliminasyon diyetleri

Eliminasyon diyetleri, belirli bir amaca yönelik olarak bireylerin diyetlerinden bazı besinlerin veya besin öğelerinin çıkarılması temeline dayanan diyet modelleridir.

ÜK hastalarında besinlerin yol açtığı semptomlar bireysel olarak değişkenlik gösterebilir (389). Semptomları tetikleyen besinlerin tespit edilmesi ve dışlanmasının klinik remisyon oranlarını artırdığı, ancak endoskopik veya histolojik iyileşme sağlamadığı bulunmuştur (23). Remisyon döneminde hastalar gereksiz besin kısıtlamalarından kaçınarak normal ve sağlıklı bir diyet tüketmelidir (311). Alevlenme döneminde ise diyetlerinden bazı besin öğelerinin çıkarılması semptomların hafifletilmesine yardımcı olabilir (27). Bununla birlikte, tolerasyon eksikliği, alerji veya terapötik fayda açıkça desteklenmeden belirli besinlerin ve besin gruplarının diyetten çıkarılması, hastaları beslenme durumunun bozulması ve beslenme yetersizlikleri için risk altına sokabilir (390). Yetersiz enerji alımı, makro ve mikro besin öğelerinin eksiklikleri ve ağırlık kaybına yol açabilir (24). ÜK'de eliminasyon diyetlerinin yeri netlik kazanmamıştır (25,26). ESPEN, hastalara belirli bir eliminasyon diyeti önermemektedir (67).

#### 2.1.7.4.1 Spesifik karbonhidrat diyeti

Spesifik Karbonhidrat diyeti (SKD), İBH'da en dikkat çeken eliminasyon diyetlerinden biridir (125). Kompleks karbonhidratların bağırsakta zayıf şekilde emilerek ve bakteriyel fermentasyona uğrayarak kolonda bakteriyel aşırı büyümeye ve mukozal inflamasyonda artışa neden olduğu fikrine dayanarak tasarlanmıştır (125). Disakkaritler, oligosakkaritler ve polisakkaritlerin diyetten çıkarılması ile gaz, şişkinlik ve karın ağrısı semptomlarının engellenmesi amaçlanır (8). Tüm tahıllar, bal hariç tatlandırıcılar, sofra şekeri, baklagiller, bamya, mısır, patates, yer elması gibi nişastalı sebzeler, tüm işlenmiş besinler ve düşük laktozlu sert peynirler ile tam fermente yoğurt dışındaki laktoz içeren tüm süt ürünleri elimine edilir (125). Taze meyvelerin ve nişasta içermeyen pişmiş sebzelerin tüketimi kabul edilir. İşlenmemiş etlere ve yumurtaya sınırlama olmaksızın izin verilir (330). Aktif hastalık durumunda bir yıl süreyle ve semptomlar ortadan kalktıktan sonra en az bir yıl daha diyetin sürdürülmesi önerilir (391). Kısıtlayıcı doğası nedeniyle diyete uzun süreli bağlılık zordur (330). İBH hastalarının semptomlarını ve klinik ve laboratuvar bulgularını azaltmıştır (392–397). Bağırsak mukozasında ve mikrobiyal bileşiminde iyileşme sağlamıştır (395). İnflamasyonu azaltma potansiyeli ile remisyonu başlatma ve

sürdürme etkinliği ortaya koyularak klinik faydaları doğrulanmıştır (398,399). Hastalar tarafından kolay tolere edildiği ve üç ila altı ayda semptomlarda düzelme sağladığı bildirilmiştir (394). Diğer yandan, B grubu vitaminleri, D vitamini, E vitamini ve kalsiyum alımında azalma ve ağırlık kaybına yol açma potansiyeli endişe vericidir (125). ÜK'de yararlı etkilerini doğrulamak için iyi tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır (125). Amerikan Crohn ve Kolit Vakfı, bağırsak strüktürleri olmadığı durumlarda, SKD'nin denemeye değer olduğunu belirtmiştir (27).

#### 2.1.7.4.2 Düşük FODMAP diyeti

FODMAP, fermente edilebilen oligosakkaritler, disakkaritler, monosakkaritler ve poliolleri tanımlar (400). Bu karbonhidratlar, ince bağırsakta zayıf şekilde emilir, ozmotik basınç etkisiyle bağırsak lümenine sıvı çeker ve kolon bakterileri tarafından fermantasyona uğrar. Böylelikle, kolonda aşırı bakteriyel büyümeye ve karın ağrısı, gaz, şişkinlik, kramp ve ishal gibi fonksiyonel GİS semptomlara yol açabilir (400). Düşük FODMAP diyeti, bu karbonhidratların alımının azaltılmasına dayanır (125). Fasulye, mercimek, laktozlu süt ürünleri, buğday, arpa ve çavdar bazlı tahıllar, elma, armut, kuru erik, sert çekirdekli meyveler, karpuz, enginar, karnabahar, bal, sarımsak, soğan ve inülin kısıtlanır. Düşük laktozlu veya laktoz içermeyen süt ürünleri, glutensiz tahıllar, muz, kavun, çilek, havuç, patates, ıspanak izin verilen besinler arasındadır (330). Düşük FODMAP diyeti, İBH hastalarında karın ağrısı, ishal, şişkinlik, dışkı sıklığı semptomlarını belirgin seviyede iyileştirmiştir (401–403). Hastalık aktivitesini azaltmış ve yaşam kalitesini artırmıştır (404). Bununla birlikte, diyetin bağırsak mikrobiyotası, inflamasyon ve endoskopik iyileşme üzerindeki etkileri belirsizliğini korumaktadır (8). Diyetin uzun süre uygulanması, prebiyotik etkili karbonhidratların alımının azaltması nedeniyle disbiyozisi destekleyebilir (405,406). Folat, tiamin ve B6 vitamini, kalsiyum, C vitamini, A vitamini ve potasyum alımının azalması ile hastaların beslenme durumunu bozabilir (24).

#### 2.1.7.4.3 Ülseratif kolit dışlama diyeti

Ülseratif Kolit Dışlama Diyeti (ÜKDD), ÜK için tasarlanmış bir eliminasyon diyetidir. Bağırsak mikrobiyotasının bileşimini düzenlemeyi hedefler (407). Hayvansal yağlara ve kükürt içeren amino asitlere maruziyeti azaltmak amacıyla protein ve doymuş yağ tüketimini sınırlar (27). Tekli doymamış yağ asitleri, triptofan, pektin ve dirençli nişasta alımının artırılmasına odaklanır. Bu nedenle, düşük proteinli, düşük yağlı ve yüksek lifli bir diyettir (407). İlk aşaması altı hafta sürer. Bu aşamada, sebze, meyve ve pirinç sınırsız olarak tüketilebilir. Yumurta, kümes hayvanları, yoğurt ve makarna tüketimine sınırlı olarak izin verilirken, kırmızı et, işlenmiş besinler ve şeker alımına ise izin verilmez. Yedinci haftadan on ikinci haftaya kadar süren ikinci aşamada ise hastaya daha fazla seçim özgürlüğü verilir. Bazı baklagiller diyete eklenir ve tahıl ürünlerinin tüketimi artar (407). Alevlenme dönemindeki hafif ile orta dereceli pediyatrik hastalar ile gerçekleştirilen bir pilot çalışmada, remisyon sağlamayı desteklediği ve semptomları iyileştirdiğini bildirilmiştir (27,407). Fekal mikrobiyal transplantasyona kıyasla daha yüksek remisyon ve mukozal iyileşme oranları sağladığı bulunmuştur (27). Diyetin etkinliğinin ortaya koyulması için ÜK hastalarında daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (25).

#### 2.1.7.4.4 Glutensiz diyet

Gluten, gliadin ve gluteninden oluşan bir tahıl proteinidir. Glutensiz diyette buğday, arpa ve çavdar başta olmak üzere gluten içeren tahıllar, bazı çorbalar ve soslar tamamen çıkarılır (24). İBH hastalarında glutensiz diyetin etkilerine ilişkin bulgular kısıtlıdır (330). Çölyak olmayan İBH hastalarının ince bağırsak mukozası ile yapılan *in vitro* çalışma, gliadinin bağırsak kemokin reseptörlerine bağlandığını, zonülinin salınmasına ve ardından ZO-1 sıkı bağlantı proteinlerinin bozulmasına yol açtığını göstermiştir (408). Farelerde glutensiz yem tüketimi CH gelişiminden korumuştur (409). Glutensiz diyet, İBH hastalarında semptomları ve alevlenme şiddetini azaltmıştır (410). Glutenin zayıf emilimi ve potansiyel immünojenitesi göz önüne alındığında, semptomatik İBH hastalarının glutensiz diyeti denemesi makul olabilir

(24). Hastalar herhangi bir semptomatik iyileşme göstermez ise gluten içeren besinlerin tüketimine güvenli bir şekilde yeniden başlayabilir (24).

#### 2.1.7.5 Enteral ve parenteral beslenme

Enteral ve parenteral beslenme, oral yolla yeterli beslenemeyen hastalarda beslenme desteği sağlayan mekanizmalardır (330). ÜK hastalarında sadece beslenme durumunu düzeltmek için enteral beslenmenin veya enteral beslenmenin mümkün olmadığı durumlarda parenteral beslenmenin bir rolü olabilir (411). Fonksiyonel bir GİS yolunun olduğu hastalarda diyet alımın yetersizliği veya önemli ağırlık kaybı durumunda enteral beslenme kullanılabilir (411). Orta ila şiddetli aktif İBH hastalarında, malabsorbsiyon veya GİS'in işlev bozukluğunda elementel veya semi-elementel ürünler polimerik ürünlerden daha iyi tolere edilir (412). Parenteral beslenme, enteral beslenmeyi tolere edemeyen veya GİS işlev kaybına uğrayan (uzun süreli obstrüksiyon, enterik fistül, kısa bağırsak) hastalarda düşünülebilir (312). ÜK tedavisinde ve remisyonun sürdürülmesinde etkileri kanıtlanmamıştır. ESPEN, İBH hastalarında enteral ve parenteral beslenmenin birincil veya idame tedavi olarak işlevi bulunmadığını bildirmiştir ve kullanımını önermemiştir (411). Akut inflamatuar dönemlerde parenteral beslenme kullanılarak bağırsak istirahati sağlanmamalıdır (67).

## 2.2 Kolajen Peptitler

Kolajen, memelilerde en bol bulunan yapısal proteindir (49). İnsan vücudu tarafından üretilebilir (413). İnsanların yaşamları boyunca vücutlarında bulunan kolajen miktarı sürekli değişim gösterir. Gençlik döneminde kolajen üretimi ve bozulması dengeli olmakla birlikte, dokuların olgunlaşması ile yıkım baskın hale gelir (414). Yetişkinlikle birlikte, vücutta doğal bir kolajen kaybı başlar (415). Serbest radikaller, yetersiz beslenme, sigara, alkol, vücutta kolajen kaybına katkıda bulunan diğer faktörlerdir (51).

Kolajen, organların bağ dokuları, cilt, saç, tendon, kıkırdak, kas ve kemikte yer alır (50). Bağ dokusunun sağlığını ve cildin mekanik özelliklerini korur (413).

Organların gelişimine, kemik ve kan damarlarının onarımına ve yara iyileşmesine katkıda bulunur. Hücrelerin çoğalması, hayatta kalması ve farklılaşmasında rol oynar (51). Hücre dışı matrisin ana bileşenidir (416). Hücre dışı matrisin diğer öğeleri olan hiyalüronik asit, retikülin ve elastin ile birlikte kolajen, cilt hücreleri için bir mekanik destek ağı oluşturur (417). Hücre göçü, hücre ve matris etkileşimleri, doku düzenlenmesi ve yenilenmesinde görev alır (418). Bu özellikleri ile doku mühendisliğinde ve yara iyileşmesinde potansiyel bir terapötiktir (419).

Omurgalılarda farklı polipeptit zincirlerinden oluşan yirmi sekiz kolajen tipi tanımlanmıştır (413). Boyutları, işlevleri ve doku dağılımları birbirinden önemli ölçüde farklılık gösterir (50). Yapılarına ve supramoleküler organizasyonlarına bağlı olarak, fibril oluşturan kolajenler (tip I, II, III, V ve XI), fibrille ilişkili kolajenler (tip IX, XII ve XIV), ağ oluşturan kolajenler (tip VIII ve X), bağlayıcı fibriller (tip VII), transmembran kolajenler (tip XIII ve XVII), bazal membran kolajenleri (tip IV ), mikrofibriler kolajen (tip VI), kısa zincirli kolajenler (tip X ve VIII) ve mültipleksinler (tip XV , XVI ve XVIII) olarak gruplandırılırlar (50). Fibril oluşturan kolajenler, omurgalılarda en bol bulunan kolajen ailesidir (50). Dokuların moleküler mimarisi, şekli ve mekanik özelliklerine katkıda bulunarak yapısal bir rol oynar. Tip I kolajen, cilt, kemik, dişler, tendon, damar bağ dokuları ve organlarda yaygın olarak bulunur. Tip II kolajen kıkırdaklarda retiküler bir lif yapısı oluşturur ve kıkırdağın birçok fizyolojik fonksiyonunda görev alır. Bununla birlikte, deri, kas ve kan damarlarında en yaygın tip III kolajen bulunur (50,51). Memelilerde tip I ve tip III kolajenler, toplam kolajenin %75-90'ını oluşturur (60).

Kolajenin içeriğinde on dokuz farklı amino asit bulunur (49). Tüm esansiyel amino asitleri içermemekle birlikte, yaklaşık beşte biri esansiyel amino asitlerden ve yarısı glisin, glutamik asit, prolin ve arginin gibi koşullu esansiyel amino asitlerden oluşur (56). Glisin, prolin, arginin ve glutamin amino asitleri sağlığı destekleyen ve metabolik yolları düzenleyen fonksiyonel amino asitler olarak kabul edilir (420).Toplam amino asitlerinin yaklaşık üçte ikisi glisin, prolin ve hidroksiprolinden oluşur. Üçlü sarmal yapıya sahip üç polipeptit zincirinden meydana gelir. (49). Tekrarlayan bir Gly-X-Y dizisi içerir (421). X ve Y farklılık gösterir, ancak genellikle

prolin, hidroksiprolin ve alanin yer alır. Ardışık zincirlerdeki glisinler arasındaki molekül içi hidrojen bağları sayesinde kolajen kararlı yapıdadır ve proteinazlar tarafından bozulmaya karşı dirençlidir (51). Kolajen molekülü, yaklaşık 300 kDa molekül ağırlığı, 280 nm uzunluğunda ve 1,4 nm çapındadır (51).

Jelatin ve kolajen hidrolizat, kolajenden türetilen biyomoleküllerdir. Jelatin, kolajen moleküllerinin geri dönüşümsüz denatürasyonuyla elde edilir (422). Kolajenin kısmi termal hidrolizi ile çapraz bağları yok edilir ve zincirleri kısmen ayrılır. Daha sonra özütleme, saflaştırma ve kurutma aşamalarından geçer (423). Jelatin, yüksek biyouyumluluk ve biyoyararlanım özellikleriyle gıda endüstrisinde yaygın olarak kullanılır (424). Koku veya tat içermeyen, kolayca sindirilen saf bir proteindir (64). Kolajen peptitler ise belirli bir inkübasyon sıcaklığında, asit veya alkali ortamda jelatinlerin enzimatik hidroliziyle elde edilen peptit karışımlarıdır (51). Denatüre kolajenin hidrolize bir formudur (425). Doğal kolajen ile kolajen peptitler birbirinden farklı özelliklere sahiptir (51). Kolajen büyük bir moleküler ağırlığa sahiptir ve vücut tarafından emilim ve kullanım oranı sadece %50-60'tır (52). Kolajen peptitler, öncüllerine göre çok düşük moleküler ağırlığa (3-6 KDa) sahip küçük peptit gruplarıdır (51). Mide enzimleri tarafından kolayca sindirilir, emilir ve sistemik dolaşıma katılır (414). Oral kolajen peptit alımının ardından kanda hidroksiprolin, glisin ve prolin amino asitleri belirgin şekilde yükselir. Dolaşımda en bol tespit edilen kolajen türevi metabolitler, peptit prolil-hidroksiprolin ve amino asit glisindir (426,427). Plazma konsantrasyonları tüketim dozuna bağlıdır (428). Kolajen peptit alımını takiben kıkırdak, deri ve böbrek gibi çeşitli hedef dokularda da aminoasitler ve peptitler bulunmuştur (429). Emilim ve hücrelere erişebilirlikleri oranlarının yüksekliği, biyoyararlılıklarının ve terapötik özelliklerinin göstergesidir (52–55). Kolajen peptitlerin ve jelatinin eldesinde sıklıkla sığır, domuz, deniz ve kümes hayvanları kullanılır (430). Kaynağı, ekstraksiyon tipi, ekstraksiyon sırasında kullanılan enzim ve peptitlerin amino asit bileşimine bağlı olarak kolajen peptitlerin biyoaktiviteleri ve besinsel faydaları değişkenlik gösterir (51,431). Fonksiyonel besinlerde bir diyet takviyesi veya aktif bileşen olarak gün geçtikçe daha fazla yer almaktadır (51,432). Gıda endüstrisinde çeşitli ürünlerin duyusal, kimyasal ve fiziksel özelliklerinin artırılması amacıyla kullanılmaktadır (51).

Kolajen peptitlerin sağlık üzerindeki potansiyel yararları uzun zamandır araştırılmaktadır. Cilt hücrelerinde sitotoksisiteyi, inflamasyonu, oksidatif hasarı ve apoptozu baskılamış ve cilt sağlığını desteklemiştir (433–438). Cilt sıkılığını, nemini ve elastikiyetini artırmış ve cilt kalınlaşmasını ve kuruluğunu azaltmıştır. Kırışıklık ve yaşlanma karşıtı etki göstermiştir (417,439,440). Doku rejenerasyonunu ve kolajen birikimini artırarak yara iyileşmesini hızlandırmıştır (419,441–446). Tendon ve kemik döngüsünü düzenleme rolü ile kemik ve eklem sağlığı üzerinde olumlu etki etmiştir (447,448). Kemik kolajen yıkımını engellemiş ve dejeneratif eklem problemleri ile ilişkili ağrı semptomlarını hafifletmiştir (449). Sıçanlarda osteoblast aktivitesini artırarak uzun kemik femur gelişimini (450) ve femur kırıklarının iyileşmesini desteklemiştir (451). Kemik kaybını önlemiş (452) ve kemik metabolizması üzerinde faydalı etkiler göstermiştir (453). Yaşlı diyabetik farelerde inflamasyon ve oksidatif stresi baskılayarak kemik bozulmalarını azaltmıştır (454). İnsanlarda egzersize bağlı kas ağrılarını hafifletmiş ve kas iyileşmesine katılmıştır (455–457). Eklem fonksiyonunu iyileştirme ve eklem ağrısını azaltmada faydalı etkileri ortaya koyulmuştur (455). Kemirgen osteoartrit modellerinde tip I ve tip II oral kolajen hidrolizat takviyesi kıkırdak rejenerasyonunu desteklemiş ve serum ve eklem sıvılarındaki inflamatuar sitokin seviyelerini azaltmıştır (458–460). Oral tip II kolajen takviyesi diz osteoartritinde (461) ve romatoid artritte (462,463) klinik yarar sağlamıştır. Metabolizma hastalıklarında da kayda değer faydaları bildirilmiştir. Kemirgenlerde karaciğer inflamasyonunu ve histolojik hasarı azaltmıştır (464,465). Tip 2 diyabet hastalarında glukoz ve lipid metabolizmasını iyileştirmiştir (466–468). Tip 2 diyabet ve primer hipertansiyonlu hastalarda böbrek fonksiyonu ve hipertansiyon üzerinde fayda sağlamıştır (466). Fare böbrek hasarı modelinde renal histopatolojik morfolojiyi ve renal fonksiyonu iyileştirmiş ve böbrek inflamasyonunu baskılamıştır (469,470). Karaciğerde aşırı hepsidin üretimini azaltma ve karaciğerde ve böbrekte eritropoietin üretimini artırma yoluyla renal anemiyi düzeltmede etkili bulunmuştur (469).

Kolajen peptitlerin oksidatif stres ve inflamasyonla ilişkili durumların önlenmesi ve tedavisinde terapötik etkileri göz önünde bulundurularak (57–59), GİS sağlığı üzerindeki rolleri incelenmiştir. Sıçanlarda gastrik mukozada ülseratif lezyon

alanlarının ve mukozal hücre hasarının önlenmesi (471) ve tedavisini (472) desteklemiştir. Domuz enterositlerinde (420) ve insan kolon epitel hücrelerinde (473,474) epitel bariyer fonksiyonunu korumuştur. Kemirgenlerde kolon oklüdin ifadesini artırmış (473) ve kolon mikrobiyota bileşimini düzenlemiştir (475). Yanık kaynaklı kolon ZO-1 ve oklüdin ifadesindeki bozulmalarını belirgin şekilde iyileştirerek bağırsak bariyeri bütünlüğünü desteklemiştir (476). İBH hastalarının monositlerinde, kolajen peptitler ile tedavi anti-inflamatuar ve antioksidatif etki göstermiştir (60). Dekstran sodyum sülfat (DSS) kolit farelere oral kolajen ve türevlerinin takviyeleri kolonda ve serumda inflamasyon belirteçlerini (60–63) ve hastalık şiddetini azaltmıştır (60–64). Kolon histopatolojisini (61,63,64) ve kolon uzunluğunu normalleştirmiştir (61,64). Kolon bariyer bütünlüğünü desteklemiş (62,64) ve bağışıklık hücrelerini (63) ve mikrobiyota bileşimini düzenlemiştir (60,62,64). Tüm bu özellikleriyle bağırsak homeostazını yeniden yapılandırmaya yardım etmiştir (64). İntrarektal kolajen peptit uygulamaları kolit farelerde hastalık şiddetini, inflamasyonu ve mukozal hasarı azalmıştır (473,477,478). Deneysel bağırsak inflamasyonu ve mukozal ülser tedavisinde kolajen peptit takviyelerinin nutrasötik bir bileşen olabileceği ortaya koyulmuştur (60,473,478). Herhangi bir sitotoksik etkileri bildirilmemiştir. Genel olarak iyi tolere edildiği ve güvenli olduğu rapor edilmiştir (479). Kolajen türevlerinin farklı hastalıklarda optimal formu ile dozunu belirleyebilmek ve uzun süreli kullanımını değerlendirmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (65).

## 2.3 Saccharomyces Boulardii CNCM I-745

Saccharomyces boulardii, elli yılı aşkın süredir probiyotik olarak kullanılan, termofilik ve patojenik olmayan bir mayadır (79). Probiyotik etkili bakterilere kıyasla, maya olması sayesinde antibiyotiklere karşı dirençli olma avantajına sahiptir (79). Çeşitli etiyolojik kaynaklara bağlı olarak ortaya çıkan diyarenin profilaksisi ve tedavisinde dünya çapında kullanılmaktadır (480,481). S. boulardii CNCM I-745 suşu, çocuklarda ve yetişkinlerde antibiyotikle ilişkili, bakteriyel veya viral enfeksiyonlara bağlı ve fonksiyonel diyarenin önlenmesi ve tedavisinde etkinliği ortaya koyulmuş bir probiyotiktir (71). Diğer GİS hastalıklarındaki rolleri uzun zamandır araştırılmaktadır

(509,510). Diyarenin yanı sıra, bağırsak bariyer bozukluklarında olumlu etkileri bulunmuştur (71). C. difficile enfeksiyonunun önlenmesinde (484) ve Helicobacter pylori tedavisinde (485) olumlu etkiler sergilemiştir. Deneysel mukozit modellerinde, bağırsak histolojisini iyileştirmiş (486,487), inflamasyonu (487,488) ve diyare şiddetini (486) azaltmıştır. Bağırsak bariyer fonksiyonunun geri kazanılmasını sağlamıştır (487). Deneysel iskemi reperfüzyon hasarında S. boulardii ön tedavisi sıçanlarda oksidatif stresi ve inflamatuar süreçleri baskılayarak bağırsak ve karaciğer hasarını engellemiştir (489). Proinflamatuar antibiyotikler olan klaritromisinin veya metotreksatın etkisiyle artan inflamasyonu ve oksidatif hasarı baskılamış, bağırsak hasarını ve karaciğer inflamasyonunu iyileştirmiştir (490).

Deneysel kolit modellerinde S. boulardii takviyesi, kemirgenlerin hastalık aktivite şiddetini (73–76), kolon hasarını (73–75,77) ve inflamasyonunu azaltmıştır (76,78). Bağırsak mikrobiyotasında bakteri çeşitliliğini artırmış ve kompozisyonu değiştirmiştir (73,76). Dışkı Candida albicans (C. albicans) kolonileri sayısını azaltmıştır (75). Kolon bariyer fonksiyonunun ve epitel bütünlüğün korunmasında rol oynayan müsin (MUC)-2, MUC-3, okludin ve ZO-1 proteinlerinin ifadelerini artırmış ve kolon bariyer fonksiyonu üzerinde koruyucu etki gerçekleştirmiştir (73,74,77). Bağışıklığı baskılanmış farelerde C. albicans'ın mezenterik lenf düğümlerine, karaciğere ve böbreklere translokasyonunu engellemiştir (491). ÜK karsinojenez modelinde *in vivo* tümör yükünü, *in vivo* ve *in vitro* proinflamatuar sitokinlerin seviyelerini azaltmıştır. Fekal ve mukozal mikrobiyota kompozisyonunu olumlu etkilemiştir (78). Remisyon dönemindeki CH'da idame ilaçlara ek olarak S. boulardii takviyesi, kolon geçirgenliği ve translokasyon riskini azaltmıştır (492). Alevlenme döneminde ve steroidlere toleransları kötü olan hafif ve orta dereceli ÜK hastalarında, mesalazin tedavisine ek olarak S. boulardii takviyesine hastaların çoğunluğu yanıt vermiş ve klinik remisyona ulaşmıştır (82). Başka bir çalışmada, ÜK hastalarına mesalazin ve S. boulardii kombinasyon tedavisinin klinik semptomları, endoskopik ve histopatolojik değişiklikleri iyileştirmede tek başına mesalazinin kullanımına göre daha hızlı ve etkili fayda sağladığı belirlenmiştir (493). Akut ÜK pediyatrik hastalarda antibiyotik azitromisine kıyasla azitromisine ve S. Boulardii CNCM I-745 kombinasyon tedavisi klinik semptom şiddetini, günlük diyare sayısını, diyare

süresini, ateş süresini ve hastanede kalış süresini anlamlı seviyede azaltmıştır (83). Buna karşılık, bir çalışmada S. Boulardii takviyesi relaps yaşayan hasta sayılarını ve relapsa kadar geçen süreyi anlamlı seviyede değiştirmemiştir (494).

Hayvan modelleri ve klinik deneylerden elde edilen bulgular, etkinlik profili ile S. boulardii'nin ÜK hastalığında ümit verici bir probiyotik aday olduğunu ortaya koymuştur (79–81). Genel olarak güvenlidir ve gelecekte tedavi seçeneği olma potansiyelini taşır (80). Bununla birlikte, *in vitro* ve *in vivo* çalışmalardan elde edilen bu bulgular, etkinliğini ve etki mekanizmalarını aydınlatmak için yetersizdir (79,80). Çok az deneysel çalışma bağırsak geçirgenliği üzerindeki etkilerine odaklanmıştır (73). S. boulardii takviyeleriyle yürütülen çalışmalarda farklı koloni oluşturan birimlerin kullanılması, bazılarında suşların tanımlanmamış olması ve araştırılan belirteçlerin ve son noktaların farklılık göstermesi bulguların karşılaştırılmasında zorluk yaratmaktadır (80). S. boulardii CNCM I-745'in ÜK hastalığında rolünün aydınlatılarak iyi tasarlanmış klinik çalışmalara yol gösterilmesine ihtiyaç vardır (82,83).

## 2.4 Deneysel Ülseratif Kolit Modelleri

İnflamatuar bağırsak hastalıklarının karmaşık patogenezini karakterize etmek, altta yatan moleküler mekanizmaları tanımlamak ve potansiyel terapötikleri değerlendirmek amacıyla deneysel hayvan modelleri kullanılır. Son yıllarda gen nakavt modeller, transgenik modeller, spontan kolit modelleri, kimyasal olarak oluşturulan modeller ve uyarlayıcı transfer modeller olmak üzere deney hayvanlarında çok sayıda kolit modeli geliştirilmiştir (84,85). Kimyasal olarak oluşturulan kemirgen modellerinin uygulanması nispeten daha kolay ve hızlıdır (495,496). DSS, trinitrobenzen sülfonik asit (TNBS), oksazolon, indometazin ve asetik asit ile kimyasal olarak oluşturulan kolit modelleri, tekrarlanabilirlikleri ve uygulama kolaylıklarından dolayı potansiyel terapötik ajanları tanımlamak için yaygın olarak kullanılır (495,497).

### 2.4.1 Asetik asit ile oluşturulan ülseratif kolit modeli

Kemirgenlerde asetik asit ile oluşturulan ÜK modeli, ilk olarak MacPhersan ve Pfeiffer tarafından ortaya koyulmuştur. Kolay tekrarlanabilirliği, hastalık kapsamını yansıtma başarısı ve düşük maliyeti ile yaygın olarak kullanılır (84,498). Akut bağırsak inflamasyonunu başlatmak için kemirgenlere %4-10 konsantrasyonları arasında değişen bir miktarda intrarektal olarak asetik asit uygulamasına dayanır (499–501). Kolon içi asetik asit uygulamasını takiben ortalama ilk dört saat içerisinde hücre içi asitleşme ve oksidatif yıkım etkisiyle hızla kolon mukozal epitel hasar gerçekleşir (84,88). Ardından mukozal ve submukozal inflamasyon ortaya çıkar ve ÜK gelişir (84,86). Uygulanan asetik asit konsantrasyonuna ve kolonun maruz kalma süresine bağlı olarak mukozal lezyonların şiddeti değişir (87). Bağırsak duvarının tüm katmanlarında transmural nekroz, şiddetli nötrofil infiltrasyonu, goblet hücre tükenmesi, ödem, submukozal ülserasyon yaygın bulgulardır (502–505). Ortalama on iki saatte maksimum yoğunluğa ulaşır (506). Uygulamanın ardından kısa süre içerisinde hareketliliğin azalması, kambur sırt duruşu, kürkte kırışma, piloereksiyon gibi gözle görülebilir bulgular ile ishal, ağırlık kaybı, rektal kanama, dışkıda kan, mukus üretiminde azalma ve kolon ağırlığında artış oluşur (507,508). Asetik asidin kemirgenlerde yarattığı histopatolojik, biyokimyasal ve klinik çıktılar, ÜK hastaları ile benzerlik gösterir (86,87). Bu sebeple, ÜK'in patofizyolojisi ve tedavisini ele alan çalışmalar için son derece yararlı bir modeldir (87,509).

