
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Gazi
1926

MALVA NICAEENSIS ALL. BİTKİSİNİN ENFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARI ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN *IN VIVO* VE *IN VITRO* DENEYSEL MODELLERLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Esra Gizem TÜRKCANOĞLU

UZMANLIK TEZİ

GAZİ ÜNİVERSİTESİ ECZACILIK FAKÜLTESİ
FİTOFARMASİ UZMANLIK PROGRAMI

OCAK 2024

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez aşamasında;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim

Arş. Gör. Esra Gizem TÜRKCANOĞLU

…/…/2024

MALVA NICAEENSIS ALL. BİTKİSİNİN ENFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARI ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN IN VIVO VE IN VITRO DENEYSEL MODELLERLE DEĞERLENDİRİLMESİ

(Uzmanlık Tezi)

Esra Gizem TÜRKCANOĞLU

GAZİ ÜNİVERSİTESİ

ECZACILIK FAKÜLTESİ

Ocak 2024

ÖZET

Malva nicaeensis All. bitkisinin toprak üstü kısımları Türk geleneksel tıbbında bağırsak enfeksiyonları ve hemoroidin önlenmesi ve tedavisi için kullanılmaktadır. Bu çalışmada *M. nicaeensis* ekstrelerinin asetik asit ile indüklenmiş kolitli sıçanlar üzerindeki farmakolojik aktivitesini değerlendirmek amaçlanmıştır. Bitki materyali sırasıyla *n*-hekzan, etanol ve su ile ekstre edilmiştir. Tüm bu ekstreler asetik asitle indüklenen sıçan kolit modelinde etkinlik açısından test edilmiştir. Su ve polisakkarit ekstreleri sitokin seviyelerini ve antioksidan parametreleri düzenlemiştir. Özellikle sulu esktre bu sıçan modelinde kaspaz-3 ve miyeloperoksidaz seviyelerini düzenlemiştir. Polisakkarit bakımından zengin fraksiyon sulu ekstreden ayrılmıştır. Polisakkaritten zengin fraksiyon ve sulu ekstre sitokin seviyelerini ve antioksidan parametreleri düzenlemiştir. Fitokimyasal çalışmalar, en yüksek fenolik içeriğe sulu ekstrenin sahip olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, polisakkarit fraksiyonunun sırasıyla %78,4, %1,5, %0,9 ve %14,7 oranlarında toplam şeker, üronik asit, sülfatlı grup ve toplam protein içerdiği ve özellikle galaktoz (%36,4) olmak üzere monosakkarit tipi bileşikler bakımından zengin olduğu bulunmuştur. *M. nicaeensis*'in gelecekte irritabl bağırsak hastalıklarının tedavisinde bir ilaç öncüsü veya geleneksel tedavilere yardımcı olan tamamlayıcı bir terapötik ajan olabileceği keşfedilmiştir.

Bilim Kodu	:	1017
Anahtar Kelimeler	:	Etnobotanik, Malvaceae, *Malva nicaeensis*, Miyeloperksidaz, Ülseratif kolit
Sayfa Adedi	:	98
Danışman	:	Prof. Dr. Esra AKKOL

EVALUATION OF THE EFFECT OF *MALVA NICAEENSIS* ALL. HERB ON INFLAMMATORY BOWEL DISEASES WITH IN VIVO AND IN VITRO EXPERIMENTAL MODELS

(Specialty Thesis in Phytopharmacy)

Esra Gizem TÜRKCANOĞLU

GAZİ UNIVERSITY

FACULTY OF PHARMACY

January 2024

ABSTRACT

The above-ground parts of *Malva nicaeensis* All. are used in Turkish traditional medicine for the prevention and treatment of intestinal infections and hemorrhoids. The aim of this study was to evaluate the pharmacological activity of *M. nicaeensis* extracts on rats with acetic acid-induced colitis. The plant material was extracted with *n*-hexane, ethanol, and water, respectively. All these extracts were tested for efficacy in an acetic acid-induced rat colitis model. Water and polysaccharide extracts regulated cytokine levels and antioxidant parameters. Especially the aqueous extract regulated caspase-3 and myeloperoxidase levels in this rat model. The polysaccharide-rich fraction was separated from the aqueous extract. The polysaccharide-rich fraction and aqueous extract regulate cytokine levels and antioxidant parameters. Phytochemical studies revealed that the aqueous extract had the highest phenolic content. Furthermore, the polysaccharide fraction was found to contain 78.4%, 1.5%, 0.9%, and 14.7% total sugars, uronic acid, sulfated group, and total protein, respectively, and was rich in monosaccharide-type compounds, especially galactose (36.4%). It has been discovered that *M. nicaeensis* could be a drug precursor in the treatment of irritable bowel diseases in the future or a complementary therapeutic agent that aids conventional treatments.

Science Code : 1017
Key Words : Ethnobotanic, Malvaceae, Malva nicaeensis, Myeloperoxidase, Ulcerative colitis
Page Number : 98
Supervisor : Prof. Dr. Esra AKKOL

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince tecrübelerini, bilgilerini ve emeğini hiçbir zaman esirgemeyen, aldığım kararlarda beni her zaman destekleyen, Farmakognozi Anabilim Dalı Başkanı saygıdeğer danışman hocam Sayın Prof. Dr. Esra AKKOL'a sonsuz teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca her konuda rahatlıkla fikrini alabildiğim ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, Sayın Prof. Dr. Didem DELİORMAN, Prof. Dr. İlkay ERDOĞAN ORHAN ORHAN ve Prof. Dr. İlhan GÜRBÜZ'e teşekkürü borç bilirim. Çalışmalarım süresince desteklerini esirgemeyen Farmakognozi Anabilim Dalı Öğretim Elemanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Sevgili arkadaşım Methiye MANCAK'a manevi desteğinden dolayı ayrıca teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan ve benim için her türlü fedakârlığa katlanan sevgili anne-babam ve kardeşim Aslı Gözde YUMRUK'a, teşekkürlerimi sunarım.