# 3 GEREÇ VE YÖNTEM

## 3.1 Deney Hayvanları

Çalışmada 8-12 haftalık 36 yetişkin erkek Sprague Dawley sıçan kullanıldı. Örneklem sayısının belirlenmesi için G-power analizi yapıldı ve 36 gözlem birimine ihtiyaç duyulduğu (0,80 etki büyüklüğü, %5 yanılma düzeyinde %90 güç düzeyi) bulundu. Deney hayvanları, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık döngüde, 22 ºC (±2) sıcaklık ve %45-65 nem oranına sahip kontrollü bir ortamda tutuldu. Standart yem ve suya *ad libitum* erişimleri sağlandı. Hayvanların gruplara rastgele olarak dağılımı yapıldı. İkişerli veya üçerli olarak kafeslere koyuldu ve etiketlendi. Çalışma için Yeditepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından etik kurul izni alındı (Karar numarası: 2021/08-10) ve hayvan deneyi Yeditepe Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi'nde gerçekleştirildi (EK 1).

## 3.2 Deney Gruplarının Oluşturulması

Sıçanlar rastgele olarak aşağıdaki şekilde gruplara ayrıldı.

**I. Kontrol Grubu: (n=9)** Deneysel kolit modeli oluşturulmadı ve diyet takviyesi yapılmadı. Yedi günlük deney boyunca her gün oral gavaj ile 1 ml serum fizyolojik (SF) verildi.

**II. Kolit Grubu: (n=9)** Asetik asit ile kolit modeli oluşturuldu. Diyet takviyesi yapılmadı. Yedi günlük deney boyunca her gün oral gavaj ile 1 ml SF verildi.

**III. Kolajen Peptit Takviyesi (Kolit-KT) Grubu: (n=9)** Asetik asit ile kolit modeli oluşturuldu. Yedi günlük deney boyunca her gün oral gavaj ile 1 ml SF içinde 0,6 g/kg kolajen peptit verildi. Tip 1 ve tip 3 sığır kolajen peptitlerden oluşan Natures Supreme Collagen Peptides Powder kullanıldı (62,441,471).

**IV. Probiyotik Takviyesi (Kolit-PT) Grubu: (n=9)** Asetik asit ile kolit modeli oluşturuldu. Yedi günlük deney boyunca her gün oral gavaj ile 1 ml SF içinde 250 mg/gün S. boulardii CNCM I-745 verildi. Reflor 250 mg saşe (5 x $10^9$ KOB S. boulardii CNCM I-745) kullanıldı (76,487,489,490,510).

### 3.3 Deney Protokolü

Sıçanlar rastgele olarak gruplara ve kafeslere atandıktan sonra üç günlük adaptasyon dönemine alındı. İlk olarak, kontrol (n=2) ve kolit (n=2) gruplarındaki dört sıçan ile bir pilot çalışma yapıldı ve hastalık modeli test edildi. Asetik asit uygulaması yapılan tüm sıçanlarda literatürle uyumlu klinik hastalık bulguları oluştu. Bir hayvan yedi günlük süreci tamamlayamadı. Kolit modelinin uygunluğuna karar verildi ve pilot çalışmada kullanılan hayvanların örnekleri çalışmaya dahil edildi. Ardından 32 hayvan ile çalışma gerçekleştirildi.

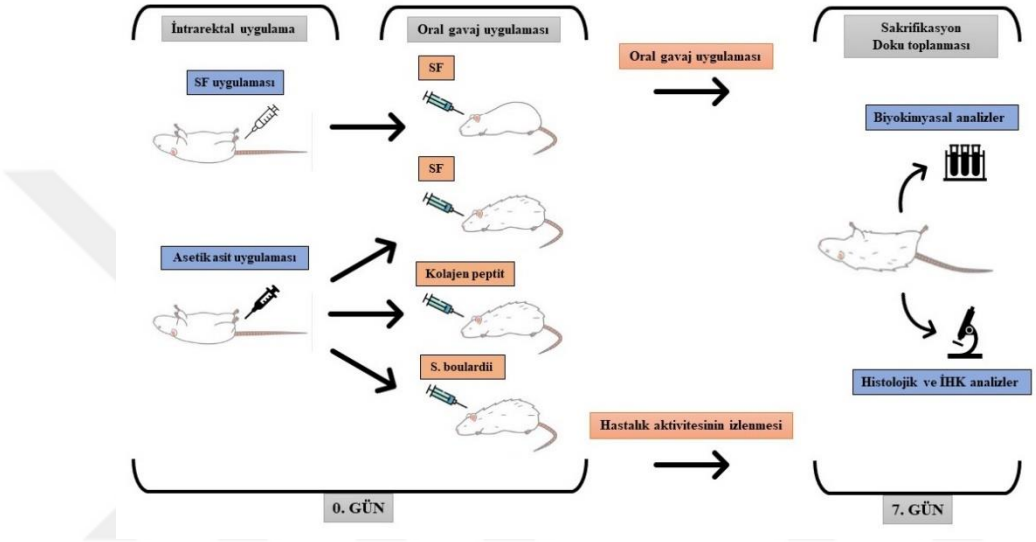
### 3.4 Deneysel Kolit Modelinin Oluşturulması

Asetik asit uygulaması ile kolit modeli oluşturulmadan 24 saat önce sıçanların yeme erişimi engellendi. Ancak suya erişim *ad libitum* devam etti. Sıfırıncı günde intrarektal uygulama için hayvanlar izofluran ile hafif anestezi altına alındı. Uygun bir kateter yardımıyla rektumdan sekiz cm içeriye 2 ml %4 asetik asit uygulandı ve sızmasını önlemek için 30 saniye boyunca Trendelenburg pozisyonunda tutuldu (511,512). Kontrol grubunda yer alan hayvanlara intrarektal 2 ml SF verildi. Asetik asit uygulamasından iki saat sonra diyet takviyelerine başlandı. Sıfırıncı günden itibaren yedi gün süreyle her gün hayvanların vücut ağırlıkları, dışkıda kan varlığı ve dışkı kıvamı kaydedildi.

### 3.5 Deneyin Sonlandırılması

Son gavaj uygulamasından yirmi dört saat sonra derin izofluran inhalasyonu ile sıçanlar sakrifiye edildi. Kolon dokularının toplanması için orta hat insizyonla batınları açıldı. Her bir hayvan için anüsün iki cm proksimalinden itibaren distal sekiz cm kolon

toplandı ve uzunlamasına açıldı. SF ile temizlenerek kan ve dışkıdan arındırıldı. Hafifçe kurutuldu ve tartılarak ağırlığı ölçüldü. Dokular fotoğraflandı ve enlemesine iki eşit parçaya ayrıldı. Örneklerin distal 4 cm kısmı histolojik ve İHK analiz için %10'luk nötral formaldehit çözeltisi içerisinde ve proksimal 4 cm kısmı biyokimyasal analizler için -80°C buzdolabında saklandı. Deney çalışma planı Şekil 1'de gösterilmiştir.




Şekil 1. Deney çalışma planı

### 3.6 Hastalık Aktivite İndeksi

Kolit şiddetinin değerlendirilmesinde Hastalık Aktivite İndeksi (HAİ) skorlaması kullanıldı (513–515). Ağırlık kaybı yüzdesi, dışkı kıvamı ve dışkıda kan günlük olarak her hayvan için kaydedildi. Puanlama, Tablo 5'te gösterilen kriterlere göre yapıldı. Pelet şeklinde dışkı normal, anüse yapışmayan ancak macunsu dışkı yumuşak ve anüse yapışan sıvı dışkı ishal ile temsil edildi. Dışkıda kan varlığı, ticari olarak üretilmiş Rapidan Tester® Gaitada Gizli Kan Testi ile belirlendi. Bu test kiti ile dışkıda kan tayini, guiac metodu ile gerçekleştirildi (516,517). Bariz bir kanama olması halinde test yapılmasına gerek görülmedi. Ağırlık kaybı yüzdesi, o anda ölçülen vücut ağırlığının sıfırıncı günde kaydedilen vücut ağırlığına oranı ile belirlendi. Her bir değişken için aşağıdaki tabloda yer

alan puanlama sistemine karşılık gelen değerler belirlendi ve bu üç değerin aritmetik ortalamaları alınarak sıçanların günlük HAİ değerleri elde edildi.

Tablo 5. HAİ skorlama kriterleri

| Skor | Ağırlık kaybı (%) | Dışkı kıvamı | Dışkıda kan |
|---|---|---|---|
| 0 | Yok | Normal | Yok |
| 1 | 1-5 | | |
| 2 | 5-10 | Yumuşak | Gizli kan |
| 3 | 10-15 | | |
| 4 | >15 | İshal | Bariz kanama |

### 3.7 Kolon Kütle İndeksi

Kolon kütle indeksi, distal sekiz cm kolon ağırlığının (mg) sakrifikasyon öncesi kaydedilen vücut ağırlığına (g) oranı ile hesaplandı. Kolonun ödem derecesinin ve inflamasyonun şiddetini ölçmek için değerlendirildi (512,518).

### 3.8 Kolon Ağırlığının Uzunluğa Oranı

Distal sekiz cm kolon ağırlığının (mg) kolon uzunluğuna (cm) oranı hesaplandı. İnflamasyon kaynaklı ödem ve duvar kalınlaşmasının göstergesi olarak kullanıldı (519,520).

### 3.9 Kolon Hasarının Makroskobik İncelemesi

Her bir sıçandan alınan distal sekiz cm'lik kolonda oluşan lezyonlar Tablo 6'da belirtilen kriterler kullanılarak skorlandı (521,522).

Tablo 6. Kolon lezyonlarının makroskobik skorlama kriterleri

| Skor | Görünüm |
|---|---|
| 0 | Hasar yok |
| 1 | Lokalize hiperemi, ülser yok |
| 2 | Hiperemi veya bağırsak duvarı kalınlaşması olmadan ülserasyon |
| 3 | Bir bölgede inflamasyon ile birlikte ülserasyon |
| 4 | İki veya daha fazla ülserasyon/inflamasyon bölgesi |
| 5 | Kolon uzunluğu boyunca 1 cm'den fazla uzanan major hasar bölgeleri |
| 6-10 | Hasar kolon boyunca 2 cm'den fazla uzanıyorsa, her 1 cm için puan bir artırılır. |

### 3.10 Kolon Hasarının Histolojik İncelemesi

Sıçanların kolon dokuları hücresel düzeyde hasarın tayini için histopatolojik olarak değerlendirildi. Dokular %10'luk nötral tamponlu formaldehitte fikse edildi. Doku takip aşamasına geçildi. Doku takip cihazında (Leica Microsystems, Germany, katalog no: TP1020) rutin doku takibine alındı. Fiksasyon sonrası artan alkol serilerinden (%70, %80, %90, %96, %100) geçirilip ksilen ile şeffaflaştırma işlemi uygulandıktan sonra parafin bloklara rotary mikrotom (Leica Microsystems, Germany, katalog no: RM2245) ile gömme işlemi yapıldı. Parafin blokların mikrotom ile (Leica Microsystems, Germany, katalog no: MR 2145) 5 mikrometre kalındığında alınan kesitleri lamlara alındı. Histolojik boyama için lama alınan örnekler bir gece 60 $^{o}$C etüvde bekledikten sonra ksilen ile deparafinizasyon uygulandı. Daha sonra azalan alkol serilerinden (%100, %96, %90, %80, %70) geçirilerek rehidrate edildi. Distile suda bekletilen preparatla histomorfolojik inceleme için Hematoksilen ve Eozin boyama, Masson boyama (Bio-Optica, katalog no: BO 04-010802) ve periyodik asit-Schiff (PAS) (Bio-Optica, katalog no: BO 04-130802) ile boyandı. Kolon dokuları ülser, kript hasarı, konjesyon ve ödem ve infiltrasyon yönünden incelendi. Değerlendirmeler, ışık mikroskobunda (Leica Microsystems, Germany, katalog no: MR 2145) semi kantitatif olarak gerçekleştirildi. Bulgulara ait skorlama, Tablo 7'deki kriterlere göre yapıldı (521,522). Her örneğin skorlamasında en az dört mikroskobik alan

incelendi ve tüm örnekler için maksimum skor 15 idi. İncelenen dokuların farklı büyütmelerle fotoğrafları çekildi.

Tablo 7. Kolon hasarının histopatolojik değerlendirme kriterleri

| Histopatolojik Özellik | Açıklama | Skor |
|---|---|---|
| Mononükleer Hücre İnfiltrasyonu | Yok | 0 |
| | Mukozada | 1 |
| | Submukozada | 2 |
| | Transmural | 3 |
| Submukozal Ödem | Yok | 0 |
| | Hafif | 1 |
| | Orta | 2 |
| | Ciddi | 3 |
| Konjesyon | Yok | 0 |
| | Hafif | 1 |
| | Orta | 2 |
| | Ciddi | 3 |
| Kript Hasarı | Yok | 0 |
| | Kriptin 1/3'ünde hasar | 1 |
| | Kriptin 2/3'ünde hasar | 2 |
| | Kriptin tamamında hasar | 3 |
| Ülser | Yok | 0 |
| | Fokal | 1 |
| | Yaygın | 2 |

### 3.11 Kolon İHK ZO-1 Analizi

İmmunohistokimyasal inceleme amacıyla 5 mikrometre kalınlığında, pozitif şarjlı lama alınan tüm kesitler, 1 gece 60 °C etüvde bekletildikten sonra ksilen ve azalan alkol serilerinden (%100, %96, %90, %70) geçirilerek deparafinize ve rehidrate edildi. Distile suda bekletildi. Tris Buffer Salin (TBS) ile yıkanıp, Tris-Edta buffer solüsyonunda mikrodalga ile antijen geri kazanımı uygulandı. TBS ile tekrar yıkandıktan sonra hidrofobik kalem ile dokuların etrafı çizildi. UltraVision Hydrogen Peroxide Block (Thermo Fisher, katolog no: TA-125-H2O2Q) ile endojen peroksidaz aktivitesi baskılandı. TBS ile yıkandıktan sonra nonspesifik zemin boyanmasını

önlemek için Ultra V Block (Thermo Fisher, UltraVision Polyvalent HRP Kit, katolog no: TP-125-HL) solüsyonu ile inkübe edildi. Ardından primer antikor (Recombinant Anti-ZO1 tight junction protein antibody [EPR19945-296], katolog no: ab221547) 1:400 oranında dilüe edilerek 1 gece +4°C'de inkübe edildi. Praparatlar ertesi gün oda sıcaklığına alınıp TBS ile yıkandı. Preparatlara Sekonder antikor (Biotinylated Goat Anti-Polyvalent, UltraVision Polyvalent HRP Kit katolog no: TP-125-HL) damlatıldı, 10 dk bekletildi, TBS ile yıkandı. Streptavidin Peroxidase (Thermo Fisher UltraVision Polyvalent HRP Kit katolog no: TP-125-HL) damlatıp 10 dk bekletildi. TBS ile yıkandı ve DAB Chromogen Kit (Thermo Fisher, katolog no: TA-125-HS) ile renk oluşumu sağlandı. Distile suda yıkandı. Karşıt boyama için doku üzerine hematoksilen damlatıldı, 5 dk bekletildi ve akar suda yıkandı. Ardından yükselen alkol serilerinden geçirilip şeffaflaştırıldıktan sonra sentetik kapatma medyumu kullanılarak lamelle kapatıldı. Değerlendirmek amacıyla her preparatta rastgele 4 alan belirlendi ve semi kantitatif değerlendirme için ışık mikroskobu (Olympus BX53) ile incelendi. Preparatlardaki her bir alanda hücrelerin boyanma yüzdesi hesaplandı. Her alan için; boyanma yok, zayıf boyanma, orta boyanma ve güçlü boyanma şeklinde belirlenip kesitler immun pozitifliklerine göre değerlendirilip h skoru hesaplandı. Dört alan için belirlenen h skoru ortalaması alındı ve preparatın h skoru olarak belirlendi. İncelenen preparatlar fotoğraflandı.

## 3.12 Kolon Dokusunda Biyokimyasal Analizler

### 3.12.1 Kolon MPO düzeyi analizi

Kolon doku örnekleri 0,70-0,80 g arası olacak şekilde tartıldı. 1,7418 g potasyum fosfat monobazik ($KH_2PO_4$) (Sigma-Aldrich, CAS No: 7778-77-0) (50 mM) ve 1 gr (%0,5) hekzadesil trimetil amonyum bromür (HETAB) (Sigma-Aldrich, CAS No:57- 09-0) 200 ml distile su içerisinde çözdürüldü (pH:6). Doku örneklerine ağırlıklarının 10 katına denk gelen miktarda bu solüsyondan eklendi. 10 kez sulandırılarak homojenize edilip, 12000 rpm'de, 4°C'de 10 dakika santrifüj edildi. Bu sırada banyo 37°C'ye ayarlandı. 1,7418 g $KH_2PO_4$ (50 mM) 200 ml

distile su içerisinde çözdürüldü (pH:6) ve ardından bu solüsyondan 2900 µL santrifüj sırasında plastik tüplere eklendi ve banyoya konuldu. Tüp sayısına ek olarak ölçümün kör olması amacıyla için bir tüp eklendi. 1,7418 g KH2PO4 (50 mM), 1 gr HETAB (%0,5) ve 0,585 gr etilendiamin tetra asetik asit (EDTA) (10 mM) (Sigma-Aldrich, CAS No:60-00-4) 200 ml distile su içerisinde (pH:6) çözdürüldü. Elde edilen peletten süpernatant uzaklaştırıldıktan sonra kalan çökelti üzerine 750 µL bu solüsyondan eklendi ve tekrar homojenize edildi. H2O2 11,4 µl (20 mM) miktarında alındı ve 5 ml distile su içerisinde çözdürüldü. Her bir tüpe reaksiyon oluşması amacıyla 60 µL bu solüsyon eklendi. Ardından 50 mg O-dianizidin 2,5 ml distile su içerisinde çözdürüldü ve 30 µL bu solüsyon eklendi. Daha sonra 50 µL örnek koyularak reaksiyon başlatıldı. Reaksiyon 30 sn'de bir örnek eklenerek 3 dk boyunca yapıldı. Sodyum azid (20 mM) 100 mg alındı ve 5 ml distile su içerisinde çözdürüldü. Su banyosunda 37°C'de 3 dk süren reaksiyon bu solüsyon ile durduruldu. Doku MPO düzeyi analizi, MPO tarafından oksitlenen H2O2'in O-dianisidin hidroklorid ile redüklenmesi ve bu redüklenmiş ürünün 460 nm'de absorbansının ölçülmesi esasına dayanmaktadır (523). Elde edilen süpernatantlar 460 nm'de spektrofotometrede (Shimadzu, UV-2600/UVVIS /Spectrophotometer) ölçüldü ve sonuçlar gram doku başına ünite olarak ifade edildi (U/g).

### 3.12.2 Kolon MDA düzeyi analizi

On gr triklor asetik asit (TCA) (Merck, CAS No: 76-03-9) 100 ml distile su içerisinde çözdürüldü ve ardından 900 ml distile su eklenerek %10'luk çözelti oluşturuldu. Kolon doku örnekleri ağırlıklarının 10 katına denk gelen miktarda %10'luk TCA eklenerek her bir tüp 30 saniye boyunca homojenize edildikten sonra 3000 rpm'de ve 4 °C'de 15 dk santrifüj edildi. Süpernatantlar her birinden 2 ml olacak şekilde plastik tüplere nakledilip ayrılarak bir kez daha 9000 rpm'de 8 dk. santrifüj edildi. 0,67 gr tiyobarbitürik asit (TBA) (Sigma-Aldrich CAS No: 504-17-6) 100 ml distile su içerisinde çözdürüldü. Doku homojenatları uzun cam tüplere 750 µL aktarılarak üzerlerine 750 µL TBA eklendi ve cam tüpler 20 dakika 100 °C'de kaynatıldı. MDA analizi MDA'nın asidik ortamda TBA ile oluşturduğu rengin spektrofotometrede 532 nm'de absorbans değerinin ölçülmesi prensibine dayanarak

yapıldı. Soğutma işleminin ardından kaynatılarak elde edilen renk değişimi spektrofotometrede (Shimadzu, UV-2600/UV-VIS/Spectrophotometer) kuartz küvetlerde köre karşı (1,5 ml TCA) 532 nm dalga boyunda okundu. Elde edilen absorbans 1,56 x $10^5$ M-1 cm-1 katsayısı ile çarpılarak lipid peroksidasyon düzeyi MDA cinsinden belirlendi (524). MDA konsantrasyonu nmol/g doku olarak ifade edildi.

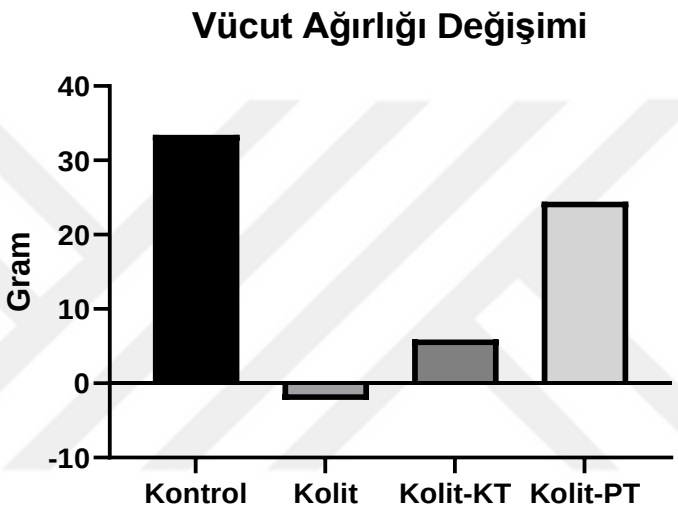
### 3.13 İstatistiksel Analiz

Çalışma verilerinin değerlendirilmesinde SPSS (IBM SPSS Statistics, Versiyon 25, 2017) ve grafiklerin oluşturulmasında GraphPad Prism (GraphPad Software, Versiyon 9.5.1, 2022) paket programları kullanıldı. Betimsel analiz için grupların aritmetik ortalamaları ve standart sapmaları hesaplandı. Analiz yöntemine karar verebilmek amacıyla bağımlı değişkenlere göre verilerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemek için çarpıklık, basıklık katsayıları incelendi. Shapiro-Wilk testi sonuçlarına başvuruldu. Normal dağılıma uygun değişkenlerde varyansların homojenliği Bartlett testi ile incelendi. Dağılımın normalliği ve varyansların eşitliği varsayımlarını karşılayan histolojik inceleme ve İHK ZO-1 analizi değişkenlerinde ortalamalar arası farklılıkların anlamlılığını belirlemek için tek yönlü varyans analizine (ANOVA) başvuruldu. F değerleri anlamlı olması durumunda farkın kaynağı Tukey çoklu karşılaştırma testi ile incelendi. Diğer tüm değişkenlerde dağılımın normal dağılama uygun olmadığı görüldüğü için gruplar arası farklılıkların incelenmesinde parametrik olmayan testlerden Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Test sonucunun anlamlı olduğu durumlarda farkın kaynağı Dunn testi ve Mann Whitney U testi ile belirlendi. Anlamlılığa karar verirken p değerinin 0,05'den küçük olup olmadığı incelendi.

# 4 BULGULAR

## 4.1 Vücut Ağırlığı Değişimi

Deney gruplarının yedinci gün ile sıfırıncı gün arasındaki ağırlık farkı ile hesaplanan ağırlık değişimlerinin karşılaştırılmasına Tablo 8'de yer verilmiştir. Deney gruplarının ağırlık değişimlerinin grafiği Şekil 2'de gösterilmiştir.




Şekil 2. Deney gruplarının ağırlık değişimlerinin grafiği

Ağırlık değişimi kontrol grubunda 33,444±16,25 , kolit grubunda -2,25±45,333 , kolit-KT grubunda 5,9±21,67ve kolit-PT grubunda 24,444±6,6 bulundu. Kruskall Wallis sonuçlarına göre gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Post hoc sonuçlarına göre, kontrol grubuna kıyasla kolit ve kolit-KT gruplarının ağırlık değişimlerinin anlamlı derece düşük olduğu belirlendi ($p<0,05$). Kontrol grubunun ağırlık değişimi Kolit-PT grubuna kıyasla anlamlı olmayan seviyede yüksek bulundu.

Ağırlık değişiminde gözlenen farklılıklar grupların ikili karşılaştırmasıyla test edildiğinde (Mann Whitney U), kontrol grubu ile kolit grubu ve kolit-KT grubu arasında anlamlı fark olduğu ($p<0,05$), yanı sıra kolit-KT grubu ve kolit-PT grubu arasında anlamlı fark olduğu ($p= 0,042$; $p<0,05$) saptandı.

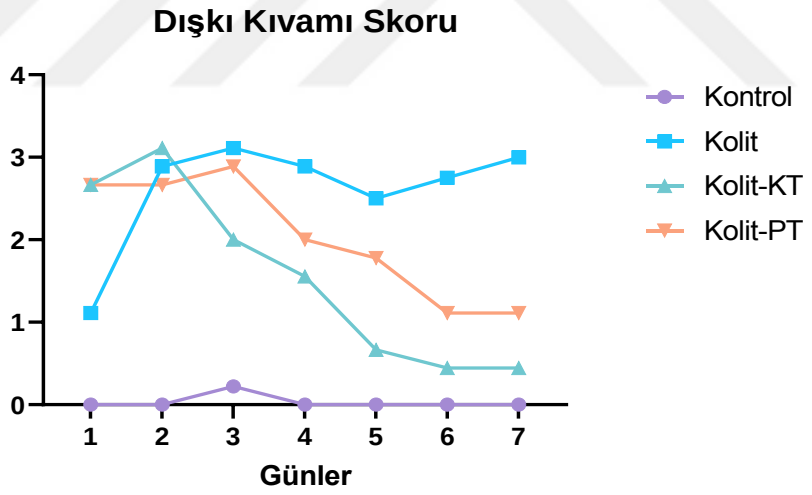
Tablo 8. Deney gruplarının ağırlık değişimlerinin karşılaştırılması

| Grup | Ort ± SS | P** | P*** |
|---|---|---|---|
| Kontrol ; Kolit | 33,444±16,25 ; -2,25±45,333 | 0,025* | 0,043* |
| Kontrol ; Kolit-KT | 33,444±16,25 ; 5,9±21,67 | 0,01 * | 0,015* |
| Kontrol ; Kolit-PT | 33,444±16,25 ; 24,444±6,6 | 0,357 | 0,232 |
| Kolit ; Kolit-KT | -2,25±45,333 ; 5,9±21,67 | 0,793 | 0,962 |
| Kolit ; Kolit-PT | -2,25±45,333 ; 24,444±6,6 | 0,178 | 0,228 |
| Kolit-KT ; Kolit-PT | 5,9±21,67 ; 24,444±6,6 | 0,097 | 0,042* |

*(p<0,05) **Dunn's Post hoc; *** Mann Whitney U

## 4.2 Dışkı Kıvamı Skorlaması

Deney gruplarının dışkı kıvamı skorlarının yedi günlük değişim grafiği Şekil 3'de verilmiştir. Deney gruplarının yedinci gündeki dışkı kıvamı skorlamalarının karşılaştırmaları Tablo 9'da gösterilmiştir.




Şekil 3. Deney gruplarının dışkı kıvamı skorlarının yedi günlük değişim grafiği

Grupların dışkı kıvamı skorları günlere göre karşılaştırıldığında Kruskall Wallis sonuçlarına göre yedi günün tamamında aralarında anlamlı fark olduğu bulundu (p<0,01). Post hoc sonuçlarına göre dışkı kıvamı skoru, birinci gün hariç tüm günlerde kolit grubuna kıyasla kontrol grubunun ve yedinci gün hariç tüm günlerde kolit-PT grubuna kıyasla kontrol grubunun anlamlı seviyede farklı olduğu saptandı. Kontrol

grubu ve kolit-KT grubu arasında ilk üç gün anlamlı fark bulundu. Kolit grubuna kıyasla kolit-PT ve kolit-KT grupları 1, 6 ve 7. günlerde, ayrıca kolit-KT grubu 5. günde anlamlı farklı bulundu.

Dışkı kıvamında gözlenen farklılıklar grupların ikili karşılaştırmasıyla (Mann Whitney U) test edildiğinde yedi gün boyunca kontrol grubu ile kolit grubu arasında ve kontrol grubu ile kolit-PT grubu arasında anlamlı fark saptandı. Bununla birlikte, kontrol grubu ile kolit-KT grubu arasında ilk dört gün anlamlı fark belirlendi.

Kolit grubuna göre kolit-KT grubu ve kolit-PT grubu arasında 1, 6 ve 7. günlerde, ayrıca kolit ve kolit-KT grubu arasında 5. günde anlamlı fark bulundu. Yedinci günde kontrol grubuna kıyasla kolit grubu ($p<0,01$) ve kolit-PT grubu ($p<0,05$) arasında anlamlı fark saptandı. Kolit grubuna göre kolit-KT grubunda ($p<0,01$) ve kolit-PT grubunda ($p<0,05$) anlamlı azalma belirlendi.

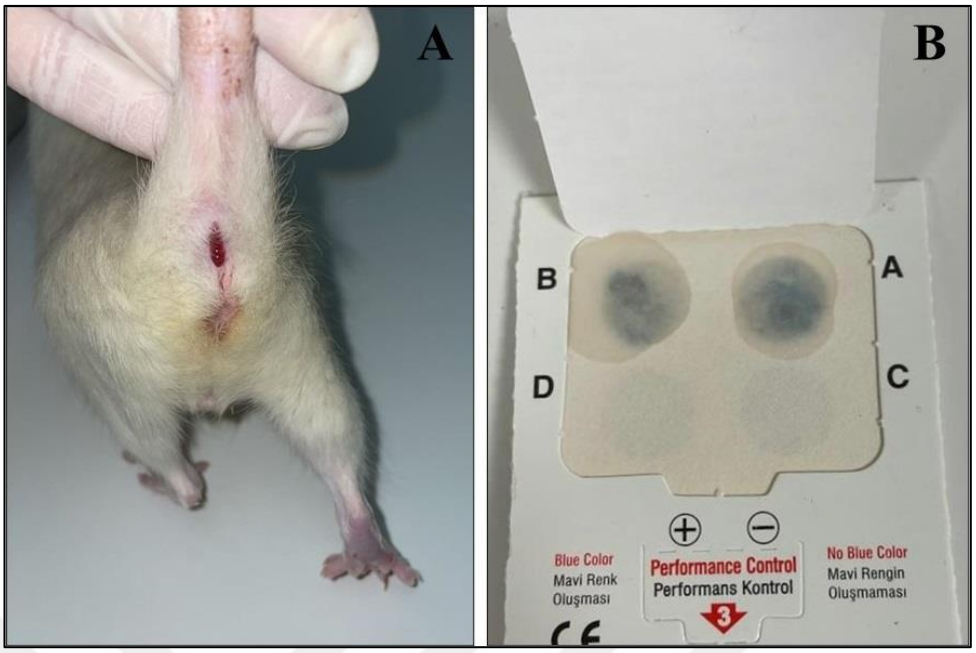
Tablo 9. Deney gruplarının yedinci gündeki dışkı kıvamı skorlarının karşılaştırılması

| Grup | Ort ± SS | P*** | P **** |
|---|---|---|---|
| Kontrol ; Kolit | 0±0 ; 3±1,512 | 0,0 ** | 0,001 ** |
| Kontrol ; Kolit-KT | 0±0 ; 0,444±1,333 | 0,584 | 0,317 |
| Kontrol ; Kolit-PT | 0±0 ; 1,111±1,453 | 0,09 | 0,028 * |
| Kolit ; Kolit-KT | 3±1,512 ; 0,444±1,333 | 0,001** | 0,005 ** |
| Kolit ; Kolit-PT | 3±1,512 ; 1,111±1,453 | 0,029 * | 0,025 * |
| Kolit-KT ; Kolit-PT | 0,444±1,333 ; 1,111±1,453 | 0,25 | 0,178 |

*($p<0,05$) **($p<0,01$) *** Dunn's Post hoc; **** Mann Whitney U

### 4.3 Dışkıda Kan Skorlaması

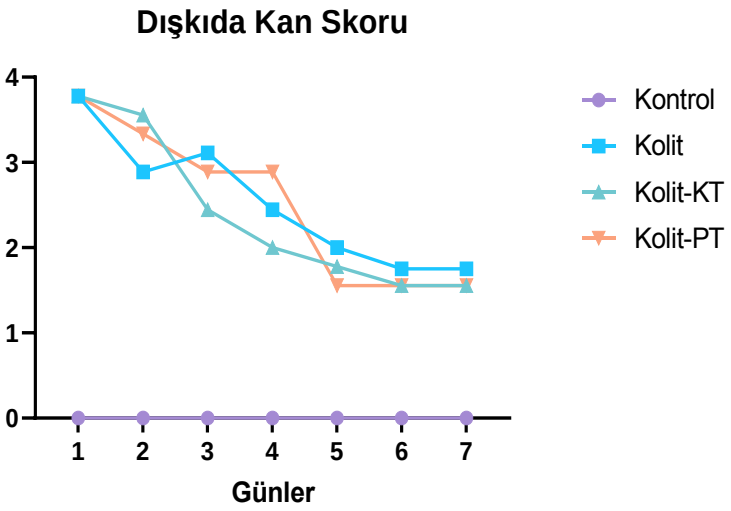
Deney hayvanlarının dışkıda kan skorlama kriterleri olan bariz kanama ve test kitinde gizli kan sonucu Resim 1'de gösterilmiştir.




A. Anüste kan varlığı ile dışkıda bariz kan; 4 puan. B. Test kitinde mavi rengin oluşması ile dışkıda gizli kan; 2 puan.

Resim 1. Sıçanların günlük dışkıda kan skorlaması

Deney gruplarının dışkıda kan skorlarının yedi günlük değişim grafiği Şekil 4'de verilmiştir. Deney gruplarının yedinci gündeki dışkıda kan skorlarının karşılaştırılması Tablo 10'da gösterilmiştir.




Şekil 4. Deney gruplarının dışkıda kan skorlarının yedi günlük değişim grafiği

Grupların dışkıda kan skorları günlere göre karşılaştırıldığında Kruskall Wallis sonuçlarına göre yedi günün tamamında aralarında anlamlı fark görüldü ($p<0,01$). Post hoc sonuçlarına göre yedi günün tamamı için dışkıda kan skorları, kontrol grubuna kıyasla kolit grubunda, kolit-KT grubunda ve kolit-PT grubunda anlamlı seviyede yüksek bulundu ($p<0,01$).

Dışkıda kan skorlarında gözlenen farklılıklar grupların ikili karşılaştırmasıyla (Mann Whitney U) test edildiğinde yedi gün boyunca kontrol grubu ile kolit grubu arasında ($p<0,01$), kontrol grubu ile kolit-KT grubu arasında ($p<0,01$) ve kontrol grubu ile kolit-PT grubu arasında ($p<0,01$) anlamlı fark bulundu. Yedinci günde kontrol grubuna kıyasla kolit grubu, kolit-PT grubu ve kolit-KT grubu arasında anlamlı fark olduğu saptandı ($p<0,01$). Kolit grubuna kıyasla kolit-KT ve kolit-PT gruplarının skor ortalamalarının düştüğü saptanmakla birlikte, anlamlı fark belirlenmedi.

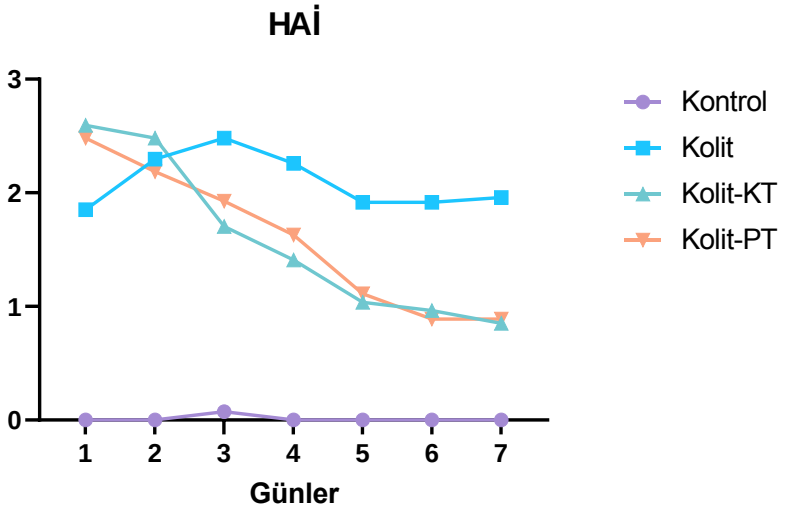
Tablo 10. Deney gruplarının yedinci gündeki dışkıda kan skorlarının karşılaştırılması

| Grup | Ort ± SS | P** | P*** |
|---|---|---|---|
| Kontrol ; Kolit | 0±0 ; 1,75±0,7071 | 0,000* | 0,000 * |
| Kontrol ; Kolit-KT | 0±0 ; 1,556±0,8819 | 0,001* | 0,001* |
| Kontrol ; Kolit-PT | 0±0 ; 1,556±0,8819 | 0,001* | 0,001* |
| Kolit ; Kolit-KT | 1,75±0,7071 ; 1,556±0,8819 | 0,687 | 0,611 |
| Kolit ; Kolit-PT | 1,75±0,7071; 1,556±0,8819 | 0,687 | 0,611 |
| Kolit-KT ; Kolit-PT | 1,556±0,8819 ; 1,556±0,8819 | 1,000 | 1,000 |

*($p<0,01$) ** Dunn's Post hoc; *** Mann Whitney U

## 4.4 Hastalık Aktivite İndeksi

Deney gruplarının HAİ skorlarının yedi günlük değişim grafiği Şekil 5'de verilmiştir. Deney gruplarının yedinci gündeki HAİ skorlarının karşılaştırmaları Tablo 11'de gösterilmiştir.




Şekil 5. Deney gruplarının HAİ skorlarının yedi günlük değişim grafiği

Grupların HAİ değerlerinin günlere göre karşılaştırıldığı Kruskall Wallis sonuçlarına göre yedi günün tamamında aralarında anlamlı fark görüldü ($p<0,01$). Post hoc sonuçlarına göre grupların HAİ değerleri tüm günler için kontrol grubunun kolit grubuna, Kolit-KT grubuna ve Kolit-PT grubuna kıyasla anlamlı derece düşük olduğu bulundu ($p<0,01$).

HAİ'de gözlenen farklılıklar grupların ikili karşılaştırmasıyla test (Mann Whitney U) edildiğinde yedi gün boyunca kontrol grubu ile kolit grubu, kolit-KT grubu ve kolit-PT grubu arasında anlamlı fark, yanı sıra 6.ve 7. günlerde kolit grubu ile kolit-KT grubu ve kolit-PT grubu arasında anlamlı fark saptandı. Yedinci günde kontrol grubuna kıyasla kolit grubu, kolit-KT grubu ve kolit-PT grubunun anlamlı seviyede yüksek olduğu bulundu ($p<0,01$). Kolit grubu ve kolit-KT grubu arasında ( $p= 0,025$; $p<0,05$) ve kolit grubu ve kolit-PT grubu arasındaki farkın anlamlı olduğu ($p= 0,027$; $p<0,05$) belirlendi.

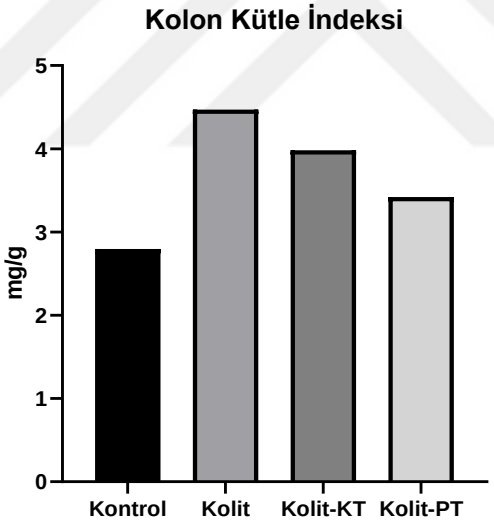
Tablo 11. Deney gruplarının yedinci gündeki HAİ skorlarının karşılaştırılması

| Grup | Ort ± SS | P*** | P**** |
|---|---|---|---|
| Kontrol ; Kolit | 0±0 ; 1,9583±1,0455 | 0,000** | 0,0** |
| Kontrol ; Kolit-KT | 0±0 ; 0,8518±0,7657 | 0,006** | 0,0** |
| Kontrol ; Kolit-PT | 0±0 ; 0,8888±0,5773 | 0,002** | 0,0** |
| Kolit ; Kolit-KT | 1,9583±1,0455 ; 0,8518±0,7657 | 0,056 | 0,025 * |
| Kolit ; Kolit-PT | 1,9583±1,0455 ; 0,8888±0,5773 | 0,1 | 0,027 * |
| Kolit-KT ; Kolit-PT | 0,8518±0,7657 ; 0,8888±0,5773 | 0,784 | 0,593 |

*(p<0,05) **(p<0,01) ***Dunn's Post hoc; **** Mann Whitney U

## 4.5 Kolon Kütle İndeksi

Deney gruplarının kolon kütle indekslerinin karşılaştırılmasına Tablo 12'de yer verilmiştir. Deney gruplarının kolon kütle indeksi grafiği Şekil 6'da gösterilmiştir.




Şekil 6. Deney gruplarının kolon kütle indeksi grafiği

Kolon kütle indeksi kontrol grubunda 2,797 ± 0,4418, kolit grubunda 4,472 ± 2,288, kolit-KT grubunda 3,981±1,204 ve kolit-PT grubunda 3,420±0,4786 bulundu. Kruskall Wallis sonuçlarına göre grupların kolon kütle indekslerindeki farklılıkların anlamlı olduğu saptandı. (p<0,05).

Post hoc sonuçlarına göre kontrol grubunun kolon kütle indeksi, kolit grubuna ve kolit-KT kıyasla anlamlı seviyede ($p<0,01$), kolit-PT grubuna kıyasla ise anlamlı olmayan seviyede düşük bulundu. Kolit grubunun kolon kütle indeksi, kolit-KT ve kolit-PT gruplarına kıyasla anlamlı olmayan seviyede yüksek saptandı. Kolit-KT ve kolit-PT grupları arasında anlamlı fark belirlenmedi.

Kolon kütle indeksinde gözlenen farklılıklar grupların ikili karşılaştırmasıyla (Mann Whitney U) test edildiğinde ise kontrol grubuna kıyasla kolit ve kolit-KT anlamlı seviyede yüksek bulundu ($p<0,01$). Ayrıca, kolit-PT grubu, kontrol grubuna göre anlamlı seviyede yüksek saptandı ($p<0,05$).

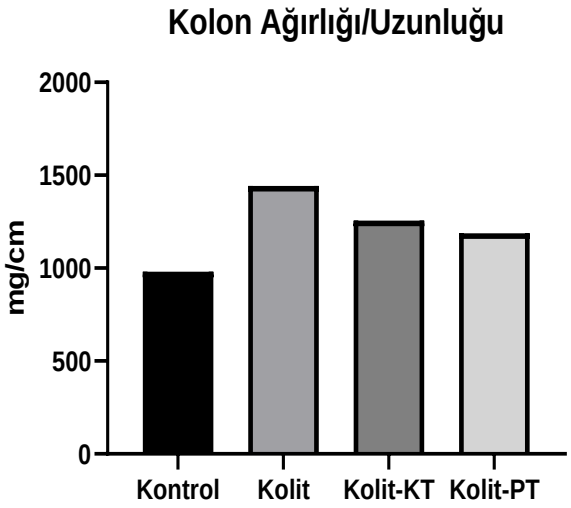
Tablo 12. Deney gruplarının kolon kütle indekslerinin karşılaştırılması

| Grup | Ort ± SS | P*** | P**** |
|---|---|---|---|
| Kontrol ; Kolit | 2,797 ± 0,4418 ; 4,472 ± 2,288 | 0,007** | 0,009 ** |
| Kontrol ; Kolit-KT | 2,797 ± 0,4418 ; 3,981±1,204 | 0,003** | 0,009** |
| Kontrol ; Kolit-PT | 2,797 ± 0,4418 ; 3,420±0,4786 | 0,062 | 0,024* |
| Kolit ; Kolit-KT | 4,472 ± 2,288 ; 3,981±1,204 | 0,81 | 0,923 |
| Kolit ; Kolit-PT | 4,472 ± 2,288 ; 3,420±0,4786 | 0,381 | 0,441 |
| Kolit-KT ; Kolit-PT | 3,981±1,204 ; 3,420±0,4786 | 0,25 | 0,102 |

*($p<0,05$) **($p<0,01$) ***Dunn's Post hoc; **** Mann Whitney U

## 4.6 Kolon Ağırlığının Uzunluğuna Oranı

Deney gruplarının kolon ağırlığının uzunluğuna oranlarının karşılaştırılmasına Tablo 13'te yer verilmiştir. Deney gruplarının kolon ağırlığının uzunluğuna oranı grafiği Şekil 7'de gösterilmiştir.




Şekil 7. Deney gruplarının kolon ağırlığının uzunluğuna oranının grafiği

Kolon ağırlığın uzunluğuna oran kontrol grubunda 122,68±16,25, kolit grubunda 180,3±69,27, kolit-KT grubunda 156,96±23,13 ve kolit-PT grubunda 148,35±18,17 bulundu. Kruskall Wallis sonuçlarına göre grupların kolon ağırlığının uzunluğuna oranlarındaki farklılıkların anlamlı olduğu belirlendi ($p<0,01$).

Post hoc sonuçlarına göre kontrol grubunun kolon ağırlığının uzunluğuna oranına kıyasla kolit grubu ($p<0,01$), Kolit-KT grubu ($p<0,01$) ve Kolit-PT grubu ($p<0,05$) anlamlı seviyede yüksek saptandı. Kolit grubuna kıyasla Kolit-PT grubunun ve Kolit-KT grubunun kolon ağırlığının kolon uzunluğuna oranı anlamlı olmayan seviyede düşüktü. Kolit-PT grubuna ait kolon ağırlığının kolon uzunluğuna oranı, Kolit-KT grubuna göre daha düşük bulunmakla birlikte, aralarında anlamlı fark bulunmadı.

Kolon ağırlığının uzunluğuna oranında gözlenen farklılıklar grupların ikili karşılaştırmasıyla (Mann Whitney U) test edildiğinde kolit grubuna kıyasla kontrol grubunda anlamlı seviyede düşük saptandı ($p<0,05$). Kolit-KT ve kolit-PT gruplarının, kontrol grubuna göre anlamlı seviyede yüksek olduğu belirlendi ($p<0,01$).

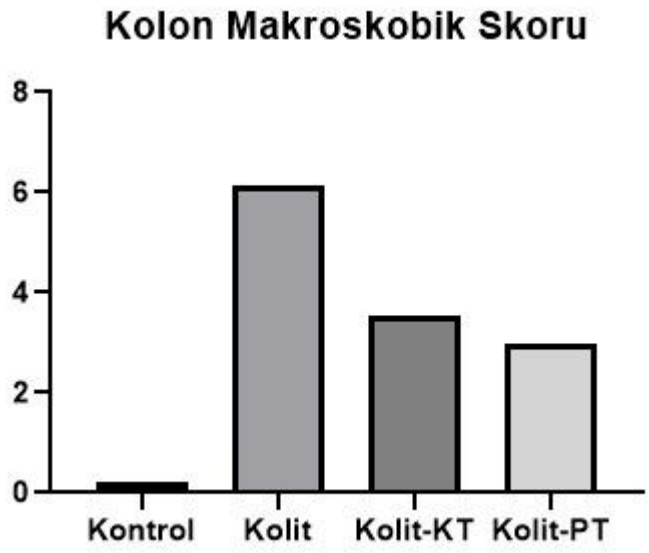
Tablo 13. Deney gruplarının kolon ağırlığının uzunluğuna oranlarının karşılaştırılması

| Grup | Ort ± SS | P*** | P**** |
|---|---|---|---|
| Kontrol ; Kolit | 122.68±16.25 ; 180,3±69,27 | 0,002** | 0,012* |
| Kontrol ; Kolit-KT | 122.68±16.25 ; 156,96±23,13 | 0,007** | 0,004 ** |
| Kontrol ; Kolit-PT | 122,68±16,25 ; 148,35±18,17 | 0,02 * | 0,009 ** |
| Kolit ; Kolit-KT | 180,3±69,27 ; 156,96±23,13 | 0,0645 | 0,441 |
| Kolit ; Kolit-PT | 180,3±69,27 ; 148,35±18,17 | 0,401 | 0,29 |
| Kolit-KT ; Kolit-PT | 156,96±23,13 ; 148,35±18,17 | 0,696 | 0,627 |

*(p<0.05) **(p<0.01) ***Dunn's Post hoc; **** Mann Whitney U

## 4.7 Kolon Hasarının Makroskobik İncelemesi

Deney gruplarının kolon makroskobik skorlarının karşılaştırılmasına Tablo 14'te yer verilmiştir. Deney gruplarının kolon makroskobik skorlarının grafiği Şekil 8'de gösterilmiştir.




Şekil 8. Deney gruplarının kolon makroskobik skorlarının grafiği

Makroskobik skorlama değerleri kontrol grubunda 0,222±0,441, kolit grubunda 6,125±1,246, kolit-KT grubunda 3,556±1,014 ve kolit-PT grubunda 3±0,866 bulundu. Kruskall Wallis sonuçları göre gruplar arasındaki farklılıkların anlamlı olduğunu ortaya koydu. (p<0,01).

Post hoc sonuçlarına göre kontrol grubu kolon makroskobik skorlarına kıyasla kolit grubu ($p<0,01$), kolit-KT grubu ($p<0,01$) ve kolit-PT grubu ($p<0,05$) anlamlı seviyede yüksek saptandı. Kolit grubuna kıyasla kolit-PT grubu ($p<0,01$) ve kolit-KT grubu ($p<0,05$) anlamlı seviyede düşük bulundu. Kolit-PT grubunun makroskobik skoru, Kolit-KT grubuna göre daha düşük bulunmakla birlikte, Kolit-PT ve Kolit-KT grupları arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

Kolon makroskobik skorlamasında gözlenen farklılıklar grupların ikili karşılaştırmasıyla (Mann Whitney U) test edildiğinde kontrol grubuna kıyasla kolit grubu ($p<0,01$), kolit-KT ($p<0,01$) ve kolit-PT ($p<0,01$) grupları kolon makroskobik skorlarının anlamlı seviyede yüksek saptandı. Kolit grubuna göre kolit-PT ($p<0,01$) ve kolit-KT ($p<0,01$) grupları kolon makroskobik skorları anlamlı seviyede düşük bulundu.

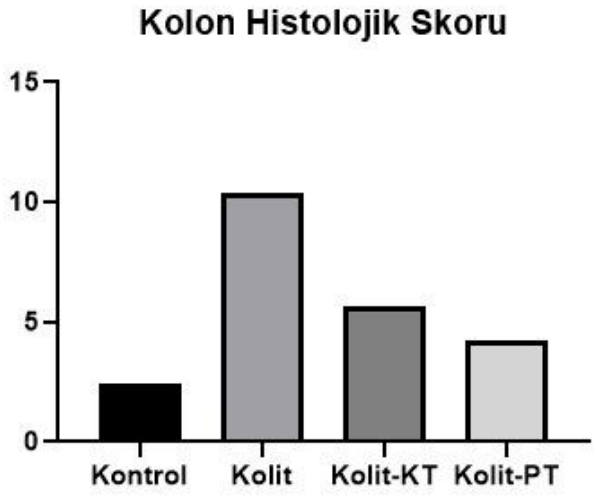
Tablo 14. Deney gruplarının kolon makroskobik skorlarının karşılaştırılması

| Grup | Ort ± SS | P*** | P**** |
|---|---|---|---|
| Kontrol ; Kolit | 0,222±0,441; 6,125±1,246 | 0,0 ** | 0,0 ** |
| Kontrol ; Kolit-KT | 0,222±0,441; 3,556±1,014 | 0,001 ** | 0,0 ** |
| Kontrol ; Kolit-PT | 0,222±0,441; 3±0,866 | 0,011 * | 0,0 ** |
| Kolit ; Kolit-KT | 6,125±1,246; 3,556±1,014 | 0,035 * | 0,002 ** |
| Kolit ; Kolit-PT | 6,125±1,246; 3±0,866 | 0,005 ** | 0,001 ** |
| Kolit-KT ; Kolit-PT | 3,556±1,014; 3±0,866 | 0,491 | 0,204 |

*(p<0.05) **(p<*0.01) ***Dunn's Post hoc; **** Mann Whitney U

## 4.8 Kolon Hasarının Histolojik İncelemesi

Deney gruplarının kolon histolojik skorlarının karşılaştırılmasına Tablo 15'te yer verilmiştir. Deney gruplarının kolon histolojik skorlarının grafiği Şekil 9'da gösterilmiştir.




Şekil 9. Deney gruplarının kolon histolojik skorlarının grafiği

Histopatolojik skorlama değerleri kontrol grubunda 3,571±3,457, kolit grubunda 10,375±3,067, kolit-KT grubunda 5,666±2,179 ve kolit-PT grubunda 4,222±1,922 bulundu. ANOVA sonuçlarına göre gruplar arasındaki farklılıkların anlamlı olduğu belirlendi ($p<0,01$).

Tukey HSD sonuçlarına göre kontrol grubuna kıyasla kolit grubu kolon histolojik skorlarının ($p<0,01$) anlamlı seviyede yüksek olduğu saptandı. Kolit grubuna kıyasla kolit-PT grubu ($p<0,01$) ve kolit-KT grubu ($p<0,01$) kolon histolojik skorları anlamlı seviyede düşük bulundu. Kolit-PT grubu kolon histolojik skorları, kolit-KT grubuna göre daha düşük bulundu, ancak kolit-PT ve kolit-KT grupları arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

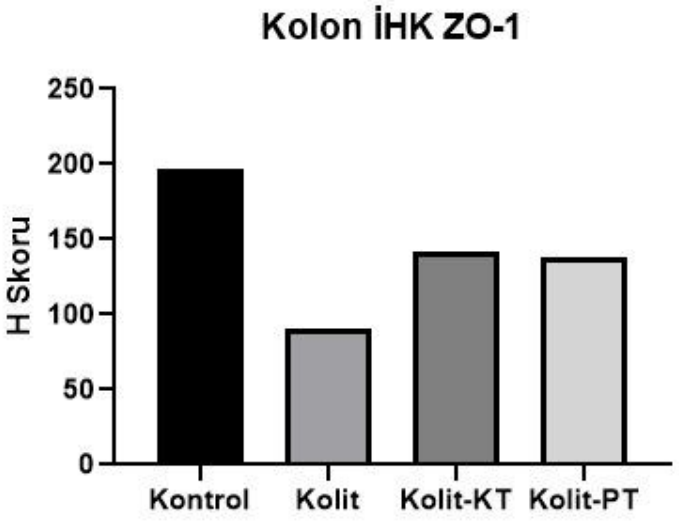
Tablo 15. Deney gruplarının kolon histolojik skorlarının karşılaştırılması

| Grup | Ort ± SS | P*** |
|---|---|---|
| Kontrol ; Kolit | 3,571±3,457; 10,375±3,067 | 0,0 ** |
| Kontrol ; Kolit-KT | 3,571±3,457; 5,666±2,179 | 0,415 |
| Kontrol ; Kolit-PT | 3,571±3,457; 4,222±1,922 | 0,962 |
| Kolit ; Kolit-KT | 10,375±3,067; 5,666±2,179 | 0,005 ** |
| Kolit ; Kolit-PT | 10,375±3,067; 4,222±1,922 | 0,0 ** |
| Kolit-KT ; Kolit-PT | 5,666±2,179; 4,222±1,922 | 0,661 |

*($p<0.05$) **($p<0.01$) *** ANOVA; Tukey HSD Post hoc

## 4.9 Kolon İHK ZO-1 Analizi

Deney gruplarının kolon İHK ZO-1 skorlarının karşılaştırılmasına Tablo 16'da yer verilmiştir. Deney gruplarının kolon İHK ZO-1 skorlarının grafiği Şekil 10'da gösterilmiştir.




Şekil 10. Deney gruplarının kolon İHK ZO-1 skorlarının grafiği

İHK ZO-1 skorlarının değerleri kontrol grubunda 196,428±31,936, kolit grubunda 91,248±27,148, kolit-KT grubunda 141,482±19,029 ve kolit-PT grubunda 138,704±25,080 tespit edildi. ANOVA sonuçlarına göre gruplar arasındaki farklılıkların anlamlı olduğu bulundu ($p<0,01$).

Tukey HSD sonuçlarına göre kontrol grubu İHK ZO-1 skorlarına kıyasla kolit, kolit-KT ve kolit-PT grupları skorları anlamlı seviyede düşük bulundu ($p<0,01$). Kolit grubuna kıyasla kolit-PT ve kolit-KT grupları İHK ZO-1 skorlarının anlamlı seviyede yüksek belirlendi ($p<0,01$). Kolit-PT grubu İHK ZO-1 skorları, kolit-KT grubuna göre daha düşük bulundu, ancak aralarında anlamlı fark tespit edilmedi.

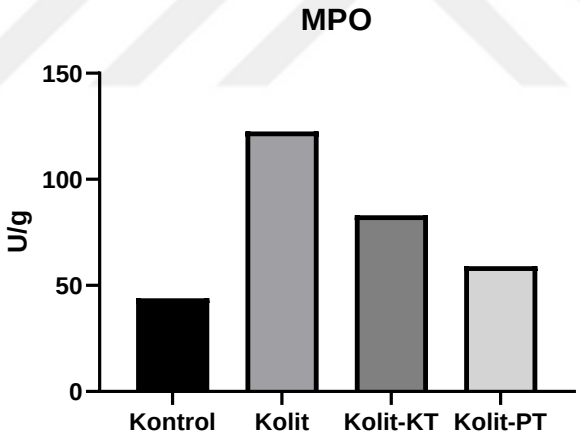
Tablo 16. Deney gruplarının kolon İHK ZO-1 skorlarının karşılaştırılması

| Grup | Ort ± SS | P*** |
|---|---|---|
| Kontrol ; Kolit | 196,428±31,936; 91,248±27,148 | 0,0 ** |
| Kontrol ; Kolit-KT | 196,428±31,936; 141,482±19,029 | 0,001 ** |
| Kontrol ; Kolit-PT | 196,428±31,936; 138,704±25,080 | 0,001 ** |
| Kolit ; Kolit-KT | 91,248±27,148; 141,482±19,029 | 0,002 ** |
| Kolit ; Kolit-PT | 91,248±27,148; 138,704±25,080 | 0,004 ** |
| Kolit-KT ; Kolit-PT | 141,482±19,029; 138,704±25,080 | 0,996 |

*(p<0.05) **(p<0.01) *** ANOVA; Tukey HSD Post hoc

## 4.10 Kolon MPO Düzeyi Analizi

Deney gruplarının kolon MPO düzeylerinin karşılaştırılmasına Tablo 17'de yer verilmiştir. Deney gruplarının kolon MPO düzeylerinin grafiği Şekil 11'da gösterilmiştir.




Şekil 11. Deney gruplarının kolon MPO düzeylerinin grafiği

Kolon MPO değerleri kontrol grubunda 43,9±21,266, kolit grubunda 122,5±58,654, kolit-KT grubunda 83,022±57,6 ve kolit-PT grubunda 59,04±27,4 bulundu. Kruskall Wallis sonuçlarına göre değişimin anlamlı olduğu belirlendi (p<0,01).

Post hoc sonuçlarına göre kontrol grubu kıyasla kolit grubu kolon MPO aktivitesi anlamlı seviyede yüksek saptandı ($p<0,01$). Kontrol grubuna kıyasla kolit-KT ve kolit-PT gruplarında kolon MPO aktivitelerinde anlamlı fark bulunmadı. Kolit grubuna kıyasla kolit-PT ve kolit-KT gruplarının kolon MPO aktiviteleri anlamlı seviyede düşüktü ($p<0,05$). Kolit-KT ve kolit-PT grupları arasında MPO aktivitesinde anlamlı fark bulunmadı, ancak kolit-PT grubunda MPO düzeyleri daha düşük belirlendi.