Hayatıma girdiği günden beri varlığıyla bana huzur ve güven veren değerli eşim Uzm. Dr. Mehmet Hamza TÜRKCANOĞLU'na en içten sevgilerimi ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET iv
ABSTRACT v
TEŞEKKÜR vi
İÇİNDEKİLER vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ x
ŞEKİLLERİN LİSTESİ xi
RESİMLERİN LİSTESİ xii
HARİTALARIN LİSTESİ xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR xiv
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Ülseratif Kolit Nedir? 3
2.2. Ülseratif Kolitin Epidemiyolojisi 3
2.3. Ülseratif Kolitte Kalın Bağırsak Fizyolojisi 3
2.4. Ülseratif Kolitin Patofizyolojisi 5
2.5. Ülseratif Kolitin Etiyolojisi 8
2.5.1. Aile öyküsü 8
2.5.2. Genetik mutasyonlar 8
2.5.3. Çevresel faktörler 9
2.5.4. Mikrobiyom 12
2.6. Ülseratif Kolitin Patogenezi 13
2.6.1. Epitelyal disfonksiyon 13
2.6.2. İmmün yanıt 15
2.6.3. Serbest radikaller 17

Sayfa

2.6.4. Lipid peroksidasyonu ve lipid radikalleri 20
2.6.5. Sitokin ve RTİ'nin sinyal yolları üzerine etkisi 20
2.6.6. Gastrointestinal sistemde antioksidan savunma 21
2.7. Ülseratif Kolitin Tanısı 22
2.8. Ülseratif Kolitin Kliniği 23
2.9. Ülseratif Kolitte Tedavi Yöntemleri 24
2.9.1. Hafif / orta derecede aktif ülseratif kolitte tedavi 24
2.9.2. Şiddetli aktif ülseratif kolitte tedavi 25
2.9.3. Remisyonun sürdürülmesi 27
2.9.4. Cerrahi tedavi 28
2.10. Ülseratif Kolitte Kullanılan Polifenoller ve Bitkisel Tedaviler 28
2.11. Ülseratif Kolitte Deney Modelleri 30
2.11. Botanik Bilgiler 31
2.11.1. Malvaceae familyası 31
2.11.2. *Malva* cinsi 33
2.12. *Malva* Türlerinin Halk Arasında ve Geleneksel Tedavi Sistemlerinde Kullanımı 35
2.13. *Malva* Türleri Üzerinde Yapılan Biyolojik Aktivite Çalışmaları 38
2.13.1. Antimikrobiyal aktivite 38
2.13.2. Antidiyabetik aktivite 39
2.13.3. Antikanser aktivite 40
2.13.4. Anti-enflamatuvar aktivite 41
2.13.5. Yara iyileştirici aktivite 42
2.13.6. Antihipertansif etki 42
2.14. *Malva* Türleri Üzerinde Yapılan Klinik Çalışmalar 43
2.15. *Malva* Türleri Üzerinde Yapılan Fitokimyasal Çalışmalar 44
2.15.1. Amino asitler 45

Sayfa

2.15.2. Flavonoitler 45
2.15.3. Terpenoitler 45
2.15.4. Fenol türevleri 46
2.15.5. Kumarinler 46
2.16. *Malva* Türleri Üzerinde Yapılan Yan etki / Toksisite Çalışmaları 46
3. GEREÇ VE YÖNTEM 47
3.1. Gereç 47
3.1.1. Bitki materyali 47
3.1.2. Kullanılan cihazlar 47
3.1.3. Kullanılan kimyasal maddeler ve sarf malzemeler 47
3.2. Yöntem 48
3.2.1. Kimyasal çalışmalar 48
3.2.2. Biyolojik aktivite çalışmaları 51
3.2.3. İstatistiksel analiz 53
4. BULGULAR 55
4.1. Serum ve kolonik dokuda TNF-α ve IL-6 seviyeleri 55
4.2. Serum ve kolon dokusu NO ve MDA seviyeleri 55
4.3. Doku Kaspaz-3 ve MPO seviyeleri 56
4.4. Histopatolojik inceleme 56
4.5. Fitokimyasal analiz 57
5. TARTIŞMA 59
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 65
KAYNAKLAR 67
EKLER 95
ÖZGEÇMİŞ ..... **Hata ! Yer işareti tanımlanmamış.**

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge **Sayfa**

Çizelge 2.1. Serbest radikaller 19

Çizelge 2.2. Ülseratif kolit tanısı 22

Çizelge 2.3. Kaynak verilere göre *Malva nicaeensis* bitkisinin Türkiye'deki yayılışı ... 35

Çizelge 2.4. *M. nicaeensis*'in sistematikteki yeri 35

Çizelge 2.5. *M. sylvestris*'in geleneksel kullanımı 37

Çizelge 3.1. Fitokimyasal analizlerde kullanılan cihazlar ve marka bilgileri 47

Çizelge 3.2. Deneylerde kullanılan madde ve solvanlar ile marka bilgileri 47

Çizelge 4.1. Tedavi edilen gruplarda serum ve kolonik doku TNF-α ve IL-6 seviyeleri. 55

Çizelge 4.2. Tedavi edilen gruplarda serum ve kolon dokusu NO ve MDA seviyeleri . 55

Çizelge 4.3. Test örneklerinin doku homojenatında Kaspaz-3 ve MPO üzerindeki etkileri 56

Çizelge 4.4. *M. nicaeensis*'in polisakkarit fraksiyonunun kimyasal bileşimi 58

Çizelge 4.5. *M. nicaeensis*'ten elde edilen polisakkarit fraksiyonunun monosakkarit bileşimi (%) 58

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil **Sayfa**

Şekil 2.1. Ülseratif kolitin patofizyolojisi..... 7

Şekil 2.2. Sitokin ve ROS'un intestinal epitel hücresinde sinyal yolları üzerindeki etkisi..... 21

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim **Sayfa**

Resim 4.1. Tedavi edilen grupların histopatolojik görünümleri [A: Kontrol grubu; B: Sulu ekstre; C: *n*-Hekzan ekstresi; D: Etanol ekstresi; E: Polisakkarit fraksiyonu; F: Sülfasalazin] 57

HARİTALARIN LİSTESİ

Harita **Sayfa**

Harita 2.1. TÜBİVES'e göre *M. nicaeensis* bitkisinin Türkiye'deki yayılışı..... 34

Harita 2.2. TÜBİVES'e göre *M. nicaeensis* bitkisinin Türkiye'deki yayılışı-2 34

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklamalar
α	Alfa
β	Beta
κ	Kappa
mm	Millimetre
dk	Dakika
g	Gram
L	Litre
mg	Miligram
mL	Mililitre
s	Saniye
°C	Santigrat derece
°	Derece

Kısaltmalar	Açıklamalar
AA	Asetik Asit
AGE	İleri Glikasyon Son Ürünü
AP-1	Aktivatör Protein 1
BBK	Baş ve Boyun Kanseri
CAT	Katalaz
ED_{50}	Olası maksimum yanıtın % 50'ini oluşturan doz
Fcgbp	Fc-γ Bağlayıcı Protein
FRAP	Demir (III) İyonu İndirgeyici Antioksidan Gücü
FT-IR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
GC-MS	Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometrisi
GPx	Glutatyon Peroksidaz
ICAM	İnterselüler Adezyon Molekülü
IL	İnterlökin

Kısaltmalar	Açıklamalar
İBH	İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
LC-MS	Sıvı Kromatografisi-Kütle Spektrometrisi
LOX	Lipoksijenaz
MadCAM-1	Mukozal Vasküler Addressin Hücre Adezyon Molekülü-1
MAPK	Mitojenle Aktif Edilen Protein Kinaz
MDA	Malondialdehit
MPO	Miyeloperoksidaz
NET	Nötrofil Ekstraselüler Tuzağı
NF-κB	Nükleer Faktör-kappa B
NKT	Doğal Öldürücü T Hücresi
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
NO	Nitrik Oksit
NOX	Nitrik Oksit
NSAİİ	Non-Steroidal Anti-enflamatuvar İlaç
PPARγ	Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör Gama
RELMβ	Resistin Benzeri Molekül β
RNS	Reaktif Azot Türleri
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
RSS	Reaktif Kükürt Türleri
RTİ	Reaktif Türler İnteraktomu
SOD	Süperoksit Dismutaz
TLR	Toll Benzeri Reseptör
TNBS	Trinitrobenzen Sülfonik Asit
TNF- α	Tümör Nekroz Faktörü-Alfa
ÜK	Ülseratif Kolit
VIP	Vazoaktif İnstestinal Peptit
YPSK	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi

1. GİRİŞ

Enflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), gastrointestinal sistemin farklı bölgelerinde tutulum gösteren ve hastaları farklı şekilde etkileyen ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığını içerir. ÜK çoğunlukla kolon mukozasını etkiler ve akut, enfeksiyöz olmayan enflamasyon ile karakterizedir (Akkol ve diğerleri, 2020; Ordas, Eckmann, Talamini, Baumgart ve Sandborn, 2012).ÜK gelişiminde hem genetik hem de çevresel faktörler önemli olmakla birlikte, bu hastalık genellikle 15-30 yaşları arasında görülür. ÜK, kanlı ishal ve tenesmus gibi bazı semptomlara yol açar(Silvio Danese ve Fiocchi, 2011). ÜK tedavisinde kullanılan mevcut ilaçların yan etkileri ve yetersiz tedavi sonuçları nedeniyle araştırmacılar daha az yan etkiye sahip ancak tedavi gücü daha yüksek ürünleri araştırmaya yönlenmiştir (Hamedi, Rezaei, Azarpira, Jafarpour ve Ahmadi, 2016). Son yıllarda, çok sayıda bitki ve bitki bileşeni, ÜK tedavisi için potansiyel ilaç öncüleri olarak kabul edilmektedir (Akkol, Karpuz, Sobarzo-Sánchez ve Khan, 2020).

Malvaceae familyasının önemli bir cinsini oluşturan *Malva* L. türleri, dünya genelinde ve özellikle Akdeniz bölgesinde geniş yayılış göstermektedir (Ray, 1998; Sharifi-Rad ve diğerleri, 2020). *Malva* türleri halk arasında çeşitli ülkelerde mukolitik, antiseptik (Heydarirad, Rezaeizadeh, Choopani, Mosavat ve Ameri, 2017), diüretik, sedatif, spazmolitik ve laksatif etkileri gibi terapötik özellikleri nedeniyle kullanılmaktadır (Sharifi-Rad ve diğerleri, 2020). Halk arasında enflamatuvar bağırsak hastalıklarının tedavisi amacıyla kullanılan çeşitli bitkiler üzerinde yapılan bilimsel çalışmalarda özellikle *Malva* türlerinin ÜK tedavisi için alternatif kaynaklar olabileceği literatürlerde kayıtlıdır (Akkol, Karpuz, ve diğerleri, 2020; Hamedi ve diğerleri, 2016). Geleneksel Lübnan tıbbında, *Malva nicaeensis* All. bitkisinin bütün parçaları öksürük kesici, yara iyileştirici (Azaizeh, Saad, Khalil ve Said, 2006), böbrek enfeksiyonlarını giderici ve böbrek taşlarını düşürücü olarak (Baydoun, Chalak, Dalleh ve Arnold, 2015); Türkiye'de toprak üstü kısımları balgam söktürücü olarak kullanılmaktadır (Uzun ve diğerleri, 2004).

Malva türleri üzerinde yapılan fitokimyasal analizlerde bu cinse ait bitkilerin monoterpen, diterpen, kumarin, flavonoit, naftakinon pek çok polifenol açısından zengin olduğu tespit edilmiştir (Conner ve Beuchat, 2006; Cutillo, D'Abrosca, DellaGreca, Fiorentino ve Zarrelli, 2006; Flack, 1983; Sharifi-Rad ve diğerleri, 2020).

Bu çalışmada ülkemizde halk arasında enflamatuvar bağırsak hastalıklarına karşı kullanılan *M. nicaeensis* bitkisinin sıçanlarda asetik asitle oluşturulan deneysel kolit modelinde etkinliğinin *in vivo* ve *in vitro* yntemlerle araştırılması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ülseratif Kolit Nedir?

Ülseratif kolit (ÜK), 1859 yılında Samuel Wilks tarafından tanımlanan, rektumdan başlayan ve proksimale doğru uzanan yaygın mukozal enflamasyon ile karakterize, genetik açıdan idiyopatik, nükseden bir enflamatuvar bağırsak hastalığıdır. (Kaur ve Goggolidou, 2020; Kobayashi ve diğerleri, 2020).

Ülseratif kolitte proktit olarak adlandırılan rektum tutulumu yaygın olarak görülür. Bu durum, sigmoid kolonu (proktosigmoidit), inen kolonu (sol taraflı kolit) veya tüm kolonu (pankolit) içerecek şekilde proksimale doğru uzanabilir. ÜK'de enflamasyon karakteristik olarak mukozal yüzeye sınırlıdır ve en sık görülen semptom kanlı ishaldir (Ordas ve diğerleri, 2012).

2.2. Ülseratif Kolitin Epidemiyolojisi

Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa, ÜK insidansı ve prevalansı açısından en yüksek oranlara sahiptir; insidansı, 100.000 kişi başına 9 ila 20 vaka arasında değişirken, prevalansı 100.000 kişi başına 156 ila 291 vaka arasındadır. Oranlar güney yarımkürede ve doğu ülkelerinde en düşüktür. Sanayileşmiş yaşam tarzını benimseyen ülkelerde görülme sıklığının artması, çevresel faktörlerin hastalık başlangıcını tetiklemede çok önemli olabileceğini düşündürmektedir. Her yaşta görülebildiği gibi kentsel yaşam süresinin artması, sosyoekonomik durumun iyi olması, kapalı ortamlarda çalışma ve hareketsiz bir yaşamın sonucu olarak en sık 15-30 ve ikinci sıklıkta 50-70 yaş aralığında görülmektedir. Erkeklerde ve kadınlarda görülme sıklığı aynıdır (Bernstein, Rawsthorne, Cheang ve Blanchard, 2006; Loftus ve Sandborn, 2002).

2.3. Ülseratif Kolitte Kalın Bağırsak Fizyolojisi

ÜK, kolon ile rektum mukoza ve submukozasının iltihaplanması ile karakterize, ülserlerin gelişmesine neden olan, etiyolojisi bilinmeyen bir hastalıktır. ÜK'nin moleküler temelini incelemek için kalın bağırsağı oluşturan hücresel yapılar hakkında kapsamlı bilgiye sahip olmak gerekir.