Kolon MPO aktivitesinde gözlenen farklılıklar grupların ikili karşılaştırmasıyla (Mann Whitney U) test edildiğinde kontrol grubuna kıyasla kolit grubu anlamlı seviyede yüksek bulundu ($p<0,01$). MPO aktivitesinde Kolit grubu ve kolit-KT arasında ise anlamlı fark belirlenmedi. MPO aktivitesinde kolit grubuna kıyasla kolit-PT grubu anlamlı seviyede düşük saptandı ($p<0,01$).

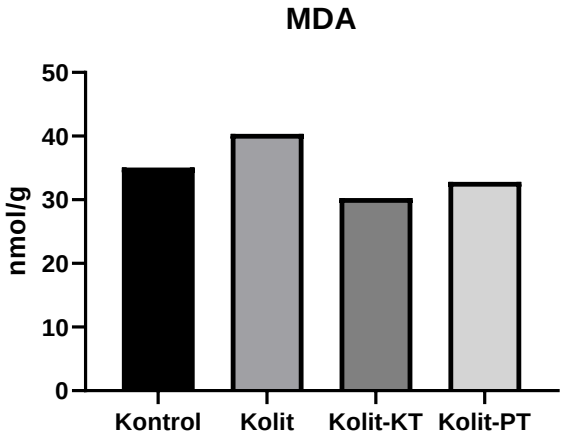
Tablo 17. Deney gruplarının kolon MPO düzeylerinin karşılaştırılması

| Grup | Ort ± SS | P*** | P**** |
|---|---|---|---|
| Kontrol ; Kolit | 43,9±21,266 ; 122,5±58,654 | 0,0** | 0,001** |
| Kontrol ; Kolit-KT | 43,9±21,266 ; 83,022±57,6 | 0,123 | 0,145 |
| Kontrol ; Kolit-PT | 43,9±21,266 ; 59,04±27,4 | 0,27 | 0,171 |
| Kolit ; Kolit-KT | 122,5±58,654 ; 83,022±57,6 | 0,039* | 0,068 |
| Kolit ; Kolit-PT | 122,5±58,654 ; 59,04±27,4 | 0,013* | 0,004** |
| Kolit-KT ; Kolit-PT | 83,022±57,6 ; 59,04±27,4 | 0,662 | 0,757 |

*($p<0,05$) **($p<0,01$) ***Dunn's Post hoc; **** Mann Whitney U

## 4.11 Kolon MDA Düzeyi Analizi

Deney gruplarının kolon MDA düzeylerinin karşılaştırılmasına Tablo 18'de yer verilmiştir. Deney gruplarının kolon MDA düzeylerinin grafiği Şekil 12'de gösterilmiştir.




Şekil 12. Deney gruplarının kolon MDA düzeylerinin grafiği

Kolon MDA düzeyleri kontrol grubunda 35,06±19,93, kolit grubunda 40,37±19,23, kolit-KT grubunda 30,26±6,8 ve kolit-PT grubunda 32,8±9,333 belirlendi. Kruskall Wallis sonuçlarına göre MDA düzeyleri değişimi açısından anlamlı fark bulunmadı.

MDA düzeylerinin grup ortalaması kontrol grubuna kıyasla kolit grubunda yüksek saptandı. Kontrol grubuna ve kolit grubuna kıyasla kolit-KT grubunda ve kolit-PT grubunda MDA düzeylerinin ortalama değerlerinin daha düşük olduğu belirlendi.

Tablo 18. Deney gruplarının kolon MDA düzeylerinin karşılaştırılması

| Grup | Ort SS |
|---|---|
| Kontrol ; Kolit | 35,06±19,93 ; 40,37±19,23 |
| Kontrol ; Kolit-KT | 35,06±19,93 ; 30,26±6,8 |
| Kontrol ; Kolit-PT | 35,06±19,93 ; 32,8±9,333 |
| Kolit ; Kolit-KT | 40,37±19,23 ; 30,26±6,8 |
| Kolit ; Kolit-PT | 40,37±19,23 ; 32,8±9,333 |
| Kolit-KT ; Kolit-PT | 30,26±6,8 ; 32,8±9,333 |

# 5 TARTIŞMA

Çalışmada, asetik asidin intrarektal yolla uygulanması ile akut kolit modeli oluşturulan sıçanlara yedi gün süreyle oral gavaj ile diyet kolajen peptitler veya S. boulardii CNCM I-745 takviyeleri verilmiştir. Diyet takviyelerin hastalığın klinik göstergelerine, kolon histopatolojisine, bariyer bütünlüğüne ve inflamasyona etkileri ortaya koyularak ÜK gelişimi üzerindeki etkileri ayrı ayrı araştırılmıştır.

Ülseratif kolit, rektumdan kolonun proksimal segmentlerine doğru uzanarak inflamasyon ve ülserlere neden olan kronik bağırsak hastalığıdır (15,70). Çok faktörlü bir patofizyolojiye sahiptir (190). Kolon mikrobiyota dengesinde ve mukozal bariyerde bozuklular, anormal bağışıklık yanıtları ve bağırsak inflamasyonu oluşmaktadır (92,525). Farmakolojik tedavisi zordur ve karmaşıktır (263). İlaçların uzun süreli kullanımı, alerjik reaksiyonlar veya karaciğer hastalıkları dahil olmak üzere çeşitli yan etkilere neden olmaktadır. Hastalığı tamamen ortadan kaldıran bir yaklaşım henüz bulunamamıştır (268). Hastalık şiddetini azaltan, remisyonu hızla başlatan ve uzun süre devamını sağlayan, güvenli ve iyi tolere edilen yeni farmasötik ve nutrasötik ajanlar üzerine çalışmalar devam etmektedir (15).

Asetik asit ile oluşturulan kolit modeli, kimyasal olarak elde edilen modellerden biridir (86,87). Asetik asit, kolon epitelini tahrip etmekte, doku inflamasyonuna ve hasarına yol açmaktadır (84,86,88). Mukozal bağışıklık sistemini düzenleyerek bağırsak bariyerinin işlevinde bozulmalara neden olmaktadır (89,90). Bu nedenle, kolon inflamasyonunu, oksidatif stresi, mikrobiyal dengeyi ve bariyer fonksiyonunu hedefleyen farklı ajanların etkinliğini test etmek için kemirgenlerde yaygın olarak kullanılan bir modeldir (498).

Asetik asidin vücut ağırlığı, dışkıda kan, dışkı kıvamı ve kolon uzunluğu ve kolon ağırlığında yol açtığı değişiklikler, inflamasyonun kapsamı ve ciddiyetinin hassas göstergeleri olarak kabul edilmektedir (89). Kolonda makroskobik düzeyde duvar kalınlaşması, hiperemi, ülserasyon, ödem ve nekroz ile ortaya çıkan şiddetli inflamasyon yaratmaktadır (526–528). Transmural inflamasyon, kript dilatasyonu,

goblet hücrelerinin kaybı, şiddetli ödem, nekroz, ülserasyon ve inflamatuar hücrelerin lamina propria ve submukozaya infiltrasyonu ile karakterize mukozal hasar mikroskobik olarak ortaya koyulan bulgulardır (518) Kolonun makroskobik ve histolojik incelemeleri, kolitte dokunun patolojisi hakkında bilgi sağlamaktadır.

Kolon epitel hücreleri arasında bulunan sıkı bağlantı proteinleri, bağırsak bariyer fonksiyonunun sürdürülmesi için önemli yapılardır (529). Kolon epitel bariyerinin bozulması, kolitte inflamasyonun ortaya çıkmasına ve şiddetlenmesine yol açan temel bir faktördür (529). Bu nedenle, deneysel kolitte kolon mukozal bariyer fonksiyonunun değerlendirilmesi hem hastalığın patofizyolojisinin tanımlanması hem de seyrinin ortaya koyulması için kullanılmaktadır.

Miyeloperoksidaz, nötrofillerde bol bulunan bir proteindir (61). ÜK hastalarında (530) ve deneysel kolitte (497) inflamasyonlu doku mukozasında MPO düzeyleri önemli seviyede artış göstermiştir. Kolonda MPO düzeyinin tayini, nötrofillerin hasarlı dokuda inflamasyon bölgesine göçünün ve nötrofil birikiminin belirteci olarak kantitatif analiz sağlar (89,531). İnflamasyonu gösteren önemli bir biyokimyasal parametre olarak kabul edilir (61,532). MDA, lipit peroksidasyonunun toksik son ürünüdür ve oldukça reaktif bir bileşiktir (89,531). Dokudaki seviyeleri, lipid peroksidasyonunun şiddetini yansıtır (501). İnflamatuar süreçte serbest radikaller tarafından oluşturulan hasarlı dokunun bir işareti olarak kabul edilir (533).

Ülseratif kolit, insanlarda ağırlık kaybı, dışkıda kan, diyare, kolon bariyeri fonksiyonu bozuklukları ve doku inflamasyonuna yol açmaktadır (13). Geçmişte asetik asit ile gerçekleştirilen çalışmalar, insanlara benzer olarak kolit kemirgenlerde vücut ağırlığı kaybı (512,526), gevşek dışkı kıvamı ve kanlı dışkı yaratmıştır (526). Sağlıklı kontrollere kıyasla, kolit hayvanlarda HAİ skorları, kolon kütle indeksi (512,534), sekiz cm uzunluğundaki distal kolon ağırlığı (526,534,535), makroskobik (512) ve histopatolojik hasar (512,526) ile MPO (512,534,535) ve MDA düzeyleri artmıştır (512,526,535). Sıkı bağlantı proteini ZO-1'in ifadesi azalmıştır (90).

Çalışmada, kontrol grubundaki sıçanlar normal yaşam döngülerine devam ettikleri için yedi gün boyunca ağırlık kazanmıştır. Kontrol grubuna kıyasla, kolit grubunda yedinci gün ölçülen ağırlık ile sıfırıncı gün ölçülen ağırlık farkına dayanan ağırlık değişimleri anlamlı seviyede düşük bulunmuştur. Asetik asit, günden güne gerçekleşmesi beklenen ağırlık kazanımını engellemiştir. Ayrıca, kolit grubun her günde dışkı kıvamı, dışkıda kan skorları ve HAİ skorları yedi gün boyunca kontrole kıyasla anlamlı seviyede yüksek olmuştur.

Kolon ağırlığında artış; inflamasyon, ödem ve duvar kalınlaşmasının göstergesidir (536,537). Bu nedenle, kolon ağırlığının uzunluğuna oranı ve kolon kütle indeksi, kolon hasarının ve hastalığın ciddiyeti ile doğrudan ilişkilidir (73). Çalışmada, kolit grubun kolon kütle indeksinin ve kolon ağırlığının uzunluğuna oranının anlamlı seviyede arttığı bulunmuştur.

Çalışmada, her hayvandan alınan kolon örneklerinde hiperemi, ülserleşme, inflamasyon ve hasar bölgelerinin varlığına göre mukozal lezyonlara makroskobik puanlama yapılmıştır (521,522). Kolit grubundaki hayvanların makroskobik hasar skorları anlamlı seviyede yüksek bulunmuştur. Histolojik skorlama, mononükleer hücre infiltrasyonu (MNHİ), ödem, konjesyon, kript hasarı ve ülserleşmenin değerlendirilmesi ile gerçekleştirilmiş ve kontrole kıyasla kolit grubunda anlamlı seviyede yüksek bulunmuştur. Diğer yandan, asetik asidin kolon bariyerine verdiği hasarın bir göstergesi olarak kolit grubunda İHK ZO-1 skorları kontrol grubuna kıyasla anlamlı seviyede düşük bulunmuştur.

Çalışmada, kolit grubunda inflamasyon artarak kolon MPO seviyelerinde anlamlı miktarda yükselme yaratmıştır. Bununla birlikte, MDA seviyeleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Kontrol grubuna kıyasla, kolit grubunun ortalama MDA seviyeleri sadece hafif seviyede artmıştır. Bastaki ve diğerleri, çalışmalarında nerolidol takviyesinin etkinliğini deneysel kolitin farklı sürelerinde test etmiştir. Asetik asit verildikten iki, dört veya yedi gün sonra kolon örnekleri toplanmıştır. Kolit gruplardan dört ve yedi gün sonra toplanan dokuların MDA seviyeleri kontrolden yüksek bulunmuş, ancak anlamlı fark yakalanamamıştır.

Bununla birlikte iki gün sonra toplanan dokularda, kontrol gruba kıyasla anlamlı seviyede artış görülmüştür (89). Mentolün etkilerinin kolit modelinde test edildiği bir çalışmada, kolit oluşturulduktan dört gün sonra sakrifiye edilen grubun MDA seviyeleri anlamlı seviyede yüksek bulunurken, yedi gün sonra sakrifikasyon MDA seviyelerinde anlamlı olmayan artışa yol açmıştır (531). Diğer bir çalışmada, kolitten üç gün sonra toplanan doku örneklerinin MDA seviyeleri, sağlıklı hayvanlardan anlamlı farklı bulunmuştur (90). Bu nedenle, çalışmada MDA seviyelerinde anlamlı fark bulunamaması, kolit oluşturulduktan sonra geçen süreye bağlanabilir. Geçmiş araştırmalar, asetik asit ile kolit başlatıldıktan yedi gün sonra kolonda spontan rejenerasyonun etkisiyle hücresel bazda oksidatif strese ilişkin zar peroksidasyonunun iyileştiğini ortaya koymuştur (89,531).

Kolajen, memelilerde en bol bulunan yapısal proteindir. Organların bağ dokuları, cilt, saç, tendon, kıkırdak, kas ve kemikte yer alır (50). Organların gelişimine, kemik ve kan damarlarının onarımına ve yara iyileşmesine katkıda bulunur. Hücrelerin çoğalması, hayatta kalması ve farklılaşmasında rol oynar (51). Kolajenin denatürasyonuyla jelatin (422) ve hidrolizi ile kolajen peptitler (425) elde edilir. Kolajene kıyasla kolajen peptitler, daha düşük moleküler ağırlığa (51) ve daha yüksek emilime ve biyoyararlılığa (414) sahiptir. Geçmiş çalışmalar, kolajen peptitlerin yara iyileşmesini hızlandıran (419,441–446) ve cilt (417,439,440), kemik, eklem, kas (447,448) ve kardiyovasküler sağlığı (466–468) destekleyen etkilerini ortaya koymuştur. Bu nedenle, fonksiyonel besinlerde bir diyet takviyesi veya aktif bileşen olarak gün geçtikçe daha fazla yer almaktadır (51,432).

Deneysel çalışmalar, diyet kolajen peptitleri takviyelerinin bağırsak inflamasyonunun ve mukozal ülserlerin tedavisinde olumlu etkilerini göstermiştir (60,473,478). Domuz enterositlerinde (420) ve insan kolon epitel hücrelerinde (473,474) epitel bariyer fonksiyonunu korumuştur. Kemirgenlerde kolon oklüdin ifadesini artırmış (473) ve kolon mikrobiyota bileşimini düzenlemiştir (475). Yanık kaynaklı kolon ZO-1 ve oklüdin ifadesindeki ve lokalizasyonundaki bozulmaları belirgin şekilde iyileştirerek bağırsak bariyeri bütünlüğünü desteklemiştir (476). İBH hastalarının monositlerinin kolajen peptitler ile tedavisi, anti-inflamatuar ve

antioksidatif etkiler yaratmıştır (60). Antioksidatif ve anti-inflamatuar etkileri (57–59), doku onarımında ve yara iyileşmesinde (419) rollerinin tanımlanması, kolajen peptitleri GİS sağlığın düzenlenmesinde iyi bir terapötik aday haline getirmiştir. Bununla birlikte, kemirgen kolit modellerinde oral kolajen biyomolekülleri takviyelerinin etkinliğini araştıran yalnızca beş çalışmaya rastlanmıştır (60,61,64,529).

Kolajen takviyelerinin kolit üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar, kolajenin kaynağı, biyomolekül formu, içerdiği kolajen tipleri, takviye süresi ve miktarı açısından heterojenlik göstermektedir. Sıklıkla deniz ürünlerinden veya başta domuz, sığır olmak üzere memelilerden elde edilen kolajen takviyeleri kullanılmıştır. Kolajenin kemirgenlere verilme yolu olarak, doz kontrolü sağlayan oral gavajın yanı sıra, içme suyuna eklenmesi ile tasarlanan çalışmalar mevcuttur (60,538). Hayvanların tükettiği su miktarının ağırlıklarından bağımsız olarak, birbirleri arasında ve günden güne farklılık gösterdiği bilinmektedir. Ayrıca, şiddetli kolit ile su tüketiminin azalması beklenmektedir. Dolayısıyla, bu çalışmalarda içme suyuna katılan maddenin günlük standart bir alım dozu bulunmamaktadır ve doza bağlı etkiler açısından net yorum yapmayı engellemektedir.

Li ve diğerleri, DSS ile kolit oluşturulan farelere bir hafta boyunca oral gavaj ile günde 0,2 g/kg veya 0,4 g/kg deniz ürünlerinden elde edilmiş kolajen peptitler vermiştir. Kolajen peptitler, kolon uzunluğundaki kısalmayı desteklemiştir. Histopatolojik olarak bez sayısını artırmış, mukozal epitel bütünlüğü tahrip etmiş ve inflamatuar yanıtı şiddetlendirmiştir. DSS nedeniyle kolon sıkı bağlantı proteinleri ZO-1, okludin ve klaudin-1 ifadelerindeki düşüşü iyileştirememiştir. Yazarlar, kolonda yüksek inflamatuar yanıt varlığında deniz ürünlerinden elde edilmiş takviyelerin kolit üzerinde olumsuz etki yaratabileceğini ve kolit tedavisi sırasında bunlardan kaçılması gerektiğini bildirmiştir (529). Diğer yandan, Rahabi ve diğerleri, DSS ile kolit oluşturdukları farelerin suluklarına sekiz gün boyunca, günde 0,1 g/kg miktarında tip 1 ve tip 3 balık derisi kolajen peptitleri eklenmiştir. Kolajen peptitler, ağırlık kaybını önemli seviyede hafifletmiştir. Kolonun makroskobik ve mikroskobik hasar skorlarını azaltmıştır. Bağışıklık hücresi infiltrasyonunu, glandüler ülserasyonu, kript kaybını ve epitelyal erozyonu iyileştirmiştir. MPO düzeyini azaltmıştır (60).

Başka bir çalışmada, 5 gün süreyle içme suyuna %3 oranında eklenen balık pulu kolajen peptitler DSS kolit farelerde kolon uzunluğunu ve kolon ağırlığının uzunluğuna oranını anlamlı seviyede iyileştirmiştir. Kript kısalması ve ile ödemi baskılayarak histolojik skorları anlamlı seviyede azaltmıştır. MPO-pozitif hücrelerin sayısını önemli ölçüde azaltmıştır (538). Li ve diğerlerinin raporladığı bulguların aksine, bu çalışmalar, deniz kaynaklı kolajen peptitlerin kolit kemirgenlerde iyileşmeyi desteklediğini ortaya koymuştur.

Domuz derisinden elde edilmiş jelatinin sekiz gün boyunca oral gavaj ile 0,06 g/gün takviyesinin DSS kolit farelerde etkilerinin araştırıldığı çalışmada, vücut ağırlığı kaybını ve hastalık düzeyini anlamlı miktarda azaltmıştır. Kolonda incelmiş ve düzensiz mukozal yapıyı, mukoza ve submukozaya yoğun nötrofil ve lenfosit infiltrasyonunu azaltarak histopatolojik iyileşme sağlamıştır. Doku MPO düzeyini azaltmıştır (61). Scaldaferri ve diğerlerinin çalışması, jelatin tannatın 4 gün süreyle 0,01 g oral gavaj takviyesinin DSS farelerde vücut ağırlığı kaybını, hastalık aktivitesini ve histolojik skorları önemli miktarda azalttığını bulmuştur. Mukus tabakasının kalınlığını ve bileşimini iyileştirmiş, mukus tabakası bütünlüğünü geri kazandırmıştır (64). Jelatin tannat, tannik asit ve jelatinden oluşan oluşmaktadır. Tannik asidin kolit kemirgenlerde inflamatuar yanıtları düzenlediği (539) ve inflamasyonu iyileştirdiği (540) geçmiş çalışmalarda ortaya koyulmuştur. Bu durum, jelatin tannatın kolit üzerindeki olumlu etkilerinin jelatine atfedilmesinin önüne geçmektedir ve bulguları karıştırmaktadır.

Çalışma, tip 1 ve tip 3 sığır kolajen peptitlerin asetik asit ile oluşturan kolit sıçanlardaki etkilerini ortaya çıkarmayı amaçlayan ilk araştırmadır. Kolajen peptitlerin günde 0,6 g/kg miktarında, yedi gün boyunca oral gavaj ile takviyesi, kolit grubuna kıyasla ağırlık değişimlerinde ve yedinci gündeki dışkıda kan skorlarında iyileşme sağlamıştır. Kanlı diyare, kolitin birincil göstergesidir (12). Dışkı kıvamı skorları, son üç günde anlamlı seviyede azalmış ve son günde sağlıklı kontrol ile arasında anlamlı fark kalmamıştır. Bulgular, gevşek dışkının iyileştiğini göstermiştir. Ağırlık kaybı yüzdesi, dışkıda kan ve dışkı kıvamı ile belirlenen HAİ skorları, son iki günde kolit

sıçanlara göre anlamlı seviyede azalmış ve hastalığın klinik seyrinin hafiflediğini ortaya koymuştur.

Çalışmada, diyet kolajen peptitler takviyesi kolon kütle indeksi, kolon ağırlığının uzunluğa oranını ve MPO aktivitesini istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadan azaltmıştır. Kontrol grubu ile kolit-KT grubu arasında MPO seviyeleri açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Azuma ve diğerleri, DSS kolitte kolajen peptit takviyelerinin kolon ağırlığının uzunluğuna oranını anlamlı seviyede iyileştirdiğini ve MPO-pozitif hücrelerin sayısını önemli ölçüde azalttığını bulmuştur (538). Farelerin bir günde ortalama olarak içtiği su miktarı göz önünde bulundurulduğunda, içme suyuna %3 oranında eklenen kolajen peptitlerin, yaklaşık 4 g/kg dozuna denk geldiği varsayılabilir. Ayrıca, çalışma süresi olan beş gün boyunca içme suyu ile DSS verilmeye devam edilerek kolon rejenerasyonunun önüne geçilmiştir. Çalışmada ise asetik asit uygulaması sıfırıncı günde bir kez gerçekleştirilmiş ve sıçanlar yedi gün boyunca hastalık etkenine tekrar maruz bırakılmamıştır. Diyet takviyesi dozunun düşük kaldığı ve muhtemelen kolon inflamasyonunun tüm kolit gruplarda azaldığı, bu nedenle kolit ve kolit-KT grupları arasında anlamlı fark bulunamadığı varsayılabilir. Kolit-KT grup ortalamasındaki azalma eğilimi bu varsayımı desteklemektedir.

Makroskobik ve histopatolojik hasar skorları, kolajen peptit takviyeleri ile anlamlı seviyede azalmıştır. Mikroskobik olarak, kontrol grubu ile arasında önemli seviyede farklılık kalmamıştır. Asetik asidin yol açtığı kolon ZO-1 proteinlerinin yoğunluğundaki azalmayı tersine çevirerek, İHK ZO-1 skorları anlamlı seviyede artmıştır. Chen ve diğerleri, 1,2 g/kg miktarında kolajen peptitlerin, ZO-1 lokalizasyonundaki yanık kaynaklı bozulmaları iyileştirdiğini bulmuş ve çalışmanın bulgularını desteklemiştir (476). Buna istinaden, Li ve diğerlerinin çalışmasında 0,2 g/kg veya 0,4 g/kg kolajen peptitlerin ZO-1 ifadelerini düzenleyememe nedeni takviye dozları olabilir (529). Çalışmada, kolon MDA seviyeleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Diğer yandan, diyet kolajen peptit takviyeleri kolit grubuna kıyasla hafif bir azalma ortaya çıkarmıştır.

Ülseratif kolit tedavisinde probiyotikler ile bağırsak mikrobiyotasının manipülasyonu ve mukozal bağışıklık yanıtlarının düzenlenmesi dikkat çeken bir stratejidir (66). S. boulardii, elli yılı aşkın süredir probiyotik olarak kullanılan, termofilik ve patojenik olmayan bir mayadır (79). Probiyotik etkili bakterilere kıyasla, maya olması sayesinde antibiyotiklere karşı dirençli olma avantajına sahiptir (79). Geçmiş araştırmalar, S. boulardii'nin C. difficile enfeksiyonunu önlediğini (484) ve Helicobacter pylori tedavisini desteklediğini (485) raporlamıştır. Deneysel mukozit modellerinde, bariyer fonksiyonunun geri kazanılmasını sağlamış (487), inflamasyonun (487,488) ve diyarenin şiddetini (486) azaltmıştır. İskemi reperfüzyon hasarında bağırsak ve karaciğer hasarını engellemiş (489), klaritromisinin veya metotreksatın etkilerine karşılık bağırsakta ve karaciğerde inflamasyonu hafifletmiştir (490). Bağışıklığı baskılanmış farelerde C. albicans'ın mezenterik lenf düğümlerine, karaciğere ve böbreklere translokasyonunu önlemiştir (491).

Ülseratif kolit, patogenezinde epitel bariyer kusurlarını ve düzensiz bağışıklık yanıtlarını barındıran, sıklıkla diyare ile kendini gösteren bir hastalıktır (12). Diyet S. boulardii CNCM I-745 takviyelerinin, farklı hastalık etmenlerine bağlı ortaya çıkan bağırsak bariyer fonksiyonu bozukluğu, diyare ve inflamasyona karşı potansiyel rolleri ortaya koyulmuştur (71). ÜK'de remisyonu sürdürmek veya başlatmak için S. boulardii'nin kullanımına ilişkin verilere dayalı kanıt düzeyi "C" derecesinde kabul edilmektedir (81). Bu durum, kolitte etkinliğini araştırmaya değer bir nutrasötik haline getirmektedir.

Literatürde, S. boulardii diyet takviyesinin İBH hastalarında ve kolit kemirgenlerde rolünü inceleyen yalnızca beş pilot çalışmaya ve altı deneysel araştırmaya rastlanmıştır. Remisyon dönemindeki CH hastalarında idame ilaçlara ek olarak S. boulardii diyet takviyesi, kolon geçirgenliğini ve translokasyon riskini azaltmıştır (492). Benzer olarak, ÜK hastalarında tek başına mesalazin kullanımına kıyasla mesalazin ve S. boulardii tedavilerinin birlikte kullanılması klinik faydayı artırmıştır (82). Pediyatrik hastalarda antibiyotik ve S. boulardii CNCM I-745 kombinasyon tedavisi, diyare ve hastanede kalış sürelerini anlamlı seviyede azaltmıştır (83). Buna karşılık, bir araştırma S. boulardii diyet takviyesinin relaps yaşayan hasta

sayılarını ve remisyonda kalma sürelerini anlamlı seviyede değiştirmediğini raporlamıştır (494).

Kolit kemirgenlerde S. boulardii diyet takviyesinin etkilerini inceleyen çalışmaların en önemli kısıtlılıkları, suş bilgilerinin açıkça raporlanmaması ve miktarlarının takviyenin ağırlığı cinsinden ifade edilmesidir. İçeriğindeki KOB bilgisinin sunulmaması, bulguları anlamlandırmayı zorlaştırmaktadır. Zhou ve diğerleri, DSS farelerde 14 gün boyunca günde 150 mg/kg S. boulardii diyet takviyesinin ağırlık kaybını ve HAİ skorlarını anlamlı seviyede azalttığını bulmuştur. Histolojik hasar skorlarını önemli ölçüde iyileşmiştir. Mikroskobik düzeyde inflamatuar aktivite ve nötrofil infiltrasyonu hafiflemiştir. Ayrıca, İHK analiz ile oklüdin ve klaudin 1 yoğunluğunun arttığı gösterilmiştir (541).

Desktran sodyum sülfat ile kolit oluşturulan farelere 26 gün boyunca S. boulardii CNCM I-745 ($5x10^9$ KOB) diyet takviyesi, vücut ağırlığı kaybını, ishali, kanlı dışkı insidansını, HAİ skorlarını ve kolon ağırlığının uzunluğuna oranını önemli seviyede azaltmıştır. MUC-2, MUC-3, ZO-1 ve occludin ifadelerini önemli ölçüde iyileştirmiştir (73). DSS kolit farelerde 28 gün süreyle $10^5$ KOB S. boulardii diyet takviyesinin etkilerini araştıran Gao ve diğerleri, ağırlık kaybı, HAİ ve kolon ağırlığının uzunluğuna oranının anlamlı olarak azaldığını göstermiştir. Histolojik lezyonlar hafiflemiş ve hasar skoru düşmüştür. Sıkı bağlantı proteinleri ZO-1 ve oklüdin seviyelerini artırarak kolon epitel bariyerin fonksiyon bozukluğunu azaltmıştır. MPO düzeyini ve MDA birikimini azaltarak kolon oksidatif hasarı hafifletmiştir (542). Başka bir çalışmada, 7 gün süreyle 460 m/kg miktarında S. boulardii diyet takviyesinin HAİ ve histolojik skorlarını anlamlı seviyede azalttığı bildirilmiştir. İHK ZO-1 ve okludin ifadeleri üzerinde önemli koruyuculuk sağlamıştır (77).

TNBS ile kolit oluşturulan sıçanlara 7 gün boyunca S. boulardii CNCM I-745 ($5x10^9$ KOB) takviyesi, kolon ağırlığının uzunluğuna oranını önemli seviyede düşürmüştür. Mikroskobik olarak, kolonda inflamatuar hücrelerin infiltrasyonunu ve ülserasyon alanlarını azaltmış ve histolojik görünümü büyük ölçüde normalleştirmiştir

(76). Diğer yandan, Soyturk ve diğerlerinin TNBS sıçanlara 14 gün boyunca S. boulardii CNCM I-745 ($5x10^9$ KOB) diyet takviyesi gerçekleştirdiği çalışma, diyareyi ve kanlı dışkıyı tedavi etmekte başarısız olmuştur. Ağırlık değişimleri ve HAİ skoru üzerinde anlamlı fark yaratmamıştır. Makroskobik ve mikroskobik hasarı beklenmedik şekilde daha çok artırmıştır. Yazarlar, S. boulardii diyet takviyesinin içme sularına eklenerek gerçekleştirildiğini bildirmiştir (543). Her bir hayvanın günlük su tüketim miktarı değişkenlik göstermektedir ve kolit ile tüketilen su miktarı azalmaktadır. Bu nedenle, probiyotiğin suluklara eklenerek verilmesi raporlanan bulguların ortaya çıkma sebebi olabilir.