Kolon mukozası, ince fırçamsı kenarlı tek katmanlı kolumnar epitel ile kaplıdır. Bağırsak mukozası homeostazisin sürdürülmesi için gereklidir ve fiziksel ya da biyokimyasal bir bariyer olarak ve immün savunma ve bakterilerle bağışıklık hücreleri arasındaki çapraz bağlantı için bir koordinasyon merkezi olarak işlev görür. 'Lieberkühn kriptaları' olarak bilinen girintiler içerir. Bağırsak epitelinin hızlı yenilenmesinden sorumlu olan bağırsak kök hücreleri, bu kriptlerin tabanında bulunur ve geçiş bölgesi boyunca ilerledikten sonra kriptlerin apeksinde bağırsak epitel hücrelerine farklılaşan transient proliferatif hücrelere dönüşür (Allaire ve diğerleri, 2018).

Bağırsak epitel kök hücreleri; enterositler, Paneth hücreleri, goblet hücreleri ve nöroendokrin hücreler dahil olmak üzere birçok hücre tipine ayrılabilir (Kong, Zhang ve Zhang, 2018). Bağırsakta bulunan hücrelerin çoğu, esas olarak salgı hücreleri olan kript hücre tipleri hariç, absorptif hücrelerdir (Kiela ve Ghishan, 2016). Kolonositler kalın bağırsakta en çok bulunan hücre tipidir ve yağda çözünen moleküllerin pasif difüzyonu yoluyla elektrolit emiliminde rol oynarlar (Blachier, de Sá Resende, da Silva Fogaça Leite, Vasques da Costa ve Lancha Junior, 2018).

Goblet ve enteroendokrin hücreleri, salgı hücreleridir. Goblet hücreleri, bağırsağın folikül içermeyen epitelinde bulunan özel epitel hücreleridir ve tüm bağırsak epitel hücrelerinin yaklaşık %10'unu oluştururlar. Bağırsak içeriğinin hareketini ve etkili difüzyonunu teşvik etmek için lümeni kayganlaştıran, büyük ağ benzeri polimerler oluşturan müsin glikoproteinleri bakımından zenginleştirilmiş viskoz bir sıvı olan müsini sentezleyip serbest bırakarak doğal bağışıklıkta önemli bir rol oynarlar. Bu hücreler aynı zamanda fiziksel bir bariyer görevi üstlenerek bağırsak duvarını sindirim enzimlerinden ve bakteriyel adezyondan korur (Kim ve Ho, 2010). Ayrıca doğal bağışıklığa katkıda bulunan biyolojik aktif maddeler üretir ve salgılar. Örneğin trefoil peptitleri; epitelyal onarımı destekleme, resistin benzeri molekül β (RELMβ); intestinal nematod kemotaksisini önleme ve Fc-γ bağlayıcı protein (Fcgbp), mukoza tabakasını stabilize etme işlevi görür. Goblet hücreleri hem ince hem de kalın bağırsakta yer almakla birlikte kalın bağırsakta daha fazla bulunurlar (Knoop, McDonald, McCrate, McDole ve Newberry, 2015).

Hormon üreten ve salgılayan enteroendokrin hücreler, kalın bağırsak epitelinin %1'ini oluşturur (Noah, Donahue ve Shroyer, 2011). Bu moleküllerden biri, gastrin salınımını ve asit salgısını engelleyen, ince ve kalın bağırsaklardan su ve elektrolit sekresyonunu uyaran

bir peptit hormonu olan vazoaktif instestinal peptit (VIP)'tir. VIP'in, kolonik mukozal bütünlüğün ve epitelyal bariyer homeostazisin düzenlenmesinde önemli bir rol oynaması nedeniyle doku konsantrasyonundaki değişiklikler kolit duyarlılığının artmasına neden olur (Wu ve diğerleri, 2015).

Özelleşmiş bağırsak epitel hücrelerinin doğru işleyişi, bağırsak homeostazisinin sürdürülmesi için esastır ve bu hücrelerin işlevsel bozukluğu, ÜK dahil çeşitli hastalıkların patogenezinde merkezi bir rol oynar (Coskun, 2014).

ÜK'de tanımlanan yaygın bir histolojik model, kriptaların kısalması ve dallanmasının azalmasıyla karakterize edilen bağırsak epitelinin yapısal bozulmasıdır (DeRoche, Xiao ve Liu, 2014). Kronik ÜK'deki bu mikroskobik değişiklikler, hastalıklı kolondan alınan her biyopsi parçasında tespit edilebilir (Feakins, 2013).

Kalın bağırsağın lamina propriası, makrofajlar, dendritik hücreler, plazma hücreleri ve lamina propria lenfositleri dahil olmak üzere bağışıklık hücrelerini de içerir (Drakes, Czinn ve Blanchard, 2004). Bu bağışıklık hücreleri, ÜK hastalarının genetik yatkınlığıyla birlikte ÜK progresyonunda çok önemli bir rol oynar (Kaur ve Goggolidou, 2020).

2.4. Ülseratif Kolitin Patofizyolojisi

ÜK'nin patofizyolojisi çok yönlüdür ve tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak mevcut veriler hastalığın patofizyolojisine katkıda bulunan farklı faktör ve yapılardan oluşan güncel bir çalışma modelinin oluşturulmasına olanak sağlamıştırır.

ÜK, epitel hücresi veya yapısal intestinal epitel disfonksiyonundan kaynaklanan bir bağırsak bariyer hastalığıdır. Alternatif olarak bariyer, güçlü enflamatuvar medyatörler ve lamina propriadaki hücreler tarafından bozulabilir ve bu da ardışık olarak bariyerin bozulmasına neden olur; bu enflamatuvar kaskad daha sonra hastalığın kronikleşmesine yol açar (Kobayashi ve diğerleri, 2020).

Gastrointestinal sistem mukozası gıdalar, çevre ve mikrobiyomdan kaynaklı milyonlarca antijene maruz kalır (Sands ve Kaplan, 2007). Epitel olarak bilinen mukozanın en dış tabakası kalın bir müsin tabakasıyla kaplıdır. Bu tabaka sadece antijenler ve bağırsak bağışıklık hücreleri arasında fiziksel bir ayrım sağlamakla kalmayıp aynı zamanda

antimikrobiyal özelliklere de sahip olduğundan bağırsak bağışıklık sistemi için ilk savunma hattını sağlar.

ÜK'de müsin sentezi ve salgılanması bozulur (Van Klinken, Van Der Wal, Einerhand, Büller ve Dekker, 1999). Epiteldeki bu hasar, mukozanın luminal patojenlere karşı geçirgenliğinin artmasına yol açarak antijenlerin alımının ve bağırsak bağışıklık sisteminin potansiyel uyarımının artmasına neden olur (Heller, Florian, Bojarski, Richter, Christ, Hillenbrand ve diğerleri, 2005; Ordas ve diğerleri, 2012).

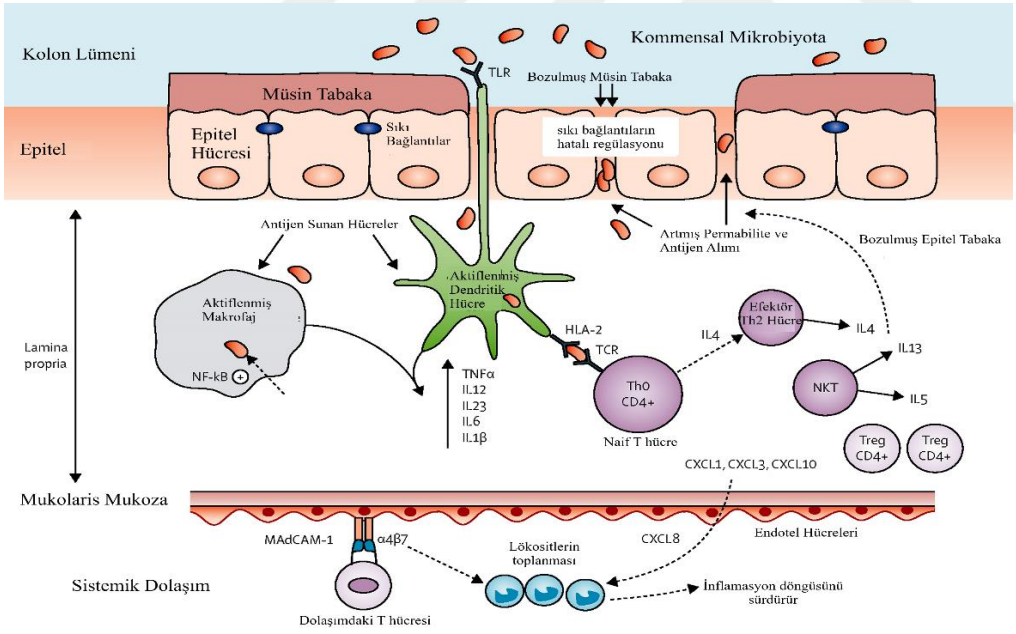
ÜK, yalnızca kolonun mukozal ve submukozal tabakalarıyla sınırlı olma eğiliminde olduğu için kolonik epitel hücreleri (kolonositler) hastalığın patogenezinde büyük ölçüde rol oynar. ÜK'deki kolonositlerin, enflamasyonu azaltan bir nükleer reseptör olan peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gama'nın (PPARγ) bozulmuş ekspresyonuna sahip olduğuna inanılmaktadır (Dubuquoy ve diğerleri, 2003; Jiang ve Struhl, 1998).

Doğal bağışıklık yanıtının antijenler tarafından aktivasyonu, aynı zamanda antijen üreten hücreler ve T hücreleri aracılığıyla edinilmiş bağışıklık sisteminin aktivasyonunu da içeren enflamatuvar kaskadı uyarır (Ordas ve diğerleri, 2012; Sands ve Kaplan, 2007). ÜK'de matür dendritik hücrelerin aktivasyonunda ve duyarlılığında da artış vardır, bu da bu hücrelerin enflamasyonun oluşmasında önemli bir rol oynadığını düşündürür (A. L. Hart ve diğerleri, 2005). Bu dendritik hücreler, enflamatuvar basamakları tetikleyen transkripsiyon faktörü, nükleer faktör-kappa B (NF-κB) gibi çoklu transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunu sinyallemek için patojenlerin model tanımasını kullanan çok sayıda Toll benzeri reseptörü (TLR) eksprese eder (Zhang ve diğerleri, 1999).

Bu enflamatuvar kaskadlar, tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α), interlökin (IL)-6, 12 ve 23 olmak üzere proenflamatuvar sitokinlerin üretimiyle sonuçlanır (Ordas ve diğerleri, 2012; Sands ve Kaplan, 2007). Bu proenflamatuvar sitokinlerin önemli işlevlerinden biri, lenfosit aktivasyonunu ve proliferasyonunu daha da güçlendiren Janus kinazlar (JAK) gibi hücre içi proteinler yoluyla mesajların iletilmesidir (Danese, Grisham, Hodge ve Telliez, 2016; Silvio Danese, D'Amico, Bonovas ve Peyrin-Biroulet, 2018). Proenflamatuvar sitokinler ve hücre içi proteinler, TNF-α ve IL-12/23 reseptörlerine yönelik monoklonal antikorlar dahil olmak üzere, orta ila şiddetli ÜK için mevcut tedavilerin çoğunun hedefidir.

ÜK ayrıca, regülatuar T hücreleri ile özellikle efektör T-helper 2 (Th2) hücreleri arasındaki dengesizlik ve adaptif bağışıklık sisteminin düzensizliği ile de karakterize edilir. Th2 cevabı, kolondaki doğal öldürücü T (NKT) hücrelerini aktive ederek epitel hücrelerinin apoptozunu indükleyen ve sıkı bağlantıları kesintiye uğratan IL-13 de dahil olmak üzere bir dizi sitokin salgılar (Heller, Fromm, Gitter, Mankertz ve Schulzke, 2008; Heller ve diğerleri, 2005).

Dolaşımdaki lökositler de enflamasyonlu mukozaya toplanarak enflamatuvar yanıtı daha da güçlendirir. Bu etki, büyük oranda kan damarlarının vasküler endoteli üzerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu uyaran, böylece lökosit adezyonunu ve dokuya ekstravazasyonunu teşvik eden sitokinler aracılığıyla sağlanır (Briskin ve diğerleri, 1997). Bu fenomenin önemli bir örneği α4β ile mukozal addressin hücresel adezyon molekülü-1 (MadCAM-1) arasındaki etkileşimdir (Şekil 2.1). MadCAM-1, bağırsağa lenfosit akışı için kritik rol oynar ve ÜK için önemli bir tedavi ajanı olan Vedolizumabın hedefidir (Briskin ve diğerleri, 1997; Rosario ve diğerleri, 2017).



Şekil 2.1. Ülseratif kolitin patofizyolojisi (Ordas ve diğerleri, 2012)

Bariyer fonksiyonunun sürdürülmesi, muhtemelen farklı stratejiler kullanılarak elde edilebilecek birincil terapötik amaçtır. Bu nedenle, terapötik stratejiler ya epitel hücre katmanını ya da lamina propriadaki enflamatuvar hücreleri hedefler ve bağırsak bariyer fonksiyonu her iki yolla da restore ederek klinik remisyonu sağlar (Kobayashi ve diğerleri, 2020).