Çalışma, asetik asit ile kolit oluşturan sıçanlarda S. boulardii CNCM I-745 diyet takviyesinin etkilerini ortaya koymayı amaçlayan ilk araştırmadır. Kolit oluşturulan sıçanlarda 7 gün boyunca yapılan $5x10^9$ KOB S. boulardii takviyesi, HAİ skorlarını son iki günde ve dışkı kıvamını skorları yedinci günde anlamlı seviyede azaltmıştır. Ağırlık değişimleri ve kolon MPO seviyeleri açısından sağlıklı kontrol grubu ile arasında anlamlı fark kalmamıştır. Bununla birlikte, dışkıda kan skorları, ağırlık değişimleri, kolon kütle indeksi, kolon ağırlığının uzunluğa oranı ve MPO seviyeleri kolit gruba kıyasla istatistiksel olarak farklılık olmaksızın azalmıştır. Rodríguez-Nogales ve diğerlerinin çalışmasında 26 gün (73) ve Gao ve diğerlerinin çalışmasında 28 gün (542) diyet S. boulardii takviyeleri gerçekleştirildiğinde, bu değişkenler için anlamlı seviyede farklılık bulunmuştur. Çalışmada diyet takviyesinin 7 gün boyunca yapılmasının kolon mikrobiyal florasında kolonizasyon ve proinflamatuar etkilerin ortaya çıkması için yeterli bir süre olmadığı sonucuna varılabilir.

S. boulardii takviyesinin makroskobik düzeyde ülserasyon ve inflamasyon alanlarını ve hasar skorunu anlamlı seviyede azalttığı bulunmuştur. Mikroskobik olarak MNHİ, ödem, konjesyon, kript hasarı ve ülserleşme hafiflemiş ve histopatolojik skor anlamlı seviyede azalmıştır. Kontrol grubuna kıyasla, kolit-PT grubunun ortalaması daha yüksek olmakla birlikte, anlamlı fark bulunmamıştır. Kolonda yapısal olarak iyileşme ortaya koyulmuş, ancak dokunun ağırlığından ve uzunluğundan anlaşıldığı üzere bu iyileşme fenotipe yansımamıştır. Bu bulgular, takviye süresinin bir kısıtlılık yarattığı düşüncesini desteklemektedir.

Kolon mikrobiyotası, bağırsak epitel bariyeri ile etkileşim halindedir ve konakçının bağışıklık yanıtlarını düzenleme yeteneğine sahiptir (544). Diyet S. boulardii takviyesinin kolon mukozal bariyeri üzerindeki etkisini belirlemek için İHK ZO-1 analizi gerçekleştirilmiştir. S. boulardii, ZO-1 yoğunluğundaki azalmanın üstesinden gelerek İHK skorlarını anlamlı seviyede artırmıştır. Çalışmada, kolon MDA seviyeleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamamakla birlikte, kolit grubuna kıyasla diyet S. boulardii takviyesi hafif bir azalma sağlamıştır.

Çalışma, asetik asit ile kolit oluşturulan sıçanlarda, diyet kolajen peptitler ve S. boulardii CNCM I-745 takviyelerinin karşılaştırıldığı ilk araştırmadır. Son gündeki dışkıda kan skorları açısından diyet takviyesi gruplarının ortalamaları ve standart sapmaları aynı bulunmuştur. S. boulardii takviyesi, kolajen peptit takviyesine kıyasla ağırlık değişimini anlamlı miktarda artırmıştır. Ağırlık kaybının engellenmesi açısından probiyotik takviyesi daha etkili bulunmuştur.

Çalışmada, diyet S. boulardii takviyesinin kolon kütle indeksini, kolon ağırlığının uzunluğa oranını, kolon MPO seviyelerini, kolon makroskobik ve histopatolojik hasarı hafifletme rolünün daha fazla olduğu ortaya koyulmuştur. Diyet kolajen peptit takviyesi ise dışkı kıvamını, HAİ skorlarını, kolon MDA seviyelerini ve sıkı bağlantı proteini ZO-1 ifadesini iyileştirme açısından daha etkin bulunmuştur. Diğer yandan, bu değişkenler için diyet takviyeleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

# 6 SONUÇ

Çalışmada, kolon inflamasyonunun ve kolon ZO-1 sıkı bağlantı proteininin incelenmesi ile diyet kolajen peptit ve S. boulardii takviyelerinin deneysel kolit üzerindeki potansiyel koruyucu etkileri araştırılmıştır. Çalışma sonuçları aşağıda sunulmuştur.

1. Diyet S. boulardii takviyesi, kolon bariyer fonksiyonu üzerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olumlu etki göstermiştir. Kolit sıçanlarda S. boulardii takviyesi, kolon ZO-1 ifadesini artırmıştır.

2. Diyet S. boulardii takviyesi, kolon inflamasyonunu iyileştirmiştir. S. boulardii kolon makroskobik ve mikroskobik skorlarını, MPO düzeyini, dışkı kıvamını, HAİ'ni önemli seviyede azaltmıştır. Kolon ağırlığının uzunluğuna oranını, kolon kütle indeksini, kanlı dışkıyı ve MDA düzeylerini anlamlı fark olmadan hafifletmiştir.

3. Diyet kolajen peptit takviyesi, kolon bariyer fonksiyonu üzerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olumlu etki göstermiştir. Kolajen peptitlerin kolit sıçanlara takviyesi, kolon ZO-1 ifadesini artırmıştır.

4. Diyet kolajen peptit takviyesi, kolon inflamasyonunu iyileştirmiştir. Kolajen peptitler dışkı kıvamını, HAİ'ni, kolon makroskobik ve mikroskobik hasarı anlamlı seviyede azaltmıştır. Kolon kütle indeksini, kolon ağırlığının uzunluğuna oranını, kanlı dışkıyı, MPO ve MDA düzeylerini istatistiksel olarak önemli olmayan düzeyde azaltmıştır.

5. Ağırlık değişimleri haricindeki tüm diğer değişkenler için diyet takviyeleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Kolajen peptitlere kıyasla, diyet S.boulardii takviyesinin ağırlık kazanımına etkisinin daha fazla olduğu görülmüştür.

6. Kolit gruba kıyasla, S. boulardii takviyesi kolon MPO düzeylerini önemli seviyede azaltırken, kolajen peptit takviyesinin MPO düzeyine etkisi anlamlı değildir.

Sıçanlarda diyet kolajen peptitler ve S. boulardii CNCM I-745 takviyeleri hastalık şiddetini, kolon hasarını, kolon inflamasyonunu ve kolon geçirgenliğini azaltarak kolit gelişiminde olumlu etki göstermiştir. Kolajen peptitler ve S. boulardii CNCM I-745, kolit tedavisinde potansiyel birer terapötik aday olabilir.

# 7 KAYNAKLAR


1. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG clinical guideline: Ulcerative colitis in adults. Am J Gastroenterol. 2019;114(3):384–413.

2. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology. 2012;142(1).

3. Cohen RD, Yu AP, Wu EQ, Xie J, Mulani PM, Chao J. Systematic review: The costs of ulcerative colitis in Western countries. Aliment Pharmacol Ther. 2010;31(7):693–707.

4. Sartor RB. Mechanisms of disease: Pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2006 Jul;3(7):390–407.

5. Ardizzone S, Bianchi Porro G. Inflammatory bowel disease: new insights into pathogenesis and treatment. J Intern Med. 2002;252:475–496.

6. Keshteli AH, Madsen KL, Dieleman LA. Diet in the pathogenesis and management of ulcerative colitis; A review of randomized controlled dietary interventions. Nutrients. 2019;11(7).

7. Dolan KT, Chang EB. Diet, gut microbes, and the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. Mol Nutr Food Res. 2017;61(1).

8. Lewis JD, Abreu MT. Diet as a trigger or therapy for inflammatory bowel diseases. Gastroenterology. 2017;152(2):398–414.

9. Lee D, Albenberg L, Compher C, Baldassano R, Piccoli D, Lewis JD, et al. Diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. Gastroenterology. 2015 May 1;148(6):1087–106.

10. Khalili H, Chan SSM, Lochhead P, Ananthakrishnan AN, Hart AR, Chan AT. The role of diet in the aetiopathogenesis of inflammatory bowel disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2018;15(9):525–35.

11. Ordas I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. Lancet. 2012;380(9853):1606–19.

12. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. Lancet. 2017 Apr 29;389(10080):1756–70.

13. Kobayashi T, Siegmund B, Le Berre C, Wei SC, Ferrante M, Shen B, et al. Ulcerative colitis. Nat Rev Dis Primers. 2020 Dec 1;6(1).

14. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. N Engl J Med. 2011;365(18):1713–38.

15. Sonnenberg E, Siegmund B. Ulcerative colitis. Digestion. 2017 Jan 1;94(4):181–5.

16. Nakase H, Uchino M, Shinzaki S, Matsuura M, Matsuoka K, Kobayashi T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease 2020. J Gastroenterol. 2021 Jun 1;56(6):489–526.

17. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1:

Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. J Crohns Colitis. 2017 Jun 1;11(6):649–70.
18. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. Gastroenterology. 2007;132(2):763–86.
19. Silverberg FRCPC MS, Satsangi FRCP FRCPE J, Ahmad MRCP T, Arnott MBChB MRCP ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. Can J Gastroenterol. 2005;19:5.
20. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut. 2011 May;60(5):571–607.
21. Fakhoury M, Negrulj R, Mooranian A, Al-Salami H. Inflammatory bowel disease: Clinical aspects and treatments. J Inflamm Res. 2014 Jun 23;7(1):113–20.
22. Reddavide R, Rotolo O, Caruso MG, Stasi E, Notarnicola M, Miraglia C, et al. The role of diet in the prevention and treatment of inflammatory bowel diseases. Acta Biomedica. 2018;89:60–75.
23. Candy S, Borok G, Wright JP, Boniface V, Goodman R. The value of an elimination diet in the management of patients with ulcerative colitis. S Atr Med J. 1995;85:1176–9.
24. Hwang C, Ross V, Mahadevan U. Popular exclusionary diets for inflammatory bowel disease: The search for a dietary culprit. Inflamm Bowel Dis. 2014;20(4):732–41.
25. Radziszewska M, Smarkusz- zarzecka J, Ostrowska L, Pogodziński D. Nutrition and supplementation in ulcerative colitis. Nutrients. 2022;14(12).
26. Hill R. Nutritional support and dietary interventions for patients with ulcerative colitis: current insights. Nutr Diet Suppl. 2016 Apr;41.
27. Brown AC, Rampertab SD, Mullin GE. Existing dietary guidelines for Crohns disease and ulcerative colitis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2011 Jun;5(3):411–25.
28. Sugihara K, Morhardt TL, Kamada N. The role of dietary nutrients in inflammatory bowel disease. Front Immunol. 2019;9(3183).
29. Bao X, Feng Z, Yao J, Li T, Yin Y. Roles of dietary amino acids and their metabolites in pathogenesis of inflammatory bowel disease. Mediators Inflamm. 2017;2017.
30. Vidal-Lletjós S, Beaumont M, Tomé D, Benamouzig R, Blachier F, Lan A. Dietary protein and amino acid supplementation in inflammatory bowel disease course: What impact on the colonic mucosa? Nutrients. 2017 Mar 21;9(3).
31. Hou YC, Wu JM, Wang MY, Wu MH, Chen KY, Yeh SL, et al. Glutamine supplementation attenuates expressions of adhesion molecules and chemokine receptors on t cells in a murine model of acute colitis. Mediators Inflamm. 2014;2014.
32. San-Miguel B, Crespo I, Kretzmann NA, Mauriz JL, Marroni N, Tuñón MJ, et al. Glutamine prevents fibrosis development in rats with colitis induced by 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid. Journal of Nutrition. 2010 Jun;140(6):1065–71.

33. Kretzmann NA, Fillmann H, Mauriz JL, Marroni CA, Marroni N, González-Gallego J, et al. Effects of glutamine on proinflammatory gene expression and activation of nuclear factor Kappa B and signal transducers and activators of transcription in TNBS-induced colitis. Inflamm Bowel Dis. 2008;14(11):1504–13.
34. Vicario M, Amat C, Rivero M, Moretó M, Pelegrí C. Dietary glutamine affects mucosal functions in rats with mild DSS-induced colitis. J Nutr. 2007;137:1931–7.
35. Tian Y, Wang K, Wang Z, Li N, Ji G. Chemopreventive effect of dietary glutamine on colitis-associated colon tumorigenesis in mice. Carcinogenesis. 2013 Jul;34(7):1593–600.
36. Seth A, Basuroy S, Sheth P, Rao RK. L-Glutamine ameliorates acetaldehyde-induced increase in paracellular permeability in Caco-2 cell monolayer. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2004;287:510–G517.
37. Ren W, Yin J, Wu M, Liu G, Yang G, Xion Y, et al. Serum amino acids profile and the beneficial effects of L-arginine or L-glutamine supplementation in dextran sulfate sodium colitis. PLoS One. 2014 Feb 5;9(2).
38. Hsiung YC, Liu JJ, Hou YC, Yeh CL, Yeh SL. Effects of dietary glutamine on the homeostasis of CD4+ T cells in mice with dextran sulfate sodium-induced acute colitis. PLoS One. 2014 Jan 9;9(1).
39. Xue H, Sufit AJD, Wischmeyer PE. Glutamine therapy improves outcome of in vitro and in vivo experimental colitis models. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 2011 Mar;35(2):188–97.
40. Swaid F, Sukhotnik I, Matter I, Berkowitz D, Hadjittofi C, Pollak Y, et al. Dietary glutamine supplementation prevents mucosal injury and modulates intestinal epithelial restitution following acetic acid induced intestinal injury in rats. Nutr Metab (Lond). 2013;10(1).
41. Crespo I, San-Miguel B, Prause C, Marroni N, Cuevas MJ, González-Gallego J, et al. Glutamine treatment attenuates endoplasmic reticulum stress and apoptosis in TNBS-induced colitis. PLoS One. 2012 Nov 28;7(11).
42. Zwintscher NP, Shah PM, Salgar SK, Newton CR, Maykel JA, Samy A, et al. Hepatocyte growth factor, hepatocyte growth factor activator and arginine in a rat fulminant colitis model. Annals of Medicine and Surgery. 2016 May 1;7:97–103.
43. Coburn LA, Gong X, Singh K, Asim M, Scull BP, Allaman MM, et al. L-arginine supplementation improves responses to injury and inflammation in dextran sulfate sodium colitis. PLoS One. 2012 Mar 12;7(3).
44. Farghaly HS, Thabit RH. l-arginine and aminoguanidine reduce colonic damage of acetic acid-induced colitis in rats: Potential modulation of nuclear factor-κB/p65. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2014 Oct 1;41(10):769–79.
45. Al-Drees AM, Khalil MS. Histological and immunohistochemical effects of L-arginine and silymarin on TNBS-induced inflammatory bowel disease in rats. Histol Histopathol. 2016;31(11):1259–70.
46. Andrade MER, Santos RDGC Dos, Soares ADN, Costa KA, Fernandes SOA, De Souza CM, et al. Pretreatment and treatment with L-arginine attenuate weight loss and bacterial translocation in dextran sulfate sodium colitis. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 2016;40(8):1131–9.

47. Tsune I, Ikejima K, Hirose M, Yoshikawa M, Enomoto N, Takei Y, et al. Dietary glycine prevents chemical-induced experimental colitis in the rat. Gastroenterology. 2003 Sep 1;125(3):775–85.
48. Kang P, Zhang L, Hou Y, Ding B, Yi D, Wang L, et al. Effects of l-proline on the growth performance, and blood parameters in weaned lipopolysaccharide (LPS)-challenged pigs. Asian-Australas J Anim Sci. 2014;27(8):1150–6.
49. Gauza-Włodarczyk M, Kubisz L, Włodarczyk D. Amino acid composition in determination of collagen origin and assessment of physical factors effects. Int J Biol Macromol. 2017 Nov 1;104:987–91.
50. Gelse K, Pöschl E, Aigner T. Collagens - Structure, function, and biosynthesis. Adv Drug Deliv Rev. 2003;55(12):1531–46.
51. León-López A, Morales-Peñaloza A, Martínez-Juárez VM, Vargas-Torres A, Zeugolis DI, Aguirre-Álvarez G. Hydrolyzed collagen-sources and applications. Molecules. 2019;24(22).
52. Iwai K, Hasegawa T, Taguchi Y, Morimatsu F, Sato K, Nakamura Y, et al. Identification of food-derived collagen peptides in human blood after oral ingestion of gelatin hydrolysates. J Agric Food Chem. 2005 Aug 10;53(16):6531–6.
53. Ohara H, Matsumoto H, Ito K, Iwai K, Sato K. Comparison of quantity and structures of hydroxyproline-containing peptides in human blood after oral ingestion of gelatin hydrolysates from different sources. J Agric Food Chem. 2007;55(4):1532–5.
54. Yazaki M, Ito Y, Yamada M, Goulas S, Teramoto S, Nakaya M aki, et al. Oral ingestion of collagen hydrolysate leads to the transportation of highly concentrated Gly-Pro-Hyp and its hydrolyzed form of Pro-Hyp into the bloodstream and skin. J Agric Food Chem. 2017 Mar 22;65(11):2315–22.
55. Wang L, Wang Q, Qian J, Liang Q, Wang Z, Xu J, et al. Bioavailability and bioavailable forms of collagen after oral administration to rats. J Agric Food Chem. 2015 Apr 15;63(14):3752–6.
56. Chen Q, Hou H, Wang S, Zhao X, Li B. Effects of early enteral nutrition supplemented with collagen peptides on post-burn inflammatory responses in a mouse model. Food Funct. 2017;8(5):1933–41.
57. Wang L, An X, Yang F, Xin Z, Zhao L, Hu Q. Isolation and characterisation of collagens from the skin, scale and bone of deep-sea redfish (Sebastes mentella). Food Chem. 2008 May 15;108(2):616–23.
58. Subhan F, Kang HY, Lim Y, Ikram M, Baek SY, Jin S, et al. Fish scale collagen peptides protect against CoCl2/TNF- α-induced cytotoxicity and inflammation via inhibition of ROS, MAPK, and NF-κ B pathways in HaCaT cells. Oxid Med Cell Longev. 2017;2017.
59. Chen T, Hou H. Protective effect of gelatin polypeptides from Pacific cod (Gadus macrocephalus) against UV irradiation-induced damages by inhibiting inflammation and improving transforming growth factor-β/Smad signaling pathway. J Photochem Photobiol B. 2016;162:633–40.
60. Rahabi M, Salon M, Bruno-Bonnet C, Prat M, Jacquemin G, Benmoussa K, et al. Bioactive fish collagen peptides weaken intestinal inflammation by orienting colonic macrophages phenotype through mannose receptor activation. Eur J Nutr [Internet]. 2022;61(4):2051–66. Available from: https://doi.org/10.1007/s00394-021-02787-7

61. Zhu S, Huang M, Feng G, Miao Y, Wu H, Zeng M, et al. Gelatin versus its two major degradation products, prolyl-hydroxyproline and glycine, as supportive therapy in experimental colitis in mice. Food Sci Nutr. 2018 Jun 1;6(4):1023–31.
62. Xing L, Fu L, Cao S, Yin Y, Wei L, Zhang W. The anti-inflammatory effect of bovine bone-gelatin-derived peptides in LPS-induced RAW264.7 macrophages cells and dextran sulfate sodium-induced C57BL/6 mice. Nutrients. 2022;14(7).
63. Heimesaat MM, Heilmann K, Kühl AA, Erben U, Rühl M, Fischer A, et al. The synthetic hydroxyproline-containing collagen analogue (Gly-Pro-Hyp) 10 ameliorates acute DSS colitis . Eur J Microbiol Immunol (Bp). 2012;2(3):192–200.
64. Scaldaferri F, Lopetuso LR, Petito V, Cufino V, Bilotta M, Arena V, et al. Gelatin tannate ameliorates acute colitis in mice by reinforcing mucus layer and modulating gut microbiota composition: Emerging role for 'gut barrier protectors' in IBD? United European Gastroenterol J. 2014 Apr 1;2(2):113–22.
65. Li B. Beneficial effects of collagen hydrolysate: A review on recent developments. Bo Li Biomed J Sci & Tech Res. 2017;1(2).
66. Dhillon P, Singh K. Therapeutic applications of probiotics in ulcerative colitis: An updated review. PharmaNutrition. 2020 Sep 1;13.
67. Bischoff SC, Escher J, Hébuterne X, Klek S, Krznaric Z, Schneider S, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. Clinical Nutrition. 2020 Mar 1;39(3):632–53.
68. Derwa Y, Gracie DJ, Hamlin PJ, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2017;46(4):389–400.
69. Martyniak A, Medyńska-Przęczek A, Wędrychowicz A, Skoczeń S, Tomasik PJ. Prebiotics, probiotics, synbiotics, paraprobiotics and postbiotic compounds in IBD. Biomolecules. 2021 Dec 1;11(12).
70. Coqueiro AY, Raizel R, Bonvini A, Tirapegui J, Rogero MM. Probiotics for inflammatory bowel diseases: a promising adjuvant treatment. Int J Food Sci Nutr. 2019 Jan 2;70(1):20–9.
71. Terciolo C, Dapoigny M, Andre F. Beneficial effects of Saccharomyces boulardii CNCM I-745 on clinical disorders associated with intestinal barrier disruption. Clin Exp Gastroenterol. 2019;12:67–82.
72. Sougioultzis S, Simeonidis S, Bhaskar KR, Chen X, Anton PM, Keates S, et al. Saccharomyces boulardii produces a soluble anti-inflammatory factor that inhibits NF-κB-mediated IL-8 gene expression. Biochem Biophys Res Commun. 2006 Apr 28;343(1):69–76.
73. Rodríguez-Nogales A, Algieri F, Garrido-Mesa J, Vezza T, Utrilla MP, Chueca N, et al. Intestinal anti-inflammatory effect of the probiotic Saccharomyces boulardii in DSS-induced colitis in mice: Impact on microRNAs expression and gut microbiota composition. Journal of Nutritional Biochemistry. 2018 Nov 1;61:129–39.
74. Zhou H, Zhang HJ, Guan L, Zhang YN, Li Y, Sun MJ. Mechanism and therapeutic effects of Saccharomyces boulardii on experimental colitis in mice. Mol Med Rep. 2018 Dec 1;18(6):5652–62.

75. Jawhara S, Poulain D. Saccharomyces boulardii decreases inflammation and intestinal colonization by Candida albicans in a mouse model of chemically-induced colitis. Med Mycol. 2007 Dec;45(8):691–700.
76. Lee SK, Kim YW, Chi SG, Joo YS, Kim HJ. The effect of saccharomyces boulardii on human colon cells and inflammation in rats with trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis. Dig Dis Sci. 2009 Feb;54(2):255–63.
77. Dong JP, Zheng Y, Wu T, He Q, Teng GG, Wang HH. Protective effect of Saccharomyces boulardii on intestinal mucosal barrier of dextran sodium sulfate-induced colitis in mice. Chin Med J (Engl). 2019;132(16):1951–8.
78. Wang C, Li W, Wang H, Ma Y, Zhao X, Zhang X, et al. Saccharomyces boulardii alleviates ulcerative colitis carcinogenesis in mice by reducing TNF-α and IL-6 levels and functions and by rebalancing intestinal microbiota. BMC Microbiol. 2019 Nov 6;19(1).
79. Stier H, Bischoff SC. Influence of saccharomyces boulardii CNCM I-745 on the gut-associated immune system. Clin Exp Gastroenterol. 2016 Sep 13;9:269–79.
80. Sivananthan K, Petersen AM. Review of Saccharomyces boulardii as a treatment option in IBD. Vol. 40, Immunopharmacology and Immunotoxicology. Taylor and Francis Ltd; 2018. p. 465–75.
81. Kelesidis T, Pothoulakis C. Efficacy and safety of the probiotic Saccharomyces boulardii for the prevention and therapy of gastrointestinal disorders. Therap Adv Gastroenterol. 2012;5(2):111–25.
82. Guslandi M, Giollo P, Testoni PA. A pilot trial of Saccharomyces boulardii in ulcerative colitis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2003;15(6).
83. Ahmadi M, Mohtasham N, Shamsizadeh A, Javaherizadeh H, Cheraghian B, Alizadeh M. Saccharomyces boulardii plus azithromycin is superior to azithromycin alone in reducing the duration of diarrhea in children with acute colitis: a double-blind randomized placebo-controlled trial. Immunopathologia Persa. 2022 Jul 1;8(2).
84. Goyal N, Rana A, Ahlawat A, Bijjem KR V., Kumar P. Animal models of inflammatory bowel disease: A review. Inflammopharmacology. 2014;22(4):219–33.
85. Eichele DD, Kharbanda KK. Dextran sodium sulfate colitis murine model: An indispensable tool for advancing our understanding of inflammatory bowel diseases pathogenesis. World J Gastroenterol. 2017 Sep 7;23(33):6016–29.
86. Sharon P, Stenson WF. Metabolism of arachidonic acid in acetic acid colitis in rats: similarity to human inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 1985;88(1):55–63.
87. Fabia R, Willen R, Andersson R, Ahren B, Bengmark S. Acetic acid-induced colitis in the rat: a reproducible experimental model for acute ulcerative colitis. Eur Surg Res. 1992;24(4):211–25.
88. Low D, Nguyen DD, Mizoguchi E. Animal models of ulcerative colitis and their application in drug research. Drug Des Devel Ther. 2013;7:1341–56.
89. Bastaki SMA, Amir N, Adeghate E, Ojha S. Nerolidol, a sesquiterpene, attenuates oxidative stress and inflammation in acetic acid-induced colitis in rats. Mol Cell Biochem [Internet]. 2021;476(9):3497–512. Available from: https://doi.org/10.1007/s11010-021-04094-5

90. de Assis POA, Guerra GCB, Araújo D, de Andrade L, de Araújo A, de Araújo R, de Carvalho T, de Souza M, et al. Intestinal anti-inflammatory activity of xique-xique (Pilosocereus gounellei A. Weber ex K. Schum. Bly. Ex Rowl) juice on acetic acid-induced colitis in rats. Food Funct. 2019;10(11):7275–90.
91. Feuerstein JD, Moss AC, Farraye FA. Ulcerative colitis. Mayo Clin Proc. 2019 Jul 1;94(7):1357–73.
92. Ho GT, Porter RJ, Kalla R. Ulcerative colitis: Recent advances in the understanding of disease pathogenesis. F1000Res. 2020;9(294).
93. Kaplan GG. The global burden of IBD: From 2015 to 2025. Vol. 12, Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology. Nature Publishing Group; 2015. p. 720–7.
94. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Ulcerative colitis: Epidemiology, diagnosis, and management. Mayo Clin Proc. 2014 Nov 1;89(11):1553–63.
95. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe is there a difference between north and south? Results of the European collaborative study on inflammatory bowel disease (EC-IBD). Gut. 1996;39:690–7.
96. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: A population-based study. American Journal of Gastroenterology. 2006 Jul;101(7):1559–68.
97. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology. 2017 Feb 1;152(2):313-321.e2.
98. Sood A, Midha V, Sood N, Bhatia AS, Avasthi G. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Punjab, North India. Gut [Internet]. 2003;52:1587–1590. Available from: www.gutjnl.com
99. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, Hamzaoglu HO, Tiftikci A, Parlak E, et al. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey a multicenter epidemiologic survey. J Clin Gastroenterol. 2009;43(1):51–57.
100. Victoria CR, Sassaki LY, Rubens H, Nunes C. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of Sao Paulo State, Brazil. Arq Gastroenterol. 2009;46(1).
101. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. The Lancet. 2017 Dec 23;390(10114):2769–78.
102. Bernstein CN, Rawsthorne P, Cheang M, Blanchard JF. A population-based case control study of potential risk factors for IBD. American Journal of Gastroenterology. 2006 May;101(5):993–1002.
103. Loftus E V, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin N Am. 2002;31:1–20.
104. Loftus E v. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. Gastroenterology. 2004;126(6):1504–17.
105. Liu JZ, Van Sommeren S, Huang H, Ng SC, Alberts R, Takahashi A, et al. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. Nat Genet. 2015 Aug 27;47(9):979–86.

106. Ventham NT, Kennedy NA, Nimmo ER, Satsangi J. Beyond gene discovery in inflammatory bowel disease: The emerging role of epigenetics. Gastroenterology. 2013;145(2):293–308.
107. Barrett JC, Lee JC, Lees CW, Prescott NJ, Anderson CA, Phillips A, et al. Genome-wide association study of ulcerative colitis identifies three new susceptibility loci, including the HNF4A region. Nat Genet. 2009 Dec;41(12):1330–4.
108. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. Nature. 2012 Nov 1;491(7422):119–24.
109. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2015;12(4):205–17.
110. Cosnes J, Gowerrousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. Gastroenterology. 2011;140(6):1785-1794.e4.
111. Halme L, Paavola-Sakki P, Turunen U, Lappalainen M, Färkkilä M, Kontula K, et al. Family and twin studies in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2006 [Internet]. 2006;12(34):3668–72. Available from: http://www.wjgnet.com/1007-9327/12/3668.asp
112. Moller FT, Andersen V, Wohlfahrt J, Jess T. Familial risk of inflammatory bowel disease: A population-based cohort study 1977-2011. American Journal of Gastroenterology. 2015 Apr 16;110(4):564–71.
113. Monsen U, Broström O, Nordenvall B, Sörstad J, Hellers G. Prevalence of inflammatory bowel disease among relatives of patients with ulcerative colitis. Scand J Gastroenterol. 1987;22(2):214–8.
114. Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Floderus-Myrhed B, Mi GJ. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. Gut. 1988;29:990–6.
115. Orholm M, Binder V, Sørensen TIA, Rasmussen LP, Kyvik KO. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins results of a nationwide study. Scand J Gastroenterol. 2000;10.
116. Martini E, Krug SM, Siegmund B, Neurath MF, Becker C. Mend your fences: The epithelial barrier and its relationship with mucosal immunity in inflammatory bowel disease. CMGH. 2017 Jul 1;4(1):33–46.
117. Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. Nat Rev Immunol. 2009 Nov;9(11):799–809.
118. Neurath MF. Targeting immune cell circuits and trafficking in inflammatory bowel disease. Nat Immunol. 2019 Aug 1;20(8):970–9.
119. Edelblum KL, Turner JR. The tight junction in inflammatory disease: communication breakdown. Curr Opin Pharmacol. 2009 Dec;9(6):715–20.
120. Arrieta MC, Madsen K, Doyle J, Meddings J. Reducing small intestinal permeability attenuates colitis in the IL10 gene-deficient mouse. Gut. 2009 Jan;58(1):41–8.
121. Krug SM, Bojarski C, Fromm A, Lee IM, Dames P, Richter JF, et al. Tricellulin is regulated via interleukin-13-receptor α2, affects macromolecule uptake, and is decreased in ulcerative colitis. Mucosal Immunol. 2018 Mar 1;11(2):345–56.