2.5. Ülseratif Kolitin Etiyolojisi

Çevre, bağışıklık sistemi, bağırsak mikrobiyomu ve genetik yatkınlık arasındaki etkileşim ÜK'nin etiyolojisini oluşturur. Çevresel faktörler, sigara, apendektomi, oral kontraseptifler, diyet, emzirme, yüksek hijyen ve yüksek sosyo-ekonomik düzey, non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), antibiyotikler, mevsimsel değişiklikler, stres ve bağırsak geçirgenliği hazırlayıcı nedenler arasındadır.

2.5.1. Aile öyküsü

ÜK'li hastaların sadece %8 ila %14'ünde ailede İBH öyküsü olmasına rağmen, ÜK tanısı alan kişilerin birinci derece akrabalarında ÜK gelişme riski 4 kat daha fazladır ve monozigotik ikizlerde konkordans oranları %6 ila %13 arasındadır (Orholm, Binder, Sorensen, Rasmussen ve Kyvik, 2000; Tysk, Lindberg, Jarnerot ve Floderus-Myrhed, 1988; Ungaro, Mehandru, Allen, Peyrin-Biroulet ve Colombel, 2017). Aşkenazi Yahudi nüfusunda ÜK gelişme riski de diğer etnik gruplarla karşılaştırıldığında 3-5 kat daha yüksektir. Bu oranlar hastalığın genetik bileşenini desteklemektedir; ancak, ÜK tanısı alan hastaların çoğunun ailesinde İBH öyküsü olmayacağından, çevresel faktörleri genetik faktörlerden ayırmak hala bir zorluk olmaya devam etmektedir (Ananthakrishnan, 2015; Ungaro ve diğerleri, 2017).

2.5.2. Genetik mutasyonlar

İBH'de genetiğe ilişkin bilgilerin çoğu, hastalığın poligenik bir şekilde kalıtsal olduğu fikrine dayanan genom çapında ilişkilendirme yani hastalığın genetik temelde çok sayıda ortak genetik polimorfizmden kaynaklandığına inanılan çalışmalarından elde edilmiştir. Bu çalışmalarda, IBD ile ilişkili 200'den fazla lokus tespit edilmiştir. Bu lokuslar arasında 41'i Crohn hastalığına (CH), 30'u ÜK'ye özgüdür ve 137'si her iki hastalık arasında paylaşılmaktadır (Jostins ve diğerleri, 2012; Liu ve diğerleri, 2015; McGovern, Kugathasan ve Cho, 2015). Bununla birlikte, İBH ile ilişkili lokusların %50'ye yakını, sedef hastalığı ve ankilozan spondilit gibi diğer bağışıklık aracılı hastalıklarla da ilişkilendirilmiştir (Hindorff ve diğerleri, 2009; Jostins ve diğerleri, 2012).

Tanımlanan varsayılan genlerin çoğu, bağırsak mukozal bariyer fonksiyonu, otofaji, epitelyal restitüsyon, mikrobiyal savunma ve adaptif bağışıklığın düzenlenmesi dahil olmak üzere bağırsak bağışıklığının farklı yönlerinde rol oynar (Bouma ve Strober, 2003; Khor, Gardet ve Xavier, 2011). Daha da önemlisi, pek çok kişi İBH ile ilişkili risk alellerini taşısa da çoğu kişi hiçbir zaman hastalığa yakalanmaz; bu durum, genetik faktörlerin İBH gelişiminde yalnızca kısmi bir rol oynadığını gösterir.

Bununla birlikte, hastalığın gelişiminde, patogenezinde ve doğal seyrinde rol oynayabilecek genlerin ve genetik lokusların tanımlanması, hastalıkta rol oynayan immün aracılı yolakların daha iyi anlaşılmasına olanak sağlamaktadır (Du ve Ha, 2020).

2.5.3. Çevresel faktörler

Diyet

ÜK tedavisine yardımcı olacak özel bir diyet olmamasına rağmen, daha yüksek tüketim ile ÜK tanısı konma riskindeki potansiyel artış arasında bir ilişki olduğunu öne süren çeşitli çalışmalar vardır (Chapman-Kiddell, Davies, Gillen ve Radford-Smith, 2010; Du ve Ha, 2020; Persson, Ahlbom ve Hellers, 1992).

Lifler ince bağırsaktan sindirilmeden geçmesine rağmen çoğu, kolonda bakteriyel enzimler tarafından fermente edilir ve kolon mukozası tarafından enerji ve karbon kaynağı olarak kullanılabilen kısa zincirli yağ asitleri oluşumuna yol açar. Spesifik liflerin bakteri tutunmasını ve translokasyonunu azalttığı ve diyet lifinin azalmasının, koruyucu kolonik mukozanın bakteriyel tüketiminin artmasına yol açarak enflamatuvar değişiklik riskini arttırdığı düşünülmektedir (Desai ve diğerleri, 2016; Gill, van Zelm, Muir ve Gibson, 2018; Roberts ve diğerleri, 2010). Daha yüksek lif alımının CH riskini azalttığını öne süren çalışmalar olmasına rağmen, ÜK'de tutarlı benzer sonuçlar bulunamamıştır (Ananthakrishnan ve diğerleri, 2013; Andersen ve diğerleri, 2018; Brotherton, Martin, Long, Kappelman ve Sandler, 2016; D'Souza ve diğerleri, 2008; Thornton, Emmett ve Heaton, 1979).

Diyetle alınan kırmızı etin farelerde dekstran sodyum sülfatın neden olduğu koliti alevlendirdiğini gösteren çalışmalar olmasına karşın klinik çalışmalarda destekleyici veriler

daha zayıftır (Leu, Young, Hu, Winter ve Conlon, 2013). Sistematik bir incelemede, 7 çalışmadan 5'i (ancak yalnızca 2'si istatistiksel anlamlılık göstermektedir) kırmızı et tüketimi ile ÜK görülme sıklığı arasında pozitif bir ilişki bulunduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte yüksek oranda deniz ürünleri ve balık tüketiminin artmış ÜK riski ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (Hou, Abraham ve El-Serag, 2011). Yağ tüketimi, özellikle trans doymamış yağlar ve n-6 yağ asitleri, ÜK gelişimi ile pozitif ilişkili (Ananthakrishnan, Khalili ve diğerleri, 2014; A. R. Hart ve diğerleri, 2008) bulunurken; n-3 yağ asitleri bakımından yüksek diyetin, ÜK gelişme riskinin azalmasıyla ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Hart ve diğerleri, 2009).

Yapılan çalışmalarda, yapay tatlandırıcıların artan tüketiminin İBH vakalarının artışına neden olduğu belirlenmiştir (Qin, 2012). İki vaka kontrol çalışmasında, eklenen tatlandırıcılar ve şekerler ile ÜK gelişimi arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (Hansen ve diğerleri, 2011; Racine ve diğerleri, 2016).