122. Klein A, Eliakim R. Non steroidal anti-inflammatory drugs and inflammatory bowel disease. Pharmaceuticals. 2010;3(4):1084–92.
123. Chassaing B, Koren O, Goodrich JK, Poole AC, Srinivasan S, Ley RE, et al. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. Nature. 2015 Mar 5;519(7541):92–6.
124. Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. Science (1979) [Internet]. 2005;307(5717). Available from: http://science.sciencemag.org/
125. Pigneur B, Ruemmele FM. Nutritional interventions for the treatment of IBD: current evidence and controversies. Therap Adv Gastroenterol. 2019;12:1–12.
126. Blacher E, Levy M, Tatirovsky E, Elinav E. Microbiome-Modulated Metabolites at the Interface of Host Immunity. The Journal of Immunology. 2017 Jan 15;198(2):572–80.
127. Merga Y, Campbell BJ, Rhodes JM. Mucosal barrier, bacteria and inflammatory bowel disease: Possibilities for therapy. Digestive Diseases. 2014;32(4):475–83.
128. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. PNAS [Internet]. 2007;104(34). Available from: www.pnas.org/cgi/content/full/
129. Vich Vila A, Imhann F, Collij V, Jankipersadsing SA, Gurry T, Mujagic Z, et al. Gut microbiota composition and functional changes in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. Sci Transl Med. 2018;10.
130. Zuo T, Lu XJ, Zhang Y, Cheung CP, Lam S, Zhang F, et al. Gut mucosal virome alterations in ulcerative colitis. Gut. 2019 Jul 1;68(7):1169–79.
131. Ott SJ, Kühbacher T, Musfeldt M, Rosenstiel P, Hellmig S, Rehman A, et al. Fungi and inflammatory bowel diseases: Alterations of composition and diversity. Scand J Gastroenterol. 2008;43(7):831–41.
132. Atarashi K, Tanoue T, Shima T, Imaoka A, Kuwahara T, Momose Y, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. Science (1979). 2011 Jan 21;331(6015):337–41.
133. Manichanh C, Rigottier-Gois L, Bonnaud E, Gloux K, Pelletier E, Frangeul L, et al. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. Gut. 2006 Feb;55(2):205–11.
134. Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser AL, Barnich N, et al. High prevalence of adherent-invasive Escherichia coli associated with ileal mucosa in Crohn's disease. Gastroenterology. 2004;127(2):412–21.
135. Machiels K, Joossens M, Sabino J, de Preter V, Arijs I, Eeckhaut V, et al. A decrease of the butyrate-producing species roseburia hominis and faecalibacterium prausnitzii defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. Gut. 2014;63(8):1275–83.
136. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature. 2010;464(7285):59–65.

137. Ni J, Wu GD, Albenberg L, Tomov VT. Gut microbiota and IBD: Causation or correlation? Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017 Oct 1;14(10):573–84.
138. Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, Libertucci J, Wolfe M, Onischi C, et al. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial. Gastroenterology. 2015 Jul 1;149(1):102-109.e6.
139. Costello SP, Hughes PA, Waters O, Bryant R V., Vincent AD, Blatchford P, et al. Effect of fecal microbiota transplantation on 8-week remission in patients with ulcerative colitis: A randomized clinical trial. JAMA - Journal of the American Medical Association. 2019 Jan 15;321(2):156–64.
140. Hansen JJ, Sartor RB. Therapeutic manipulation of the microbiome in IBD: Current results and future approaches. Curr Treat Options Gastroenterol. 2015 Mar;13(1):105–20.
141. Park S, Abdi T, Gentry M, Laine L. Histological disease activity as a predictor of clinical relapse among patients with ulcerative colitis: Systematic review and meta-analysis. American Journal of Gastroenterology. 2016 Dec 1;111(12):1692–701.
142. Taylor CT, Colgan SP. Regulation of immunity and inflammation by hypoxia in immunological niches. Nat Rev Immunol. 2017 Dec 1;17(12):774–85.
143. Hanai H, Takeuchi K, Iida T, Kashiwagi N, Saniabadi AR, Matsushita I, et al. Relationship between fecal calprotectin, intestinal inflammation, and peripheral blood neutrophils in patients with active ulcerative colitis. Dig Dis Sci. 2004;49(9):1438–43.
144. Heller F, Fromm A, Gitter AH, Mankertz J, Schulzke JD. Epithelial apoptosis is a prominent feature of the epithelial barrier disturbance in intestinal inflammation: Effect of pro-inflammatory interleukin-13 on epithelial cell function. Mucosal Immunol. 2008;1:58–61.
145. Watson CJ, Hoare CJ, Garrod DR, Carlson GL, Warhurst G. Interferon-γ selectively increases epithelial permeability to large molecules by activating different populations of paracellular pores. J Cell Sci. 2005 Nov 15;118(22):5221–30.
146. Heller F, Florian P, Bojarski C, Richter J, Christ M, Hillenbrand B, et al. Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution. Gastroenterology. 2005 Aug;129(2):550–64.
147. Lissner D, Schumann M, Batra A, Kredel LI, Kühl AA, Erben U, et al. Monocyte and M1 macrophage-induced barrier defect contributes to chronic intestinal inflammation in IBD. Inflamm Bowel Dis. 2015 Apr 3;21(6):1297–305.
148. Benchimol EI, Mack DR, Guttmann A, Nguyen GC, To T, Mojaverian N, et al. Inflammatory bowel disease in immigrants to Canada and their children: A population-based cohort study. American Journal of Gastroenterology. 2015 Apr 16;110(4):553–63.
149. Benchimol EI, Manuel DG, To T, Mack DR, Nguyen GC, Gommerman JL, et al. Asthma, type 1 and type 2 diabetes mellitus, and inflammatory bowel disease amongst South Asian immigrants to Canada and their children: A population-based cohort study. PLoS One. 2015 Apr 7;10(4).
150. López-Serrano P, Pérez-Calle JL, Pérez-Fernández MT, Fernández-Font JM, Boixeda De Miguel D, Fernández-Rodríguez CM. Environmental risk factors in inflammatory bowel diseases. Investigating

the hygiene hypothesis: A Spanish casecontrol study. Scand J Gastroenterol. 2010 Dec;45(12):1464–71.

151. Soon IS, Molodecky NA, Rabi DM, Ghali WA, Barkema HW, Kaplan GG. The relationship between urban environment and the inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. BMC Gastroenterol. 2012 May 24;12.

152. Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, Khalili H, Richter JM, Fuchs CS, et al. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for crohn disease ulcerative colitis: A Cohort study. Ann Intern Med. 2012;156(5):350–359.

153. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. American Journal of Gastroenterology. 2010 Dec;105(12):2687–92.

154. Ortizo R, Lee SY, Nguyen ET, Jamal MM, Bechtold MM, Nguyen DL. Exposure to oral contraceptives increases the risk for development of inflammatory bowel disease: A meta-analysis of case-controlled and cohort studies. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2017;29(9):1064–70.

155. Kronman MP, Zaoutis TE, Haynes K, Feng R, Coffin SE. Antibiotic exposure and IBD development among children: A population-based cohort study. Pediatrics. 2012;130(4).

156. Rodríguez LAG, Ruigómez A, Panés J. Acute Gastroenteritis Is Followed by an Increased Risk of Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology. 2006;130(6):1588–94.

157. Porter CK, Tribble DR, Aliaga PA, Halvorson HA, Riddle MS. Infectious gastroenteritis and risk of developing inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2008;135(3):781–6.

158. Myrelid P, Landerholm K, Nordenvall C, Pinkney TD, Andersson RE. Appendectomy and the risk of colectomy in ulcerative colitis: A national cohort study. Am J Gastroenterol. 2017 Aug 1;112(8):1311–9.

159. Sahami S, Kooij IA, Meijer SL, van den Brink GR, Buskens CJ, te Velde AA. The link between the appendix and ulcerative colitis: Clinical relevance and potential immunological mechanisms. American Journal of Gastroenterology. 2016 Feb 1;111(2):163–9.

160. Parian A, Limketkai B, Koh J, Brant SR, Bitton A, Cho JH, et al. Appendectomy does not decrease the risk of future colectomy in UC: Results from a large cohort and meta-Analysis. Gut. 2017 Aug 1;66(8):1390–7.

161. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: A meta-analysis. Mayo Clin Proc. 2006;81(11):1462–71.

162. Beaugerie L, Massot N, Carbonnel F, Cattan S, Gendre JP, Cosnes J. Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. Am Coll of Gastroenterology. 2001;96(7):2113–2116.

163. Odes HS, Fich A, Reif S, Halak A, Lavy A, Keter D, et al. Effects of current cigarette smoking on clinical course of Crohn's disease and ulcerative colitis. Dig Dis Sci. 2001;46(8):1717–21.

164. Sercombe J. Inflammatory bowel disease and smoking. Prof Nurse. 2000;15(7):439–42.

165. Sheikh SZ, Hegazi RA, Kobayashi T, Onyiah JC, Russo SM, Matsuoka K, et al. An anti-inflammatory role for carbon monoxide and heme oxygenase-1 in chronic Th2-mediated murine colitis. The Journal of Immunology. 2011;186(9):5506–13.

166. Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Knight R, Gordon JI. The effect of diet on the human gut microbiome: A metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. Sci Transl Med. 2009 Nov 11;1(6).

167. Brown K, DeCoffe D, Molcan E, Gibson DL. Diet-induced dysbiosis of the intestinal microbiota and the effects on immunity and disease. Nutrients. 2012;4(8):1095–119.

168. Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly-Y M, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic T reg cell homeostasis. Science (1979). 2013;341(6145):569–73.

169. Macfarlane S, Macfarlane GT. Regulation of short-chain fatty acid production. Proceedings of the Nutrition Society. 2003 Feb;62(1):67–72.

170. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. PNAS. 2010 Aug 17;107(33):14691–6.

171. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: A systematic review of the literature. American Journal of Gastroenterology. 2011 Apr;106(4):563–73.

172. Jantchou P, Morois S, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Carbonnel F. Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: The E3N prospective study. American Journal of Gastroenterology. 2010 Oct;105(10):2195–201.

173. Schreiner P, Martinho-Grueber M, Studerus D, Vavricka SR, Tilg H, Biedermann L. Nutrition in inflammatory bowel disease. Digestion. 2020 Sep 1;101(Suppl1):120–35.

174. Manzel A, Muller DN, Hafler DA, Erdman SE, Linker RA, Kleinewietfeld M. Role of "western diet" in inflammatory autoimmune diseases. Curr Allergy Asthma Rep. 2014 Jan;14(1).

175. Nie JY, Zhao Q. Beverage consumption and risk of ulcerative colitis. Medicine. 2017 Dec 1;96(49).

176. Wang F, Feng J, Gao Q, Ma M, Lin X, Liu J, et al. Carbohydrate and protein intake and risk of ulcerative colitis: Systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiological studies. Clinical Nutrition. 2017 Oct 1;36(5):1259–65.

177. Racine A, Carbonnel F, Chan SSM, Hart AR, Bas Bueno-De-Mesquita H, Oldenburg B, et al. Dietary patterns and risk of inflammatory bowel disease in Europe: Results from the EPIC Study. Inflamm Bowel Dis. 2016;22(2):345–54.

178. Kim KA, Gu W, Lee IA, Joh EH, Kim DH. High fat diet-induced gut microbiota exacerbates inflammation and obesity in mice via the TLR4 signaling pathway. PLoS One. 2012 Oct 16;7(10).

179. Cani PD, Possemiers S, Van De Wiele T, Guiot Y, Everard A, Rottier O, et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. Gut. 2009 Aug;58(8):1091–103.

180. Van der Logt EMJ, Blokzijl T, Van der Meer R, Faber KN, Dijkstra G. Westernized high-fat diet accelerates weight loss in dextran sulfate sodium-induced colitis in mice, which is further aggravated by supplementation of heme. Journal of Nutritional Biochemistry. 2013 Jun;24(6):1159–65.

181. Ma X, Torbenson M, Hamad ARA, Soloski MJ, Li Z. High-fat diet modulates non-CD1d-restricted natural killer T cells and regulatory T cells in mouse colon and exacerbates experimental colitis. Clin Exp Immunol. 2008 Jan;151(1):130–8.
182. Paik J, Fierce Y, Treuting PM, Brabb T, Maggio-Price L. High-fat diet-induced obesity exacerbates inflammatory bowel disease in genetically susceptible mdr1a-/- male mice. Journal of Nutrition. 2013;143(8):1240–7.
183. Hart AR, Luben R, Olsen A, Tjonneland A, Linseisen J, Nagel G, et al. Diet in the aetiology of ulcerative colitis: A European prospective cohort study. Digestion. 2008 Apr;77(1):57–64.
184. Calder PC. Polyunsaturated fatty acids and inflammation.
185. John S, Luben R, Shrestha SS, Welch A, Khaw KT, Hart AR. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and the aetiology of ulcerative colitis: A UK prospective cohort study. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2010 May;22(5):602–6.
186. De Silva PSA, Olsen A, Christensen J, Schmidt EB, Overvaad K, Tjonneland A, et al. An association between dietary arachidonic acid, measured in adipose tissue, and ulcerative colitis. Gastroenterology. 2010;139(6):1912–7.
187. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, De Silva P, Fuchs CS, et al. Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease. Gut. 2014 May 1;63(5):776–84.
188. Hart A, Tjonneland A, Olsen A, Overvad K, Bergmann MM, Boeing H, et al. Linoleic acid, a dietary n-6 polyunsaturated fatty acid, and the aetiology of ulcerative colitis: A nested case-control study within a European prospective cohort study. Gut. 2009 Dec;58(12):1606–11.
189. Sung MK, Park MY. Nutritional modulators of ulcerative colitis: Clinical efficacies and mechanistic view. World J Gastroenterol. 2013;19(7):994–1004.
190. Green N, Miller T, Suskind D, Lee D. A review of dietary therapy for IBD and a vision for the future. Nutrients. 2019 May 1;11(5).
191. Jowett SL, Seal CJ, Pearce MS, Phillips E, Gregory W, Barton JR, et al. Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: A prospective cohort study. Gut. 2004 Oct;53(10):1479–84.
192. Schepens MAA, Vink C, Schonewille AJ, Dijkstra G, van der Meer R, Bovee-Oudenhoven IMJ. Dietary heme adversely affects experimental colitis in rats, despite heat-shock protein induction. Nutrition. 2011 May;27(5):590–7.
193. Le Leu RK, Young GP, Hu Y, Winter J, Conlon MA. Dietary red meat aggravates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice whereas resistant starch attenuates inflammation. Dig Dis Sci. 2013 Dec;58(12):3475–82.
194. Lerner A, Matthias T. Changes in intestinal tight junction permeability associated with industrial food additives explain the rising incidence of autoimmune disease. Autoimmun Rev. 2015;14(6):479–89.
195. Fahoum L, Moscovici A, David S, Shaoul R, Rozen G, Meyron-Holtz EG, et al. Digestive fate of dietary carrageenan: Evidence of interference with digestive proteolysis and disruption of gut epithelial function. Mol Nutr Food Res. 2017 Mar 1;61(3).

196. Bhattacharyya S, Shumard T, Xie H, Dodda A, Varady KA, Feferman L, et al. A randomized trial of the effects of the no-carrageenan diet on ulcerative colitis disease activity. Nutr Healthy Aging. 2017;4(2):181–92.

197. Roberts CL, Keita Å V., Duncan SH, O'Kennedy N, Söderholm JD, Rhodes JM, et al. Translocation of crohn's disease Escherichia coli across M-cells: Contrasting effects of soluble plant fibres and emulsifiers. Gut. 2010;59(10):1331–9.

198. Li F, Liu X, Wang W, Zhang D. Consumption of vegetables and fruit and the risk of inflammatory bowel disease: A meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2015 Dec 1;27(6):623–30.

199. Amarapurkar AD, Amarapurkar DN, Rathi P, Sawant P, Patel N, Kamani P, et al. Risk factors for inflammatory bowel disease: A prospective multi-center study. Indian Journal of Gastroenterology. 2018;37(3):189–95.

200. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American college of gastroenterology, practice parameters committee. American Journal of Gastroenterology. 2010;105(3):501–23.

201. Collins P, Rhodes J. Ulcerative colitis: diagnosis and management What is it, and who gets it? BMJ [Internet]. 2006;333:340–3. Available from: www.bmjlearning.

202. Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, Spoerri M, Vavricka MP, Navarini AA, et al. Chronological order of appearance of extraintestinal manifestations relative to the time of IBD diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. Inflamm Bowel Dis. 2015 Apr 29;21(8):1794–800.

203. Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2011;7(4).

204. Ott C, Scholmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. J Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013;10(10):585–95.

205. Greuter T, Navarini A, Vavricka SR. Skin manifestations of inflammatory bowel disease. Clinic Rev Allerg Immunol. 2017;53(3):413–27.

206. Alavi A, French LE, Davis MD, Brassard A, Kirsner RS. Pyoderma gangrenosum: An update on pathophysiology, diagnosis and treatment. Am J Clin Dermatol (2017). 2017;18(3):355–72.

207. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Assche G Van, Lindsay O, et al. The prevalence and incidence of axial and peripheral spondyloarthritis in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. Journal of Crohn's and Colitis Advance. 2016;

208. Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2006;20(3):451–71.

209. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the swiss inflammatory bowel disease cohort. American Journal of Gastroenterology. 2011 Jan;106(1):110–9.

210. Dyson JK, Beuers U, Jones DEJ, Lohse AW, Hudson M. Primary sclerosing cholangitis. Lancet. 2018;391(10139):2547–59.

211. Lindor KD, Kowdley K V., Harrison ME. ACG clinical guideline: Primary sclerosing cholangitis. American Journal of Gastroenterology. 2015;110(5):646–59.

212. Fausel RA, Kornbluth A, Dubinsky MC. The first endoscopy in suspected inflammatory bowel disease. Gastrointest Endoscopy Clin N Am. 2016;26(4):593–610.
213. Shergill AK, Lightdale JR, Bruining DH, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi K V., et al. The role of endoscopy in inflammatory bowel disease. Gastrointest Endosc. 2015 May 1;81(5):1101-1121.e13.
214. Annese V, Daperno M, Rutter MD, Amiot A, Bossuyt P, East J, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2013 Dec 15;7(12):982–1018.
215. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2013 Nov 1;7(10):827–51.
216. Langner C, Magro F, Driessen A, Ensari A, Mantzaris GJ, Villanacci V, et al. The histopathological approach to inflammatory bowel disease: A practice guide. Virchows Archiv. 2014;464(5):511–27.
217. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, Stoker J, Taylor SA, Baumgart DC, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: Joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. J Crohns Colitis. 2013;7(7):556–85.
218. Wei SC, Chang TA, Chao TH, Chen JS, Chou JW, Chou YH, et al. Management of ulcerative colitis in Taiwan: Consensus guideline of the Taiwan Society of inflammatory bowel disease. Intest Res. 2017;15(3):266–84.
219. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: Useful, magic, or unnecessary toys? Gut. 2006 Mar;55(3):426–31.
220. Reese GE, Constantinides VA, Simillis C, Darzi AW, Orchard TR, Fazio VW, et al. Diagnostic precision of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. American Journal of Gastroenterology. 2006 Oct;101(10):2410–22.
221. Ho GT, Mowat C, Goddard CJR, Fennell JM, Shah NB, Prescott RJ, et al. Predicting the outcome of severe ulcerative colitis: Development of a novel risk score to aid early selection of patients for second-line medical therapy or surgery. Aliment Pharmacol Ther. 2004 May 10;19(10):1079–87.
222. Sands BE. Biomarkers of inflammation in inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2015 Oct 1;149(5):1275-1285.e2.
223. Guerrant RL, Araujo V, Soares E, Kotloff K, Lima AAM, Cooper,' And WH, et al. Measurement of fecal lactoferrin as a marker of fecal leukocytes. J Clin Microbiol. 1992;30(5):1238–42.
224. van Rheenen PF, van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: Diagnostic meta-analysis. BMJ (Online). 2010 Jul 24;341(7765):188.
225. Walsham NE, Sherwood RA. Fecal calprotectin in inflammatory bowel disease. Clin Exp Gastroenterol. 2016 Jan 28;9:21–9.
226. Lin WC, Wong JM, Tung CC, Lin CP, Chou JW, Wang HY, et al. Fecal calprotectin correlated with endoscopic remission for Asian inflammatory bowel disease patients. World J Gastroenterol. 2015 Dec 28;21(48):13566–73.

227. Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. American Journal of Gastroenterology. 2015 Mar 10;110(3):444–54.
228. Reenaers C, Bossuyt P, Hindryckx P, Vanpoucke H, Cremer A, Baert F. Expert opinion for use of faecal calprotectin in diagnosis and monitoring of inflammatory bowel disease in daily clinical practice. United European Gastroenterol J. 2018 Oct 1;6(8):1117–25.
229. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. J Crohns Colitis. 2012 Dec;6(10):991–1030.
230. Review article faecal markers in the assessment of activity in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2002;16:675–81.
231. Sipponen T, Kärkkäinen P, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, et al. Correlation of faecal calprotectin and lactoferrin with an endoscopic score for Crohn's disease and histological findings. Aliment Pharmacol Ther. 2008 Nov;28(10):1221–9.
232. D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, Baert F, Noman M, Moortgat L, et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2012 Dec;18(12):2218–24.
233. Nguyen GC, Kaplan GG, Harris ML, Brant SR. A national survey of the prevalence and impact of Clostridium difficile infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. American Journal of Gastroenterology. 2008 Jun;103(6):1443–50.
234. Truelove SC, And MRCP, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. Br Med J. 1995;2.
235. Osterman MT LG. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. In: Feldman M, Friedman LS BL, editor. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Canada: Saunders Elsevier; 2010.
236. Sutherland LR, Martin F, Greer S, Robinson M, Greenberger N, Saibil F, et al. 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis. Gastroenterology. 1987;92(6):1894–8.
237. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. N Engl J Med. 1987;317(26).
238. Siegel CA, Whitman CB, Spiegel BMR, Feagan B, Sands B, Loftus E v., et al. Development of an index to define overall disease severity in IBD. Gut. 2018 Feb 1;67(2):244–54.
239. Kayal M, Shah S. Ulcerative colitis: Current and emerging treatment strategies. J Clin Med. 2020 Jan 1;9(1).
240. Magro F, Rodrigues A, Vieira AI, Portela F, Cremers I, Cotter J, et al. Review of the disease course among adult ulcerative colitis population-based longitudinal cohorts. Inflamm Bowel Dis. 2012 Mar;18(3):573–83.
241. Regueiro M, Rodemann J, Kip KE, Saul M, Swoger J, Baidoo L, et al. Physician assessment of ulcerative colitis activity correlates poorly with endoscopic disease activity. Inflamm Bowel Dis. 2011 Apr;17(4):1008–14.

242. Falvey JD, Hoskin T, Meijer B, Ashcroft A, Walmsley R, Day AS, et al. Disease activity assessment in IBD: Clinical indices and biomarkers fail to predict endoscopic remission. Inflamm Bowel Dis. 2015 Mar 6;21(4):824–31.
243. Shah SC, Colombel JF, Sands BE, Narula N. Mucosal healing is associated with improved long-term outcomes of patients with ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2016;14(9):1245-1255.e8.
244. Castaño-Milla C, Chaparro M, Gisbert JP. Systematic review with meta-Analysis: The declining risk of colorectal cancer in ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2014 Apr;39(7):645–59.
245. Beaugerie L, Itzkowitz SH. Cancers complicating inflammatory bowel disease. New England Journal of Medicine. 2015 Apr 9;372(15):1441–52.
246. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Rumbles S, Schofield G, Kamm MA, et al. Cancer surveillance in longstandinq ulcerative colitis: Endoscopic appearances help predict cancer risk. Gut. 2004 Dec;53(12):1813–6.
247. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant R V., et al. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): Determining therapeutic goals for treat-to-target. American Journal of Gastroenterology. 2015 Sep 10;110(9):1324–38.
248. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, Itzkowitz SH. AGA medical position statement on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2010;138(2):738–45.
249. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, Young HS, Blackstone MO. Increased risk of colorectal neoplasia in patiets with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: A meta-analysis. Gastrointest Endosc. 2002;56(1):48–54.
250. Long MD, Martin CF, Pipkin CA, Herfarth HH, Sandler RS, Kappelman MD. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2012;143(2):390-399.e1.
251. Setshedi M, Epstein D, Winter TA, Myer L, Watermeyer G, Hift R. Use of thiopurines in the treatment of inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of non-melanoma skin cancer in an at-risk population: A cohort study. Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia). 2012;27(2):385–9.
252. Lichtenstein GR. Evaluation of bone mineral density in inflammatory bowel disease: Current safety focus. Am Coll of Gastroenterology. 2003;98(12).
253. Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, Cohen H, Eliakim R, Fedail S, et al. World gastroenterology organization practice guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. Inflamm Bowel Dis. 2010 Feb;16(1):112–24.
254. Gerasimidis K, Barclay A, Papangelou A, Missiou D, Buchanan E, Tracey C, et al. The epidemiology of anemia in pediatric inflammatory bowel disease: Prevalence and associated factors at diagnosis and follow-up and the impact of exclusive enteral nutrition. Inflamm Bowel Dis. 2013 Oct;19(11):2411–22.

255. Kaniewska M, Bartnik W, Gonciarz M, Klopocka M, Linke K, Malecka-Panas E, et al. Iron deficiency anaemia in patients with inflammatory bowel disease: National Consultant for Gastroenterology Working Group recommendations. Prz Gastroenterol. 2014;9(5):259–63.
256. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, Dignass A, Doehner W, S. P. Lam C, et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. Am J Hematol. 2017 Oct 1;92(10):1068–78.
257. Pan Y, Liu Y, Guo H, Jabir MS, Liu X, Cui W, et al. Associations between folate and vitamin B12 levels and inflammatory bowel disease: A meta- analysis. Nutrients. 2017 Apr 13;9(4).
258. Weisshof R, Chermesh I. Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2015 Oct 9;18(6):576–81.
259. Burr NE, Hull MA, Subramanian V. Folic acid supplementation may reduce colorectal cancer risk in patients with inflammatory bowel disease a systematic review and meta-analysis. J Clin Gastroenterol. 2016;
260. Massironi S, Rossi RE, Cavalcoli FA, Della Valle S, Fraquelli M, Conte D. Nutritional deficiencies in inflammatory bowel disease: Therapeutic approaches. Clinical Nutrition. 2013 Dec;32(6):904–10.
261. Hill RJ, Davies PSW. You look all right to me: Compromised nutritional status in paediatric patients with ulcerative colitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013 Apr;56(4):385–9.
262. Valentini L, Schaper L, Buning C, Hengstermann S, Koernicke T, Tillinger W, et al. Malnutrition and impaired muscle strength in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis in remission. Nutrition. 2008 Jul;24(7–8):694–702.
263. Liu Y, Wang X, Hu CAA. Therapeutic potential of amino acids in inflammatory bowel disease. Nutrients. 2017;9(920).
264. Colombel JF, D'Haens G, Lee WJ, Petersson J, Panaccione R. Outcomes and strategies to support a treat-to-target approach in inflammatory bowel disease: A systematic review. J Crohns Colitis. 2020 Feb 10;14(2):254–66.
265. Walsh A, Palmer R, Travis S. Mucosal healing as a target of therapy for colonic inflammatory bowel disease and methods to score disease activity. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2014;24(3):367–78.
266. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: Current management. J Crohns Colitis. 2017 Jul 1;11(7):769–84.
267. Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, Bitton A, Jones J, Leontiadis GI, et al. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: The Toronto consensus. Gastroenterology. 2015 May 1;148(5):1035-1058.e3.
268. Triantafillidis JK, Merikas E, Georgopoulos F. Current and emerging drugs for the treatment of inflammatory bowel disease. Drug Des Devel Ther. 2011;5:185–210.
269. Perše M, Cerar A. Dextran sodium sulphate colitis mouse model: Traps and tricks. J Biomed Biotechnol. 2012;2012.

270. Ford AC, Khan KJ, Achkar JP, Moayyedi P. Efficacy of oral vs. topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in ulcerative colitis: Systematic review and meta-analysis. American Journal of Gastroenterology. 2012 Feb;107(2):167–76.

271. Murray A, Nguyen TM, Parker CE, Feagan BG, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020 Aug 28;2020(8).

272. Feagan BG, Chande N, MacDonald JK. Are there any differences in the efficacy and safety of different formulations of oral 5-ASA used for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis? Evidence from cochrane reviews. Inflamm Bowel Dis. 2013 Aug;19(9):2031–40.

273. Ford AC, Achkar JP, Khan KJ, Kane S V., Talley NJ, Marshall JK, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: Systematic review and meta-analysis. American Journal of Gastroenterology. 2011 Apr;106(4):601–16.

274. Eaden J, Abrams K, Ekbomà A, Jackson E, Mayberry J. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. Aliment Pharmacol Ther. 2000;14:145±153.

275. Panaccione R, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan B, Schreiber S, Ghosh S. Review article: Treatment algorithms to maximize remission and minimize corticosteroid dependence in patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2008 Sep;28(6):674–88.

276. Sandborn WJ, Travis S, Moro L, Jones R, Gautille T, Bagin R, et al. Once-daily budesonide MMX® extended-release tablets induce remission in patients with mild to moderate ulcerative colitis: Results from the CORE i study. Gastroenterology. 2012;143(5).

277. Kedia S. Management of acute severe ulcerative colitis. World J Gastrointest Pathophysiol. 2014;5(4):579.

278. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: A systematic review of the literature and a meta-regression. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2007 Jan;5(1):103–10.

279. Narula N, Marshall JK, Colombel JF, Leontiadis GI, Williams JG, Muqtadir Z, et al. Systematic review and meta-analysis: Infliximab or cyclosporine as rescue therapy in patients with severe ulcerative colitis refractory to steroids. American Journal of Gastroenterology. 2016 Apr 1;111(4):477–91.

280. Khan KJ, Dubinsky MC, Ford AC, Ullman TA, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of immunosuppressive therapy for inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. American Journal of Gastroenterology. 2011 Apr;106(4):630–42.

281. Present DH, Meltzer SJ, Krumholz MP, Wolke A, Korelitz BI. 6-Mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: Short-and long-term toxicity. Ann Intern Med [Internet]. 1989;111:641–9. Available from: http://annals.org/pdfaccess.ashx?url=/data/journals/aim/19690/

282. Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, Falck-Ytter Y, Singh S, Gerson L, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2017 Sep 1;153(3):827–34.

283. Lichtenstein GR. Use of laboratory testing to guide 6-mercaptopurine/azathioprine therapy. Gastroenterology. 2004;127(5):1558–64.

284. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, Brensinger C, Lewis JD. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. Gut. 2005 Aug;54(8):1121–5.
285. Gordon J, Ramaswami A, Beuttler M, Jossen J, Pittman N, Lai J, et al. EBV status and thiopurine use in pediatric IBD. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016 May 1;62(5):711–4.
286. Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH, Porter D, Blonski WC, Wasik M, et al. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2011;9(1):36-41.e1.
287. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel J, D'Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology. 2012;142(2).
288. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology. 2014;146(1).
289. Nielsen OH, Ainsworth MA. Tumor necrosis factor inhibitors for inflammatory bowel disease. New England Journal of Medicine. 2013 Aug 22;369(8):754–62.
290. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2018 Jan 1;47(2):162–75.
291. Thorlund K, Druyts E, Mills EJ, Fedorak RN, Marshall JK. Adalimumab versus infliximab for the treatment of moderate to severe ulcerative colitis in adult patients naïve to anti-TNF therapy: An indirect treatment comparison meta-analysis. J Crohns Colitis. 2014 Jul 1;8(7):571–81.
292. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. Gastroenterology. 2014;146(2).
293. Hughes JT, Long MD. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors and risks of malignancy. Treatment of Inflammatory Bowel Disease with Biologics. 2017 Jan 1;213–29.
294. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology. 2014;146(1):85–95.
295. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. New England Journal of Medicine. 2013 Aug 22;369(8):699–710.
296. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. Gut. 2016 Feb 18;66(5):839–51.
297. Speight RA, Mansfield JC. Editorial: how effective is vedolizumab in the 'real world'? Aliment Pharmacol Ther. 2017 Sep 1;46(5):555–6.
298. Cominelli F. Inhibition of leukocyte trafficking in inflammatory bowel disease. New England Journal of Medicine. 2013 Aug 22;369(8):775–6.

299. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. New England Journal of Medicine. 2017 May 4;376(18):1723–36.
300. Balzola F, Cullen G, Ho GT, Russell RK, Wehkamp J. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. Inflammatory Bowel Disease Monitor. 2012;13(2):70–1.
301. Samuel S, Ingle SB, Dhillon S, Yadav S, Scott Harmsen W, Zinsmeister AR, et al. Cumulative incidence and risk factors for hospitalization and surgery in a population-based cohort of ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis. 2013 Aug;19(9):1858–66.
302. Solberg IC, Høivik ML, Cvancarova M, Moum B, Vatn M, Lygren I, et al. Risk matrix model for prediction of colectomy in a population-based study of ulcerative colitis patients (the IBSEN study). Scand J Gastroenterol. 2015 Dec 2;50(12):1456–62.
303. Randall J, Singh B, Warren BF, Travis SPL, Mortensen NJ, George BD. Delayed surgery for acute severe colitis is associated with increased risk of postoperative complications. British Journal of Surgery. 2010 Mar;97(3):404–9.
304. Eriksson C, Cao Y, Rundquist S, Zhulina Y, Henriksson I, Montgomery S, et al. Changes in medical management and colectomy rates: a population-based cohort study on the epidemiology and natural history of ulcerative colitis in Örebro, Sweden, 1963-2010. Aliment Pharmacol Ther. 2017 Oct 1;46(8):748–57.
305. Govindasamy M, Koirala R, Varma V, Mehta N, Kumaran V, Nundy S. Ileal pouch anal anastomosis. Journal International Medical Sciences Academy. 2013 Jul;26(3):191–4.
306. Adamina M, Angriman I, Bemelman WA, Biancone L, D'Hoore A, van Overstraeten A de B, et al. European evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis. J Crohns Colitis. 2015;9(1):4–25.
307. Biancone L, Michetti P, Travis S, Escher JC, Moser G, Forbes A, et al. European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: Special situations. J Crohns Colitis. 2008;2(1):63–92.
308. Shen B. Pouchitis: What every gastroenterologist needs to know. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2013 Dec;11(12):1538–49.
309. Zallot C, Quilliot D, Chevaux JB, Peyrin-Biroulet C, Guéant-Rodriguez RM, Freling E, et al. Dietary beliefs and behavior among inflammatory bowel disease patients. Inflamm Bowel Dis. 2013 Jan;19(1):66–72.
310. Tinsley A, Ehrlich OG, Hwang C, Issokson K, Zapala S, Weaver A, et al. Knowledge, attitudes, and beliefs regarding the role of nutrition in IBD among patients and providers. Inflamm Bowel Dis. 2016 Aug 26;22(10):2474–81.
311. Shafiee NH, Manaf ZA, Mokhtar NM, Ali RAR. Anti-inflammatory diet and inflammatory bowel disease: what clinicians and patients should know? Intest Res. 2021 Apr 1;19(2):171–85.
312. Lin A, Micic D. Nutrition considerations in inflammatory bowel disease. Nutrition in Clinical Practice. 2021;36(2):298–311.

313. Eswaran S, Muir J, Chey WD. Fiber and functional gastrointestinal disorders. American Journal of Gastroenterology. 2013 May;108(5):718–27.
314. Galvez J, Rodríguez-Cabezas ME, Zarzuelo A. Effects of dietary fiber on inflammatory bowel disease. Mol Nutr Food Res. 2005 Jun;49(6):601–8.
315. Bernstein CN, Eliakim A, Fedail S, Fried M, Gearry R, Goh KL, et al. World gastroenterology organisation global guidelines inflammatory bowel disease. J Clin Gastroenterol. 2016 Nov 1;50(10):813–8.
316. Cabré E, Domènech E. Impact of environmental and dietary factors on the course of inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2012;18(29):3814–22.
317. Canani RB, Costanzo M Di, Leone L, Pedata M, Meli R, Calignano A. Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases. World J Gastroenterol. 2011;17(12):1519–28.
318. Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, Kamada N, Hickey CA, Wolter M, et al. A dietary fiber-deprived gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility. Cell. 2016 Nov 17;167(5):1339-1353.e21.
319. Slavin JL. Position of the American Dietetic Association: health implications of dietary fiber. J Am Diet Assoc. 2008;108(10):1716–31.
320. Kim S, Kim JH, Park BO, Kwak YS. Perspectives on the therapeutic potential of short-chain fatty acid receptors. BMB Rep. 2014;47(3):173–8.
321. Statovci D, Aguilera M, MacSharry J, Melgar S. The impact of western diet and nutrients on the microbiota and immune response at mucosal interfaces. Front Immunol. 2017 Jul 28;8(JUL).
322. Ding S, Chi MM, Scull BP, Rigby R, Schwerbrock NMJ, Magness S, et al. High-fat diet: Bacteria interactions promote intestinal inflammation which precedes and correlates with obesity and insulin resistance in mouse. PLoS One. 2010;5(8).
323. Barnes EL, Nestor M, Onyewadume L, de Silva PS, Korzenik JR, Aguilar H, et al. High dietary intake of specific fatty acids increases risk of flares in patients with ulcerative colitis in remission during treatment with aminosalicylates. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2017 Sep 1;15(9):1390-1396.e1.
324. Lev-Tzion R, Griffiths AM, Leder O, Turner D. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease. Vol. 2014, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2014.
325. Rondanelli M, Lamburghini S, Faliva MA, Peroni G, Riva A, Allegrini P, et al. A food pyramid, based on a review of the emerging literature, for subjects with inflammatory bowel disease. Endocrinol Diabetes Nutr. 2021 Jan 1;68(1):17–46.
326. Milajerdi A, Ebrahimi-Daryani N, Dieleman LA, Larijani B, Esmaillzadeh A. Association of dietary fiber, fruit, and vegetable consumption with risk of inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. Advances in Nutrition. 2021 May 1;12(3):735–43.
327. Asfari MM, Sarmini MT, Kendrick K, Hudgi A, Uy P, Sridhar S, et al. Association between Inflammatory Bowel Disease and Lactose Intolerance: Fact or fiction. Korean J Gastroenterol. 2020 Oct 25;76(4):185–90.

328. Eadala P, Matthews SB, Waud JP, Green JT, Campbell AK. Association of lactose sensitivity with inflammatory bowel disease - Demonstrated by analysis of genetic polymorphism, breath gases and symptoms. Aliment Pharmacol Ther. 2011;34(7):735–46.
329. Judaki A, Hafeziahmadi M, Yousefi A, Havasian MR, Panahi J, Sayehmiri K, et al. Hypothesis evaluation of dairy allergy among ulcerative colitis patients. Bioinformation. 2014;10(11).
330. Shah ND, Parian AM, Mullin GE, Limketkai BN. Oral diets and nutrition support for inflammatory bowel disease: What is the evidence? Nutrition in Clinical Practice. 2015 Aug 25;30(4):462–73.
331. Szilagyi A, Galiatsatos P, Xue X. Systematic review and meta-analysis of lactose digestion, its impact on intolerance and nutritional effects of dairy food restriction in inflammatory bowel diseases. Nutr J. 2016 Jul 13;15(1).
332. Duarte M, Vasconcelos M, Pinto E. Pulse consumption among portuguese adults: Potential drivers and barriers towards a sustainable diet. Nutrients. 2020 Nov 1;12(11):1–13.
333. Tasson L, Canova C, Vettorato MG, Savarino E, Zanotti R. Influence of diet on the course of inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci. 2017 Aug 1;62(8):2087–94.
334. Kobayashi Y, Rupa P, Kovacs-Nolan J, Turner P V., Matsui T, Mine Y. Oral administration of hen egg white ovotransferrin attenuates the development of colitis induced by dextran sodium sulfate in mice. J Agric Food Chem. 2015 Feb 11;63(5):1532–9.
335. Stremmel W, Ehehalt R, Autschbach F, Karner M. Phosphatidylcholine for steroid-refractory chronic ulcerative colitis a randomized trial. Ann Intern Med. 2007;147(9).
336. National Library of Medicine. Ulcerative colitis [Internet]. Available from: https://medlineplus.gov/ency/article/000250.htm
337. Del Pinto R, Pietropaoli D, Chandar AK, Ferri C, Cominelli F. Association between inflammatory bowel disease and vitamin D deficiency: A systematic review and meta-analysis. Inflamm Bowel Dis. 2015 Jul 25;21(11):2708–17.
338. Mouli VP, Ananthakrishnan AN. Review article: Vitamin D and inflammatory bowel diseases. Vol. 39, Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2014. p. 125–36.
339. Kabbani TA, Koutroubakis IE, Schoen RE, Ramos-Rivers C, Shah N, Swoger J, et al. Association of Vitamin D level with clinical status in inflammatory bowel disease: A 5-year longitudinal study. American Journal of Gastroenterology. 2016 May 1;111(5):712–9.
340. Meckel K, Li YC, Lim J, Kocherginsky M, Weber C, Almoghrabi A, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration is inversely associated with mucosal inflammation in patients with ulcerative colitis. American Journal of Clinical Nutrition. 2016 Jul 1;104(1):113–20.
341. Gubatan J, Mitsuhashi S, Zenlea T, Rosenberg L, Robson S, Moss AC. Low serum vitamin D during remission increases risk of clinical relapse in patients with ulcerative colitis. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2017 Feb 1;15(2):240–6.
342. Reich KM, Fedorak RN, Madsen K, Kroeker KI. Vitamin D improves inflammatory bowel disease outcomes: Basic science and clinical review. World J Gastroenterol. 2014;20(17):4934–47.

343. Torres J, Ellul P, Langhorst J, Mikocka-Walus A, Barreiro-De Acosta M, Basnayake C, et al. European Crohn's and Colitis Organisation topical review on complementary medicine and psychotherapy in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2019 Jun 1;13(6):673-685D.

344. Jiang H, Wang L, Wang D, Yan N, Li C, Wu M, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid biomarkers and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, cancer, and mortality. Clinical Nutrition. 2022;41(8):1798–807.

345. Costantini L, Molinari R, Farinon B, Merendino N. Impact of omega-3 fatty acids on the gut microbiota. Int J Mol Sci. 2017 Dec 7;18(12).

346. Barbalho SM, De R, Goulart A, Quesada K, Dib Bechara M. Inflammatory bowel disease: Can omega-3 fatty acids really help? Ann Gastroenterol. 2016;29(1):37–43.

347. Scaioli E, Sartini A, Bellanova M, Campieri M, Festi D, Bazzoli F, et al. Eicosapentaenoic acid reduces fecal levels of calprotectin and prevents relapse in patients With ulcerative colitis. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2018 Aug 1;16(8):1268–75.

348. Cabré E, Mañosa M, Gassull MA. Omega-3 fatty acids and inflammatory bowel diseases-a systematic review. British Journal of Nutrition. 2012 Jun;107:240–252.

349. Turner D, Shah PS, Steinhart AH, Zlotkin S, Griffiths AM. Maintenance of remission in inflammatory bowel disease using omega-3 fatty acids (fish oil): A systematic review and meta-analyses. Inflamm Bowel Dis. 2011;17(1):336–45.

350. Loeschke K, Pietsch A, Gruber E, Ewe K, Heldwein W, Lorenz R. n-3 fatty acids only delay early relapse of ulcerative colitis in remission. Dig Dis Sci. 1996;41(10):2087–94.

351. Marton LT, Goulart R de A, Carvalho ACA de, Barbalho SM. Omega fatty acids and inflammatory bowel diseases: An overview. Int J Mol Sci. 2019 Oct 1;20(19).

352. Garg SK, Ahuja V, Sankar MJ, Kumar A, Moss AC. Curcumin for maintenance of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012 Oct 17;

353. Hanai H, Iida T, Takeuchi K, Watanabe F, Maruyama Y, Andoh A, et al. Curcumin maintenance therapy for ulcerative colitis: Randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2006 Dec;4(12):1502–6.

354. Lang A, Salomon N, Wu JCY, Kopylov U, Lahat A, Har-Noy O, et al. Curcumin in combination with mesalamine induces remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis in a randomized controlled trial. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2015 Aug 1;13(8):1444-1449.e1.

355. Singla V, Pratap Mouli V, Garg SK, Rai T, Choudhury BN, Verma P, et al. Induction with NCB-02 (curcumin) enema for mild-to-moderate distal ulcerative colitis - A randomized, placebo-controlled, pilot study. J Crohns Colitis. 2014;8(3):208–14.

356. Masoodi M, Mahdiabadi MA, Mokhtare M, Agah S, Kashani AHF, Rezadoost AM, et al. The efficacy of curcuminoids in improvement of ulcerative colitis symptoms and patients' self-reported well-being: A randomized double-blind controlled trial. J Cell Biochem. 2018;119(11):9552–9.

357. Holt PR, Katz S, Kirshoff R. Curcumin therapy in inflammatory bowel disease: A pilot study. Dig Dis Sci. 2005;50(11):2191–3.

358. Chen P, Xu H, Tang H, Zhao F, Yang C, Kwok LY, et al. Modulation of gut mucosal microbiota as a mechanism of probiotics-based adjunctive therapy for ulcerative colitis. Microb Biotechnol. 2020 Nov 1;13(6):2032–43.
359. Li G, Zeng S, Liao W, Lv N. The effect of bifid triple viable on immune function of patients with ulcerative colitis. Gastroenterol Res Pract. 2012;
360. Palumbo VD, Romeo M, Gammazza AM, Carini F, Damiani P, Damiano G, et al. The long-term effects of probiotics in the therapy of ulcerative colitis: A clinical study. Biomedical Papers. 2016;160(3):372–7.
361. Cui HH, Chen CL, Wang JD, Yang YJ, Cun Y, Wu JB, et al. Effects of probiotic on intestinal mucosa of patients with ulcerative colitis. World J Gastroenterol. 2004;10(10):1521–5.
362. Tursi A, Brandimarte G, Marco Giorgetti G, Forti G, Ester Modeo M, Gigliobianco A. Low-dose balsalazide plus a high-potency probiotic preparation is more effective than balsalazide alone or mesalazine in the treatment of acute mild-to-moderate ulcerative colitis. Med Sci Monit. 2004;10(11):126–31.
363. Bibiloni R, Fedorak RN, Tannock GW, Madsen KL, Gionchetti P, Campieri M, et al. VSL#3 probiotic-mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. American Journal of Gastroenterology. 2005 Jul;100(7):1539–46.
364. Matthes H, Krummenerl T, Giensch M, Wolff C, Schulze J. Clinical trial: Probiotic treatment of acute distal ulcerative colitis with rectally administered Escherichia coli Nissle 1917 (EcN). BMC Complement Altern Med. 2010 Apr 15;10.
365. Kruis W, Frič P, Pokrotnieks J, Lukáš M, Fixa B, Kaščák M, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic Escherichia coli Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. Gut. 2004 Nov;53(11):1617–23.
366. Zocco MA, Dal Verme LZ, Cremonini F, Piscaglia AC, Nista EC, Candelli M, et al. Efficacy of Lactobacillus GG in maintaining remission of ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2006 Jun;23(11):1567–74.
367. Rembacken B, Snelling A, Hawkey P, Chalmers D, Axon A. Non-pathogenic Escherichia coli versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis a randomised trial. Lancet. 1999;354:635–39.
368. Kruis W, Schutz E, Fric P, Fixa B, Judmaier G, Stolte M. Double-blind comparison of an oral Escherichia coli preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 1997;11:853–8.
369. WGO Review Team. Probiotics and prebiotics. 2017.
370. He F, Wu C, Li P, Li N, Zhang D, Zhu Q, et al. Functions and signaling pathways of amino acids in intestinal inflammation. Biomed Res Int. 2018;2018.
371. De Preter V. Metabolomics in the Clinical Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease. Digestive Diseases. 2015 Sep 23;33:2–10.
372. Sido B, Seel C, Hochlehnert A, Breitkreutz R, Dröge W. Low intestinal glutamine level and low glutaminase activity in Crohn's disease: A rational for glutamine supplementation? Dig Dis Sci. 2006;51(12):2170–9.

373. Ooi M, Nishiumi S, Yoshie T, Shiomi Y, Kohashi M, Fukunaga K, et al. GC/MS-based profiling of amino acids and TCA cycle-related molecules in ulcerative colitis. Inflammation Research. 2011 Sep;60(9):831–40.
374. Davenport M, Poles J, Leung JM, Wolff MJ, Abidi WM, Ullman T, et al. Metabolic alterations to the mucosal microbiota in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2014;20(4):723–31.
375. Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, Gevers D, Devaney KL, Ward D v., et al. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. Genome Biol. 2012;13(9).
376. Ren W, Liu G, Yin J, Tan B, Wu G, Bazer FW, et al. Amino-acid transporters in T-cell activation and differentiation. Cell Death Dis. 2017;8(3):1–9.
377. Langston PK, Shibata M, Horng T. Metabolism supports macrophage activation. Front Immunol. 2017;8(JAN):1–7.
378. Kohashi M, Nishiumi S, Ooi M, Yoshie T, Matsubara A, Suzuki M, et al. A novel gas chromatography mass spectrometry-based serum diagnostic and assessment approach to ulcerative colitis. J Crohns Colitis. 2014 Sep 1;8(9):1010–21.
379. Shiomi Y, Nishiumi S, Ooi M, Hatano N. GCMS-based metabolomic study in mice with colitis induced by dextran sulfate sodium. Inflamm Bowel Dis. 2011;17(11).
380. Li N, Lewis P, Samuelson D, Liboni K, Neu J. Glutamine regulates Caco-2 cell tight junction proteins. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2004;287:726–33.
381. Li N, Neu J. Glutamine deprivation alters intestinal tight junctions via a PI3-K/Akt mediated pathway in caco-2 cells. Journal of Nutrition. 2009 Apr;139(4):710–4.
382. Jiang J, Shi D, Zhou XQ, Hu Y, Feng L, Liu Y, et al. Invitro and invivo protective effect of arginine against lipopolysaccharide induced inflammatory response in the intestine of juvenile Jian carp (Cyprinus carpio var. Jian). Fish Shellfish Immunol. 2015;42(2):457–64.
383. Zhu HL, Liu YL, Xie XL, Huang JJ, Hou YQ. Effect of l-arginine on intestinal mucosal immune barrier function in weaned pigs after Escherichia coli LPS challenge. Innate Immun. 2013 Jun;19(3):242–52.
384. Liu Y, Huang J, Hou Y, Zhu H, Zhao S, Ding B, et al. Dietary arginine supplementation alleviates intestinal mucosal disruption induced by Escherichia coli lipopolysaccharide in weaned pigs. British Journal of Nutrition. 2008;100(3):552–60.
385. Faure M, Mettraux C, Moennoz D, Godin JP, Vuichoud J, Rochat F, et al. Nutrition and disease specific amino acids increase mucin synthesis and microbiota in dextran sulfate sodium-treated Rats. Nutrition and Disease. 2006;
386. Kim CJ, Kovacs-Nolan J, Yang C, Archbold T, Fan MZ, Mine Y. L-cysteine supplementation attenuates local inflammation and restores gut homeostasis in a porcine model of colitis. Biochim Biophys Acta Gen Subj. 2009 Oct;1790(10):1161–9.
387. Liu W, Mi S, Ruan Z, Li J, Shu X, Yao K, et al. Dietary tryptophan enhanced the expression of tight junction protein ZO-1 in intestine. J Food Sci. 2017;82(2):562–7.

388. Kim CJ, Kovacs-Nolan JA, Yang C, Archbold T, Fan MZ, Mine Y. L-Tryptophan exhibits therapeutic function in a porcine model of dextran sodium sulfate (DSS)-induced colitis. Journal of Nutritional Biochemistry. 2010 Jun;21(6):468–75.
389. The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). Eating, diet, & nutrition for ulcerative colitis [Internet]. Available from: https://www.niddk.nih.gov/health-information/digestive-diseases/ulcerative-colitis/eating-diet-nutrition
390. Monsbakken KW, Vandvik PO, Farup PG. Perceived food intolerance in subjects with irritable bowel syndrome - Etiology, prevalence and consequences. Eur J Clin Nutr. 2006 May;60(5):667–72.
391. Gottschall EG. Breaking the vicious cycle: Intestinal health through diet. Ontario, Canada: Kirkton Press; 1994.
392. Lane ER, Lee D, Suskind DL. Dietary therapies in pediatric inflammatory bowel disease: An evolving inflammatory bowel disease paradigm. Gastroenterol Clin North Am. 2017 Dec 1;46(4):731–44.
393. Suskind DL, Wahbeh G, Cohen SA, Damman CJ, Klein J, Braly K, et al. Patients perceive clinical benefit with the specific carbohydrate diet for inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci. 2016 Nov 1;61(11):3255–60.
394. Kakodkar S, Farooqui AJ, Mikolaitis SL, Mutlu EA. The specific carbohydrate diet for inflammatory bowel disease: A case series. J Acad Nutr Diet. 2015;115(8):1226–32.
395. Cohen SA, Gold BD, Oliva S, Lewis J, Stallworth A, Koch B, et al. Clinical and mucosal improvement with specific carbohydrate diet in pediatric crohn disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014 Oct 8;59(4):516–21.
396. Suskind DL, Wahbeh G, Gregory N, Vendettuoli H, Christie D. Nutritional therapy in pediatric crohn disease: The specific carbohydrate diet. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014;58(1):87–91.
397. Suskind DL, Lee D, Kim YM, Wahbeh G, Singh N, Braly K, et al. The specific carbohydrate diet and diet modification as induction therapy for pediatric crohn's disease: A randomized diet controlled trial. Nutrients. 2020 Dec 1;12(12):1–23.
398. Burgis JC, Nguyen K, Park KT, Cox K. Response to strict and liberalized specific carbohydrate diet in pediatric Crohn's disease. World J Gastroenterol. 2016 Feb 14;22(6):2111–7.
399. Obih C, Wahbeh G, Lee D, Braly K, Giefer M, Shaffer ML, et al. Specific carbohydrate diet for pediatric inflammatory bowel disease in clinical practice within an academic IBD center. Nutrition. 2016 Apr 1;32(4):418–25.
400. Gibson PR, Shepherd SJ. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: The FODMAP approach. Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia). 2010;25(2):252–8.
401. Cox SR, Prince AC, Myers CE, Irving PM, Lindsay JO, Lomer MC, et al. Fermentable carbohydrates [FODMAPs] exacerbate functional gastrointestinal symptoms in patients with inflammatory bowel disease: A randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over, re-challenge trial. J Crohns Colitis. 2017 Dec 4;11(12):1420–9.

402. Prince AC, Myers CE, Joyce T, Irving P, Lomer M, Whelan K. Fermentable carbohydrate restriction (Low FODMAP Diet) in clinical practice improves functional gastrointestinal symptoms in patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2016 May 1;22(5):1129–36.
403. Gearry RB, Irving PM, Barrett JS, Nathan DM, Shepherd SJ, Gibson PR. Reduction of dietary poorly absorbed short-chain carbohydrates (FODMAPs) improves abdominal symptoms in patients with inflammatory bowel disease-a pilot study. J Crohns Colitis. 2009 Feb;3(1):8–14.
404. Pedersen N, Ankersen DV, Felding M, Wachmann H, Végh Z, Molzen L, et al. Low-FODMAP diet reduces irritable bowel symptoms in patients with inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2017 May 14;23(18):3356–66.
405. Halmos EP, Christophersen CT, Bird AR, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment. Gut. 2015 Jan 1;64(1):93–100.
406. Cox SR, Lindsay JO, Fromentin S, Stagg AJ, McCarthy NE, Galleron N, et al. Effects of low FODMAP diet on symptoms, fecal microbiome, and markers of inflammation in patients with quiescent inflammatory bowel disease in a randomized trial. Gastroenterology. 2020;158(1):176–88.
407. Sarbagili-Shabat C, Albenberg L, Van Limbergen J, Pressman N, Otley A, Yaakov M, et al. A novel uc exclusion diet and antibiotics for treatment of mild to moderate pediatric ulcerative colitis: A prospective open-label pilot study. Nutrients. 2021 Nov 1;13(11).
408. Lammers KM, Khandelwal S, Chaudhry F, Kryszak D, Puppa EL, Casolaro V, et al. Identification of a novel immunomodulatory gliadin peptide that causes interleukin-8 release in a chemokine receptor CXCR3-dependent manner only in patients with coeliac disease. Immunology. 2011 Mar;132(3):432–40.
409. Wagner SJ, Schmidt A, Effenberger MJP, Gruber L, Danier J, Haller D. Semisynthetic diet ameliorates crohn's disease-like ileitis in TNF /WT Mice through antigen-independent mechanisms of gluten. Inflamm Bowel Dis. 2013 May;19(6):1285–94.
410. Herfarth HH, Martin CF, Sandler RS, Kappelman MD, Long MD. Prevalence of a gluten free diet and improvement of clinical symptoms in patients with inflammatory bowel diseases. Inflamm Bowel Dis. 2014;20(7):1194–7.
411. Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F, Hebuterne X, Leon-Sanz M, Schütz T, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: Gastroenterology. Clinical Nutrition. 2006 Apr;25(2):260–74.
412. Alastair F, Emma G, Emma P. Nutrition in inflammatory bowel disease. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 2011 Sep;35(5):571–80.
413. Ricard-Blum S. The collagen family. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2011 Jan;3(1):1–19.
414. Dybka-Stępień K, Walczak P, Turkiewicz M. Collagen hydrolysates as a new diet supplement. Food Chemistry and Biotechnology. 2009;73(11530002):83–92.
415. Varani J, Dame MK, Rittie L, Fligiel SEG, Kang S, Fisher GJ, et al. Decreased collagen production in chronologically aged skin: Roles of age-dependent alteration in fibroblast function and defective mechanical stimulation. American Journal of Pathology. 2006;168(6):1861–8.
416. Leblond CP, Inoue S. Structure, composition, and assembly of basement membrane. American Journal of Anatomy. 1989;185(4):367–90.