Anne sütü sıklıkla bebeklere sağlanan ilk diyetlerden biridir. Çalışmalar, emzirmenin, epitel bariyerin bütünlüğünü koruyarak, enfeksiyonları önleyerek ve ayrıca doğrudan immünolojik faydalar sağlayarak, immün aracılı hastalıkların daha sonraki gelişimi üzerinde etkili olabileceğini göstermiştir (Parigi, Eldh, Larssen, Gabrielsson ve Villablanca, 2015; Racine ve diğerleri, 2016; Rogier ve diğerleri, 2014). Bir meta-analiz çalışmasında, emzirme ile daha sonraki dönemde ÜK gelişme riski arasında ters bir ilişki olduğu rapor edilmiştir (Xu ve diğerleri, 2017).

Sigara kullanımı

Meta-analiz çalışmalarında, sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında sigara içmenin ÜK gelişimine karşı koruyucu olabileceği (Mahid, Minor, Soto, Hornung ve Galandiuk, 2006) rapor edilmesine karşın sigara içiminin bırakılmasının hastalığın görülme sıklığı ve şiddetinde önemli bir artışa neden olduğu belirlenmiştir (Beaugerie ve diğerleri, 2001; Higuchi ve diğerleri, 2012).

Çok sayıda çalışmada sigara içimi ile ÜK arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bunlardan bazıları sigara dumanının oksidatif stres üzerindeki etkisine işaret ederken diğerleri altta yatan nedenin mikrobiyomdaki bir değişiklik olduğunu öne sürmektedir. Ancak ilişki

mekanizması belirsizliğini korumaktadır (Ananthakrishnan, Nguyen, Sauk, Yajnik ve Xavier, 2014; Bergeron ve diğerleri, 2012; Biedermann ve diğerleri, 2014; Munyaka, Khafipour ve Ghia, 2014; Parkes, Whelan ve Lindsay, 2014).

Apendektomi

Apendektominin ÜK başlangıcı için potansiyel koruyucu bir etkiye sahip olduğu pek çok araştırmacı tarafından ileri sürülmektedir. 50 yaşından önce apendektomi yapılan 212.936 hastadan oluşan bir kohort çalışmada, apandisit veya mezenterik lenfadenit öyküsü olan hastalarda ÜK görülme sıklığı, spesifik olmayan karın ağrısı nedeniyle ameliyat edilen hastalarla karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur (Andersson, Olaison, Tysk ve Ekbom, 2001). Koutroubakis ve Vlachonikolis tarafından yapılan bir meta-analiz çalışmasında, apendektominin ÜK gelişme riskini %69 oranında azalttığını bulmuşlardır (Koutroubakis ve Vlachonikolis, 2000). Ancak apendektominin kesin etki mekanizması ve ÜK sonrası apendektominin etkisi belirsizliğini korumaktadır.

İlaçlar

Antibiyotik kullanımının bağırsak mikrobiyomunu değiştirdiğine ve bunun da ÜK patogenezinde rol oynayabileceğine inanılmaktadır. Mikrobiyomun en stabil olduğu dönem çocukluk dönemidir ve yaşamın ilk yıllarında mikrobiyotadaki bozukluklar bağırsak bağışıklığını ve dolayısıyla İBH'ye duyarlılığı değiştirebilir (A.N. Ananthakrishnan, 2015; Penders ve diğerleri, 2006). Kanada'da yapılan bir vaka çalışmasında, İBH'li pediatrik hastaların %58'inin, sağlıklı kontrollerdeki %39'a kıyasla, yaşamlarının ilk yılında antibiyotik aldığı belirlenmiştir. Aynı zamanda çalışmada, antibiyotik kürlerinin sayısı ile ÜK gelişme riskinin artması arasında bir doz-yanıt ilişkisi de bulunmuştur (Shaw, Blanchard ve Bernstein, 2010). Bu çalışmaların sonuçları anlamlı olmasına rağmen, diğer çalışmalar antibiyotik kullanımı ile ÜK riski arasında bir ilişki kuramamıştır (Meyer, Ramzan, Heigh ve Leighton, 2006; Ungaro ve diğerleri, 2014).

Antibiyotik kullanımına ek olarak, NSAİİ'lerin kullanımının ÜK riskini arttırdığı yaygın olarak iddia edilmektedir. Her ay en az 15 gün boyunca NSAİİ kullananlar arasında ÜK riskinin arttığını bildiren 76.796 hastayı içeren bir çalışma da dahil olmak üzere birçok çalışma, NSAİİ kullanımı ile İBH başlangıcı arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir

(Ananthakrishnan ve diğerleri, 2012; Felder ve diğerleri, 2000; Meyer ve diğerleri, 2006). Ancak sonraki prospektif çalışmalarda, NSAİİ kullanımı ile ÜK insidansı arasında net bir ilişki bulunamamıştır (Ananthakrishnan ve diğerleri, 2012; Chan ve diğerleri, 2011).

Son olarak, çeşitli çalışmalar oral kontraseptiflerin kullanımı ile ÜK gelişimi arasında bir ilişki olduğunu öne sürmektedir. 14 çalışmanın meta-analizi, oral kontraseptif kullanım geçmişi olanlarda ÜK riskinin 1,28 risk oranıyla arttığını göstermiştir (Cornish ve diğerleri, 2008).

2.5.4. Mikrobiyom

İnsan bağırsak mikrobiyotası, 35.000'den fazla bakteri türü içeren, vücuttaki en büyük mikroorganizma koleksiyonunu oluşturur (Dave, Higgins, Middha ve Rioux, 2012; Jandhyala ve diğerleri, 2015). Son yıllarda, DNA dizilimi ve diğer teknolojilerdeki önemli ilerlemeler, bağırsak mikrobiyomunu daha iyi karakterize etmek için yollar sunmuş ve ÜK'li hastalarda bağırsak mikrobiyomunun bileşiminin, sağlıklı bir insandan önemli ölçüde farklı olduğunun keşfedilmesini sağlamıştır (Frank ve diğerleri, 2007). Erken bağırsak mikrobiyal kolonizasyonu, bağışıklık sisteminin ve bağırsak homeostazisinin gelişiminin ayrılmaz bir parçasıdır ve savunma ve tolerans mekanizmaları arasında sinerjistik bir ilişki sağlar (Lathrop ve diğerleri, 2011). ÜK'li hastaların bağırsak mikrobiyotalarının bileşiminde bozukluklar vardır; buna "mikrobiyal disbiyoz" adı verilir ve bakteri çeşitliliğinde azalma görülür; Firmicutes ve Bacteroides oranları daha düşük ve Enterobacteriaceae oranları daha yüksektir (Brown, DeCoffe, Molcan ve Gibson, 2012; Morgan ve diğerleri, 2012; Nagalingam ve Lynch, 2012; Spor, Koren ve Ley, 2011).