417. de Miranda RB, Weimer P, Rossi RC. Effects of hydrolyzed collagen supplementation on skin aging: a systematic review and meta-analysis. Int J Dermatol. 2021 Dec 1;60(12):1449–61.
418. Frantz C, Stewart KM, Weaver VM. The extracellular matrix at a glance. J Cell Sci. 2010;123(24):4195–200.
419. Gao Q, Shang Y, Zhou W, Deng S, Peng C. Marine collagen peptides: A novel biomaterial for the healing of oral mucosal ulcers. Dent Mater J. 2022 Nov 25;
420. Zheng L, Wei H, Yu H, Xing Q, Zou Y, Zhou Y, et al. Fish skin gelatin hydrolysate production by ginger powder induces glutathione synthesis to prevent hydrogen peroxide induced intestinal oxidative stress via the Pept1-p62-Nrf2 Cascade. J Agric Food Chem. 2018 Nov 7;66(44):11601–11.
421. Ramshaw JAM, Shah NK, Brodsky B. Gly-X-Y tripeptide frequencies in collagen: A context for host-guest triple-helical peptides. J Struct Biol. 1998;122(1–2):86–91.
422. Alfaro A da T, Balbinot E, Weber CI, Tonial IB, Machado-Lunkes A. Fish gelatin: Characteristics, functional properties, applications and future potentials. Food Engineering Reviews. 2015 Mar 1;7(1):33–44.
423. Karim AA, Bhat R. Fish gelatin: properties, challenges, and prospects as an alternative to mammalian gelatins. Food Hydrocoll. 2009 May;23(3):563–76.
424. Genovese L, Corbo A, Sibilla S. An insight into the changes in skin texture and properties following dietary intervention with a nutricosmeceutical containing a blend of collagen bioactive peptides and antioxidants. Skin Pharmacol Physiol. 2017 Jun 1;30(3):146–58.
425. Harris M, Potgieter J, Ishfaq K, Shahzad M. Developments for collagen hydrolysate in biological, biochemical, and biomedical domains: A comprehensive review. Materials. 2021;14(11).
426. Ichikawa S, Morifuji M, Ohara H, Matsumoto H, Takeuchi Y, Sato K. Hydroxyproline-containing dipeptides and tripeptides quantified at high concentration in human blood after oral administration of gelatin hydrolysate. Int J Food Sci Nutr. 2010 Feb 6;61(1):52–60.
427. Shigemura Y, Akaba S, Kawashima E, Park EY, Nakamura Y, Sato K. Identification of a novel food-derived collagen peptide, hydroxyprolyl-glycine, in human peripheral blood by pre-column derivatisation with phenyl isothiocyanate. Food Chem. 2011 Dec 1;129(3):1019–24.
428. Shigemura Y, Kubomura D, Sato Y, Sato K. Dose-dependent changes in the levels of free and peptide forms of hydroxyproline in human plasma after collagen hydrolysate ingestion. Food Chem. 2014 Sep 15;159:328–32.
429. Kawaguchi T, Nanbu PN, Kurokawa M. Distribution of prolylhydroxyproline and its metabolites after oral administration in rats. Biol Pharm Bull. 2012;35(3):422–7.
430. Gomez-Guillen MC, Gimenez B, Lopez-Caballero ME, Montero MP. Functional and bioactive properties of collagen and gelatin from alternative sources: A review. Food Hydrocoll. 2011;25(8):1813–27.
431. Li Z, Wang B, Chi C, Gong Y, Luo H, Ding G. Influence of average molecular weight on antioxidant and functional properties of cartilage collagen hydrolysates from Sphyrna lewini, Dasyatis akjei and Raja porosa. Food Research International. 2013;51(1):283–93.

432. Daneault A, Prawitt J, Fabien Soulé V, Coxam V, Wittrant Y. Biological effect of hydrolyzed collagen on bone metabolism. Crit Rev Food Sci Nutr. 2017 Jun 13;57(9):1922–37.
433. Bolke L, Schlippe G, Gerß J, Voss W. A collagen supplement improves skin hydration, elasticity, roughness, and density: Results of a randomized, placebo-controlled, blind study. Nutrients. 2019 Oct 1;11(10).
434. Iosageanu A, Ilie D, Craciunescu O, Seciu-Grama AM, Oancea A, Zarnescu O, et al. Effect of fish bone bioactive peptides on oxidative, inflammatory and pigmentation processes triggered by uvb irradiation in skin cells. Molecules. 2021;26(9).
435. Pyun HB, Kim M, Park J, Sakai Y, Numata N, Shin JY, et al. Effects of collagen tripeptide supplement on photoaging and epidermal skin barrier in UVB-exposed hairless mice. Prev Nutr Food Sci. 2012;17(4):245–53.
436. Kim DU, Chung HC, Choi J, Sakai Y, Lee BY. Oral intake of low-molecular-weight collagen peptide improves hydration, elasticity, and wrinkling in human skin: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Nutrients. 2018;10(7).
437. Koizumi S, Inoue N, Shimizu M, Kwon C ju, Kim H young, Park KS. Effects of dietary Supplementation with fish scales-derived collagen peptides on skin parameters and condition: A randomized, placebo-controlled, double-blind study. Int J Pept Res Ther. 2018;24(3):397–402.
438. Lee CH, Chang SH, Chen WJ, Hung KC, Lin YH, Liu SJ, et al. Augmentation of diabetic wound healing and enhancement of collagen content using nanofibrous glucophage-loaded collagen/PLGA scaffold membranes. J Colloid Interface Sci. 2015;439:88–97.
439. Cao C, Xiao Z, Tong H, Liu Y, Wu Y, Ge C. Oral intake of chicken bone collagen peptides anti-skin aging in mice by regulating collagen degradation and synthesis, inhibiting inflammation and activating Lysosomes. Nutrients. 2022 Apr 1;14(8).
440. Song H, Zhang S, Zhang L, Li B. Effect of orally administered collagen peptides from bovine bone on skin aging in chronologically aged mice. Nutrients. 2017;9(11).
441. Felician FF, Yu RH, Li MZ, Li CJ, Chen HQ, Jiang Y, et al. The wound healing potential of collagen peptides derived from the jellyfish Rhopilema esculentum. Chinese Journal of Traumatology - English Edition. 2019 Feb 1;22(1):12–20.
442. Xiong X yun, Liu Y, Shan L tian, Xu Y qiao, Liang J, Lai YH, et al. Evaluation of collagen mixture on promoting skin wound healing in zebrafish caused by acetic acid administration. Biochem Biophys Res Commun. 2018 Oct 28;505(2):516–22.
443. Mei F, Liu J, Wu J, Duan Z, Chen M, Meng K, et al. Collagen peptides isolated from Salmo salar and Tilapia nilotica skin accelerate wound healing by altering cutaneous microbiome colonization via upregulated NOD2 and BD14. J Agric Food Chem. 2020;68(6):1621–33.
444. Wang J, Xu M, Liang R, Zhao M, Zhang Z, Li Y. Oral administration of marine collagen peptides prepared from chum salmon (Oncorhynchus keta) improves wound healing following cesarean section in rats. Food Nutr Res. 2015;59:1–9.
445. Peng X, Xu J, Tian Y, Liu W, Peng B. Marine fish peptides (Collagen peptides) compound intake promotes wound healing in rats after cesarean section. Food Nutr Res. 2020;64:1–12.

446. Hu Z, Yang P, Zhou C, Li S, Hong P. Marine collagen peptides from the skin of Nile Tilapia (Oreochromis niloticus): Characterization and wound healing evaluation. Mar Drugs. 2017;15(4).
447. Viguet-Carrin S, Garnero P, Delmas PD. The role of collagen in bone strength. Osteoporosis International. 2006 Mar;17(3):319–36.
448. Ferreira AM, Gentile P, Chiono V, Ciardelli G. Collagen for bone tissue regeneration. Acta Biomater. 2012;8(9):3191–200.
449. García-Coronado JM, Martínez-Olvera L, Elizondo-Omaña RE, Acosta-Olivo CA, Vilchez-Cavazos F, Simental-Mendía LE, et al. Effect of collagen supplementation on osteoarthritis symptoms: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Int Orthop. 2019;43(3):531–8.
450. Xu YJ, Han XL, Li Y. Effect of marine collagen peptides on long bone development in growing rats. J Sci Food Agric. 2010;90(9):1485–91.
451. Tsuruoka N, Yamato R, Sakai Y, Yoshitake Y, Yonekura H. Promotion by collagen tripeptide of type I collagen gene expression in human osteoblastic cells and fracture healing of rat femur. Biosci Biotechnol Biochem. 2007;71(11):2680–7.
452. Liu J, Wang J, Guo Y. Effect of collagen peptide, alone and in combination with calcium citrate, on bone loss in tail-suspended rats. Molecules. 2020;25(4).
453. Wu J, Fujioka M, Sugimoto K, Mu G, Ishimi Y. Assessment of effectiveness of oral administration of collagen peptide on bone metabolism in growing and mature rats. J Bone Miner Metab. 2004;22(6):547–53.
454. Fan R, Hao Y, Liu X, Kang J, Hu J, Li Y, et al. Native collagen II relieves bone impairment through improving inflammation and oxidative stress in ageing db/db mice. Molecules. 2021 Aug 2;26(16).
455. Khatri M, Naughton RJ, Clifford T, Harper LD, Corr L. The effects of collagen peptide supplementation on body composition, collagen synthesis, and recovery from joint injury and exercise: a systematic review. Amino Acids. 2021 Oct 1;53(10):1493–506.
456. Clifford T, Ventress M, Allerton DM, Stansfield S, Tang JCY, Fraser WD, et al. The effects of collagen peptides on muscle damage, inflammation and bone turnover following exercise: a randomized, controlled trial. Amino Acids. 2019 Apr 1;51(4):691–704.
457. Lopez HL, Ziegenfuss TN, Park J. Evaluation of the effects of BioCell collagen, a novel cartilage extract, on connective tissue support and functional recovery from exercise. Integrative Medicine (Boulder). 2015;14(3):30–8.
458. Sahin K, Kucuk O, Orhan C, Tuzcu M, Durmus AS, Ozercan IH, et al. Niacinamide and undenatured type II collagen modulates the inflammatory response in rats with monoiodoacetate-induced osteoarthritis. Sci Rep. 2021;11(1):1–15.
459. Orhan C, Juturu V, Sahin E, Tuzcu M, Ozercan IH, Durmus AS, et al. Undenatured type II collagen ameliorates inflammatory responses and articular cartilage damage in the rat model of osteoarthritis. Front Vet Sci. 2021;8(March):1–12.
460. Zhang H, Qi L, Shen Q, Wang R, Guo Y, Zhang C, et al. Comparative analysis of the bioactive compounds in chicken cartilage: Protective effects of chondroitin sulfate and type II collagen peptides against osteoarthritis involve gut microbiota. Front Nutr. 2022;9:1–12.

461. Bakilan F, Armagan O, Ozgen M, Tascioglu F, Bolluk O, Alatas O. Diz osteoartritli hastalarda nativ tip 2 kollajen tedavisinin değerlendirilmesi: Randomize kontrollü çalişma. Eurasian Journal of Medicine. 2016;48(2):95–101.

462. Wei W, Zhang LL, Xu JH, Xiao F, Bao C De, Ni LQ, et al. A multicenter, double-blind, randomized, controlled phase III clinical trial of chicken type II collagen in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2009;11(6):1–10.

463. Barnett ML, Kremer JM, St. Clair EW, Clegg DO, Furst D, Weisman M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with oral type II collagen: Results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 1998;41(2):290–7.

464. Xiong XY, Liang J, Xu YQ, Liu Y. The Tilapia collagen peptide mixture TY001 protects against LPS-induced inflammation, disruption of glucose metabolism, and aberrant expression of circadian clock genes in mice. Chronobiol Int. 2019;

465. Lin B, Zhang F, Yu Y, Jiang Q, Zhang Z, Wang J, et al. Marine collagen peptides protect against early alcoholic liver injury in rats. Br J Nutr. 2012;107(8):1160–6.

466. Zhu CF, Li GZ, Peng H Bin, Zhang F, Chen Y, Li Y. Therapeutic effects of marine collagen peptides on Chinese patients with type 2 diabetes mellitus and primary hypertension. American Journal of the Medical Sciences. 2010;340(5):360–6.

467. Zhu CF, Li GZ, Peng H Bin, Zhang F, Chen Y, Li Y. Treatment with marine collagen peptides modulates glucose and lipid metabolism in chinese patients with type 2 diabetes mellitus. Applied Physiology, Nutrition and Metabolism. 2010;35(6):797–804.

468. Zhu CF, Li GZ, Peng H Bin, Zhang F, Chen Y, Li Y. Effect of marine collagen peptides on markers of metabolic nuclear receptors in type 2 diabetic patients with/without hypertension. Biomedical and Environmental Sciences. 2010;23(2):113–20.

469. Zhu S, Wu L, Zhang J, Miao Y, Zhao Y, Zeng M, et al. Collagen hydrolysate corrects anemia in chronic kidney disease via anti-inflammatory renoprotection and HIF-2α-dependent erythropoietin and hepcidin regulation. J Agric Food Chem. 2020;68(42):11726–34.

470. Zhao W, Li J, Li Y, Chen Y, Jin H. Preventive effect of collagen peptides from Acaudina molpadioides on acute kidney injury through attenuation of oxidative stress and inflammation. Oxid Med Cell Longev. 2022;

471. Vijayan DK, Sreerekha PR, Dara PK, Ganesan B, Mathew S, Anandan R, et al. Antioxidant defense of fish collagen peptides attenuates oxidative stress in gastric mucosa of experimentally ulcer-induced rats. Cell Stress Chaperones. 2022;27(1):45–54.

472. Niu H, Wang Z, Hou H, Zhang Z, Li B. Protective effect of cod (Gadus macrocephalus) skin collagen peptides on acetic acid-induced gastric ulcer in rats. J Food Sci. 2016;81(7):1807–15.

473. Sivaraman K, Shanthi C. Purified fish skin collagen hydrolysate attenuates TNF-α induced barrier dysfunction in-vitro and DSS induced colitis in-vivo model. Int J Biol Macromol. 2022;222(PA):448–61.

474. Chen Q, Chen O, Martins IM, Hou H, Zhao X, Blumberg JB, et al. Collagen peptides ameliorate intestinal epithelial barrier dysfunction in immunostimulatory Caco-2 cell monolayers via enhancing tight junctions. Food Funct. 2017;8(3):1144–51.
475. Lv Z, Zhang C, Song W, Chen Q, Wang Y. Jellyfish collagen hydrolysate alleviates inflammation and oxidative stress and improves gut microbe composition in high-fat diet-fed mice. Mediators Inflamm. 2022;2022.
476. Chen Q, Gao X, Zhang H, Li B, Yu G, Li B. Collagen peptides administration in early enteral nutrition intervention attenuates burn-induced intestinal barrier disruption: Effects on tight junction structure. J Funct Foods. 2019;55(July 2018):167–74.
477. Ramadass SK, Perumal S, Jabaris SL, Madhan B. Preparation and evaluation of mesalamine collagen in situ rectal gel: A novel therapeutic approach for treating ulcerative colitis. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2013 Jan 23;48(1–2):104–10.
478. Ramadass SK, Jabaris SL, Perumal RK, HairulIslam VI, Gopinath A, Madhan B. Type I collagen and its daughter peptides for targeting mucosal healing in ulcerative colitis: A new treatment strategy. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2016 Aug 25;91:216–24.
479. Wang H. A review of the effects of collagen treatment in clinical studies. Polymers (Basel). 2021;13(22).
480. Hatoum R, Labrie S, Fliss I. Antimicrobial and probiotic properties of yeasts: From fundamental to novel applications. Front Microbiol. 2012;3.
481. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, Wang Z, Miles JN V, Shanman R, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2012;307(18).
482. Pothoulakis C. Review article: Anti-inflammatory mechanisms of action of Saccharomyces boulardii. Aliment Pharmacol Ther. 2009 Oct;30(8):826–33.
483. Buts JP. Twenty-five years of research on saccharomyces boulardii trophic effects: Updates and perspectives. Dig Dis Sci. 2009 Jan;54(1):15–8.
484. McFarland L V. Probiotics for the primary and secondary prevention of C. difficile infections: A meta-analysis and systematic review. Antibiotics. 2015;4(2):160–78.
485. Szajewska H, Horvath A, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: Saccharomyces boulardii supplementation and eradication of Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther. 2015;41(12):1237–45.
486. Maioli TU, De Melo Silva B, Dias MN, Paiva NC, Cardoso VN, Fernandes SO, et al. Pretreatment with Saccharomyces boulardii does not prevent the experimental mucositis in Swiss mice. J Negat Results Biomed. 2014 Apr 11;13(1).
487. Justino PFC, Melo LFM, Nogueira AF, Costa JVG, Silva LMN, Santos CM, et al. Treatment with Saccharomyces boulardii reduces the inflammation and dysfunction of the gastrointestinal tract in 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis in mice. British Journal of Nutrition. 2014 May 14;111(9):1611–21.

488. Sezer A, Usta U, Cicin I. The effect of Saccharomyces boulardii on reducing irinotecan-induced intestinal mucositis and diarrhea. Medical Oncology. 2009;26(3):350–7.
489. Durmaz S, Kurtoğlu T, Barbarus E, Çetin NK, Yılmaz M, Rahman ÖF, et al. Probiotic saccharomyces boulardii alleviates lung injury by reduction of oxidative stress and cytokine response induced by supraceliac aortic ischemia-reperfusion injury in rats. Braz J Cardiovasc Surg. 2021;36(4):515–21.
490. Duman DG, Kumral ZNÖ, Ercan F, Deniz M, Can G, Çağlayan Yeğen B. Saccharomyces boulardii ameliorates clarithromycin-and methotrexate-induced intestinal and hepatic injury in rats. British Journal of Nutrition. 2013 Aug 14;110(3):493–9.
491. Algin C, Sahin A, Kiraz N, Sahintürk V, Ihtiyar E. Effectiveness of bombesin and Saccharomyces boulardii against the translocation of Candida albicans in the digestive tract in immunosuppressed Rats. Surg Today. 2005 Oct;35(10):869–73.
492. Garcia Vilela E, De Lourdes De Abreu Ferrari M, Oswaldo Da Gama Torres H, Guerra Pinto A, Carolina Carneiro Aguirre A, Paiva Martins F, et al. Influence of Saccharomyces boulardii on the intestinal permeability of patients with Crohn's disease in remission. Scand J Gastroenterol. 2008;43(7):842–8.
493. Tang HY, Wu H, Mao JW, Zhu L, Li N, Wang YD. Clinical study on saccharomyces boulardii in the treatment of patients with mild to moderate ulcerative colitis. ICCA. 2014;
494. Bourreille A, Cadiot G, Le Dreau G, Laharie D, Beaugerie L, Dupas JL, et al. Saccharomyces boulardii does not prevent relapse of crohn's disease. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2013;11(8):982–7.
495. Wirtz S, Popp V, Kindermann M, Gerlach K, Weigmann B, Fichtner-Feigl S, et al. Chemically induced mouse models of acute and chronic intestinal inflammation. Nat Protoc. 2017;12(7):1295–309.
496. Taghipour N, Molaei M, Mosaffa N, Rostami-Nejad M, Aghdaei HA, Anissian A, et al. An experimental model of colitis induced by dextran sulfate sodium from acute progresses to chronicity in C57BL/6: Correlation between conditions of mice and the environment. Gastroenterol Hepatol Bed Bench. 2016;9(1):45–52.
497. Randhawa PK, Singh K, Singh N, Jaggi AS. A review on chemical-induced inflammatory bowel disease models in rodents. Korean Journal of Physiology and Pharmacology. 2014;18(4):279–88.
498. MacPherson BR, Pfeiffer CJ. Experimental production of diffuse colitis in rats. Digestion. 1978;17(2):135–50.
499. Wang Q, Hou Y, Yi D, Wang L, Ding B, Chen X, et al. Protective effects of N-acetylcysteine on acetic acid-induced colitis in a porcine model. BMC Gastroenterol. 2013;13(133).
500. Song ZH, Ke YL, Xiao K, Jiao LF, Hong QH, Hu CH. Diosmectite–zinc oxide composite improves intestinal barrier restoration and modulates TGF-β1, ERK1/2, and Akt in piglets after acetic acid challenge. J Anim Sci. 2015;93(4):1599–607.
501. Cagin YF, Parlakpinar H, Vardi N, Polat A, Atayan Y, Erdogan MA, et al. Effects of dexpanthenol on acetic acid-induced colitis in rats. Exp Ther Med. 2016;12(5):2958–64.

502. Tahan G, Aytac E, Aytekin H, Gunduz F, Dogusoy G, Aydin S, et al. Vitamin e has a dual effect of anti-inflammatory and antioxidant activities in acetic acid-induced ulcerative colitis in rats. Canadian Journal of Surgery. 2011;54(5):333–8.

503. Aleisa AM, Al-Rejaie SS, Abuohashish HM, Ola MS, Parmar MY, Ahmed MM. Pretreatment of Gymnema sylvestre revealed the protection against acetic acid-induced ulcerative colitis in rats. BMC Complement Altern Med. 2014;14(1):1–11.

504. Fillmann H, Kretzmann NA, San-Miguel B, Llesuy S, Marroni N, González-Gallego J, et al. Glutamine inhibits over-expression of pro-inflammatory genes and down-regulates the nuclear factor kappaB pathway in an experimental model of colitis in the rat. Toxicology. 2007;236(3):217–26.

505. Sakthivel KM, Guruvayoorappan C. Amentoflavone inhibits iNOS, COX-2 expression and modulates cytokine profile, NF-κB signal transduction pathways in rats with ulcerative colitis. Int Immunopharmacol. 2013;17(3):907–16.

506. Kawada M, Arihiro A, Mizoguchi E. Insights from advances in research of chemically induced experimental models of human inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2007;13(42):5581–93.

507. Al-Rejaie SS, Abuohashish HM, Al-Enazi MM, Al-Assaf AH, Parmar MY, Ahmed MM. Protective effect of naringenin on acetic acid-induced ulcerative colitis in rats. World J Gastroenterol. 2013;19(34):5633–44.

508. Niu X, Fan T, Li W, Huang H, Zhang Y, Xing W. Protective effect of sanguinarine against acetic acid-induced ulcerative colitis in mice. Toxicol Appl Pharmacol. 2013;267(3):256–65.

509. Kiesler P, Fuss IJ, Strober W. Experimental models of inflammatory bowel diseases. Med Hyg (Geneve). 2001;59(2332):241–8.

510. Everard A, Matamoros S, Geurts L, Delzenne NM, Cani PD. Saccharomyces boulardii administration changes gut microbiota and reduces hepatic steatosis, low-grade inflammation, and fat mass in obese and type 2 diabetic db/db mice. mBio. 2014 Jun 10;5(3).

511. Minaiyan M, Hajhashemi V, Rabbani M, Fattahian E, Mahzouni P. Evaluation of anti-colitic effect of fluvoxamine against acetic acid-induced colitis in normal and reserpinized depressed rats. Eur J Pharmacol. 2015 Jan 5;746:293–300.

512. Soliman SM, Wadie W, Shouman SA, Ainshoka AA. Sodium selenite ameliorates both intestinal and extra-intestinal changes in acetic acid-induced colitis in rats. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2018;391(6):639–47.

513. Meerveld BGV, Tyler KR. CPI-1189 protects against dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. Am J Pharmacol Toxicol. 2006;1(3):54–9.

514. Soliman NA, Keshk WA, Rizk FH, Ibrahim MA. The possible ameliorative effect of simvastatin versus sulfasalazine on acetic acid induced ulcerative colitis in adult rats. Chem Biol Interact. 2019;298:57–65.

515. Fouad MR, Salama RM, Zaki HF, El-Sahar AE. Vildagliptin attenuates acetic acid-induced colitis in rats via targeting PI3K/Akt/NFκB, Nrf2 and CREB signaling pathways and the expression of lncRNA IFNG-AS1 and miR-146a. Int Immunopharmacol. 2021;92(September 2020):107354.

516. Guimarães DP, Fregnani JH, Reis RM, Taveira LN, Scapulatempo-Neto C, Matsushita M, et al. Comparison of a new-generation fecal immunochemical test (FIT) with guaiac fecal occult blood test (gFOBT) in detecting colorectal neoplasia among colonoscopy-referral patients. Anticancer Res. 2019;39(1):261–9.
517. Kafrouni MI, Kwon JH. Fecal Occult Blood Test. Early Diagnosis and Treatment of Cancer Series: Colorectal Cancer. Elsevier Inc.; 2010. 75–81 p.
518. Mohamed NI, El-Kashef DH, Suddek GM. Flavocoxid halts both intestinal and extraintestinal alterations in acetic acid-induced colitis in rats. Environmental Science and Pollution Research. 2022;29(4):5945–59.
519. Adakudugu EA, Ameyaw EO, Obese E, Biney RP, Henneh IT, Aidoo DB, et al. Protective effect of bergapten in acetic acid-induced colitis in rats. Heliyon [Internet]. 2020;6(8):e04710. Available from: https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04710
520. Soliman GA, Gabr GA, Al-Saikhan FI, Ansari MN, Khan TH, Ganaie MA, et al. Protective effects of two astragalus species on ulcerative colitis in rats. Tropical Journal of Pharmaceutical Research. 2016;15(10):2155–63.
521. Kolgazi M, Uslu U, Yuksel M, Velioglu-Ogunc A, Ercan F, Alican I. The role of cholinergic anti-inflammatory pathway in acetic acid-induced colonic inflammation in the rat. Chem Biol Interact. 2013;205(1):72–80.
522. Karakoyun B, Uslu U, Ercan F, Aydin MS, Yuksel M, Ogunc AV, et al. The effect of phosphodiesterase-5 inhibition by sildenafil citrate on inflammation and apoptosis in rat experimental colitis. Life Sci. 2011;89(11–12):402–7.
523. Pazar A, Kolgazi M, Memisoglu A, Bahadir E, Sirvanci S, Yaman A, et al. The neuroprotective and anti-apoptotic effects of melatonin on hemolytic hyperbilirubinemia-induced oxidative brain damage. J Pineal Res. 2016;60(1):74–83.
524. Kolgazi M, Cantali-Ozturk C, Deniz R, Ozdemir-Kumral ZN, Yuksel M, Sirvanci S, et al. Nesfatin-1 alleviates gastric damage via direct antioxidant mechanisms. Journal of Surgical Research. 2015;193(1):111–8.
525. de Mattos BRR, Garcia MPG, Nogueira JB, Paiatto LN, Albuquerque CG, Souza CL, et al. Inflammatory bowel disease: An overview of immune mechanisms and biological treatments. Vol. 2015, Mediators of Inflammation. Hindawi Publishing Corporation; 2015.
526. Owusu G, Obiri DD, Ainooson GK, Osafo N, Antwi AO, Duduyemi BM, et al. Acetic Acid-Induced Ulcerative Colitis in Sprague Dawley Rats Is Suppressed by Hydroethanolic Extract of Cordia vignei Leaves through Reduced Serum Levels of TNF- α and IL-6 . Int J Chronic Dis. 2020;2020:1–11.
527. Goudarzi R, Partoazar A, Mumtaz F, Yousefi-Manesh H, Abdollahi A, Dehpour A, et al. Arthrocen, an avocado-soy unsaponifiable agent, improves acetic acid-induced colitis in rat by inhibition of NF-kB signaling pathway. J Food Biochem. 2020;44(7):1–9.
528. Ahmed O, Farid A, Elamir A. Dual role of melatonin as an anti-colitis and anti-extra intestinal alterations against acetic acid-induced colitis model in rats. Sci Rep. 2022;12(1):1–12.

529. Li X, Cui L, Feng G, Yu S, Shao G, He N, et al. Collagen peptide promotes DSS-induced colitis by disturbing gut microbiota and regulation of macrophage polarization. Front Nutr. 2022;9(October):1–15.
530. Turkay C, Kasapoglu B. Noninvasive methods in evaluation of inflammatory bowel disease: Where do we stand now? An update. Vol. 65, Clinics. 2010. p. 221–31.
531. Bastaki SMA, Adeghate E, Amir N, Ojha S, Oz M. Menthol inhibits oxidative stress and inflammation in acetic acid-induced colitis in rat colonic mucosa. Am J Transl Res. 2018;10(12):4210–22.
532. Sheethal S, Ratheesh M, Jose SP, Asha S, Krishnakumar IM, Sandya S, et al. Anti-Ulcerative Effect of Curcumin-Galactomannoside Complex on Acetic Acid-Induced Experimental Model by Inhibiting Inflammation and Oxidative Stress. Inflammation. 2020;43(4):1411–22.
533. Ağaoğlu AB, Gişi K, İspiroğlu M, Bahar AY, İnanç Tolun F, Kantarçeken B. Intestinal anti-Inflammatory and anti-Oxidant Activity of The Aqueous Extract From Arum Dioscoridis in Acetic Acid Induced Colitis in Rats. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2022;0–3.
534. Firouzabadi N, Alimoradi N, Najafizadeh M, Najafizadeh P. Effect of escitalopram on an acetic acid-induced ulcerative colitis model. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2021;48(5):782–90.
535. Khoramian L, Sajjadi SE, Minaiyan M. Anti-inflammatory effect of Adiantum capillus-veneris hydroalcoholic and aqueous extracts on acetic acid-induced colitis in rats. Avicenna J Phytomed [Internet]. 2020;10(5):492–503.
536. Kumar VS, Rajmane AR, Adil M, Kandhare AD, Ghosh P, Bodhankar SL. Naringin ameliorates acetic acid induced colitis through modulation of endogenous oxido-nitrosative balance and DNA damage in rats. J Biomed Res. 2014;28(2):132–45.
537. Abiodun OO, Oshinloye AO. Carpolobia lutea GDon (Polygalaceae) Inhibits Inflammation and Oxidative Stress in an Acetic Acid Induced Model of Rat Colitis. Drug Res. 2017;67(1):20–4.
538. Azuma K, Osaki T, Itoh N, Arifuku I, Okamoto Y. Fish Scale Collagen Peptide Protects Colon Inflammation an Experimental Ulcerative Colitis Mouse Model.
539. Kawano M, Saika K, Takagi R, Matsui M, Matsushita S. Tannic acid acts as an agonist of the dopamine D2L receptor, regulates immune responses, and ameliorates experimentally induced colitis in mice. Brain Behav Immun Health. 2020 May 1;5.
540. Kitabatake M, Matsumura Y, Ouji-Sageshima N, Nishioka T, Hara A, Kayano S ichi, et al. Persimmon-derived tannin ameliorates the pathogenesis of ulcerative colitis in a murine model through inhibition of the inflammatory response and alteration of microbiota. Sci Rep. 2021 Dec 1;11(1).
541. Zhou H, Zhang HJ, Guan L, Zhang YN, Li Y, Sun MJ. Mechanism and therapeutic effects of Saccharomyces boulardii on experimental colitis in mice. Mol Med Rep. 2018 Dec 1;18(6):5652–62.
542. Gao H, Li Y, Sun J, Xu H, Wang M, Zuo X, et al. Saccharomyces boulardii Ameliorates Dextran Sulfate Sodium-Induced Ulcerative Colitis in Mice by Regulating NF- κ B and Nrf2 Signaling Pathways. Oxid Med Cell Longev. 2021;2021.
543. Soyturk M, Saygili SM, Baskin H, Sagol O, Yilmaz O, Saygili F, et al. Effectiveness of Saccharomyces boulardii in a rat model of colitis. World J Gastroenterol. 2012;18(44):6452–60.

544. Takiishi T, Fenero CIM, Câmara NOS. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. Vol. 5, Tissue Barriers. Taylor and Francis Inc.; 2017.

# 8 EKLER

## EK 1 Etik Kurul Onayı

# 9 ÖZGEÇMİŞ