Çalışmalar ayrıca ÜK'de *Clostridia* ve *Bacteroides* yüklerinin azaldığını da göstermiştir. Bu bakteriler, kolon hücreleri için enerji kaynağı görevi gören ve aynı zamanda anti-enflamatuvar özelliklere sahip olan bütirat gibi kısa zincirli yağ asitleri üretir. Bu nedenle, bu yağ asitlerinin azalmasının, artan enflamatuvar yanıtlara ve epitelyal besin eksikliğine yol açabileceği öne sürülmektedir (Derikx, Dieleman ve Hoentjen, 2016). ÜK'de disbiyozun birincil mi yoksa ikincil bir fenomen mi olduğu sorusu hala devam etmektedir. Antibiyotiklerin CH'deki rollerinden farklı olarak ÜK'de klinik etkisi yoktur; bu gözlem, bakterilerin ÜK patogenezindeki önemine karşı çıkmaktadır (Prantera, 2008). Ayrıca, bugüne kadar CH ile ilişkili olduğu tespit edilen bakteriyel antijenlere karşı geniş

yelpazedeki otoantikorların aksine, perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikor (pANCA), ÜK ile ilişkili tek antikordur (Seibold, Brandwein, Simpson, Terhorst ve Elson, 1998).

Çalışmalar, bireyin mikrobiyotasının en azından kısmen genetik faktörlerle belirlendiğini öne sürmekle birlikte disbiyoz ile kullanılan ilaçlar, diyet ve enfeksiyonlar arasında da bir ilişki olduğunu gösterketedir (Bernstein ve Shanahan, 2008; Rausch ve diğerleri, 2011). Ancak, mikrobiyotanın kesin rolü ve belirli organizmaların ÜK gelişimi üzerindeki olası etkisi konusunda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

2.6. Ülseratif Kolitin Patogenezi

2.6.1. Epitelyal disfonksiyon

Müsinöz bir tabaka ile kaplanan epitelyal bariyer, mukozal bağışıklık sisteminin ilk savunma hattıdır, çünkü konakçının bağışıklık hücreleri ile luminal mikroorganizma arasında fiziksel ayrım sağlar ve antimikrobiyal peptitleri sentezler. ÜK'de bazı kolon müsin alt tiplerinin sülfatlanmasının değişimi ve sentezinin azalması söz konusudur (Van Klinken ve diğerleri, 1999). Epitel bariyerinin hasar görmesi, muhtemelen sıkı bağlantıların hatalı regülasyonu nedeniyle geçirgenliğin artmasına neden olur (Heller ve diğerleri, 2005). Bu bariyer kaybı, luminal antijenlerin alımının artmasını sağlar, ancak bu tür işlev bozukluklarının ÜK'den önce mi yoksa kronik enflamasyondan mı kaynaklandığı açık değildir.

Bağırsak epiteli, fiziksel bir bariyer oluşturmanın yanı sıra, defensin gibi antimikrobiyal peptitler üreterek konak savunmasına katkıda bulunur ve bakteriyel invazyonu sınırlandırır. İnsan beta-defensinlerinin ekspresyonunun ÜK'li hastaların kolon örneklerinde arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak defensin üretimindeki bu artışın mikroorganizmalara, enflamatuvar sitokinlere veya her ikisine yanıt olarak mı ortaya çıktığı açık değildir (Rahman ve diğerleri, 2007, 2011).

Ayrıca bariyer fonksiyonunun bozulmasına yol açan sıkı bağlantı proteinlerinin ekspresyonunun değişmesi ÜK gelişiminde rol oynamaktadır (Martini, Krug, Siegmund, Neurath ve Becker, 2017). Örneğin, makromoleküllere ve luminal antijenlere karşı bariyer fonksiyonunun korunmasına katkıda bulunan bir protein olan triselülinin ÜK hastalarında spesifik olarak aşağı regüle edildiği gösterilmiştir (Krug ve diğerleri, 2018). Yapılan bir

çalışmada, bariyer fonksiyonunun düzenlenmesinde önemli bir sitokin olan IL-13'ün ve reseptörü IL-13Rα2 yoluyla sinyallemenin, triselülinin aşağı regülasyonuna aracılık ettiği, IL-13 sinyallemesinin özellikle por oluşturucu protein klaudin 2'yi yukarı regüle ettiği rapor edilmiştir (Krug ve diğerleri, 2018).

Bağırsak homeostazisi için bağırsak bariyeri çok önemlidir. Bağırsak epitel hücreleri ve üstteki mukus tabakasından oluşan, işlevsel bir bağırsak bariyerinin varlığında, yalnızca birkaç luminal antijen lamina propriaya geçebilir. Mevcut tolerans mekanizmaları, lamina propria içindeki bağışıklık hücrelerinin proenflamatuvar bir bağışıklık tepkisi geliştirmesini önler. Bununla birlikte, bariyer geçişi arttığında ve daha fazla luminal antijen bu bariyeri geçtiğinde, bu tolerans mekanizmaları başarısız olarak lokal bağışıklık hücrelerinin uyarılmasına, kemokin üretimine ve daha sonra bu enflamatuvar süreci daha da şiddetlendiren bağışıklık hücrelerinin infiltrasyonuna neden olur (Neurath, 2019).

Subepitelyal enflamasyonun histolojik olarak gözlemlenmesiyle birlikte birçok çalışma, bozulmuş epitelyal bariyerin ÜK için patojenik bir faktör olduğunu göstermektedir. Bu durum, antimikrobiyal peptitler, hasarla ilişkili moleküler modeller veya mukus nedeniyle salgılamanın değişmesi veya bozulması; epitelyal sıkı bağlantıların bozulması veya kusurlu rejenerasyon veya detoksifikasyon nedeniyle gelişen fiziksel kusurlar yoluyla olur (McCauley ve Guasch, 2015; Turner, 2009).

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, epitel morfogenezini düzenleyen, E-kadherin yoluyla bağlantı stabilitesini koruyan, bazal membran demirleme ve stabilitesini, iyon taşınmasını ve endoplazmik retikulum yoluyla epitel sağlığını düzenleyen ÜK'ye özgü duyarlılık genlerini göstermektedir. Bu nedenle, NSAİ ilaçlar ve mukus tabakasının kalınlığını azaltan emülgatörler gibi ek zararlı uyaranlara maruz kalmanın, koliti hızlandıran ikinci tetikleyici olabileceği fenotip söz konusudur (Ho, Porter ve Kalla, 2020).

Disbiyozun epitelyal enerji sağlanması, mukus üretimi ve kolonda hücre çoğalması için gerekli olan kısa zincirli yağ asitlerinin üretiminin kaybına neden olması nedeniyle bu yağ asitlerinin taşınmasını kolaylaştıran bütirat, propiyonik asit, prebiyotikler ve L-karnitin içeren ürünlerin ÜK tedavisinde etkin olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (Ho ve diğerleri, 2020).

Aktif ÜK sırasında, TNF-α, interferon-γ (IFN-γ) ve interlökin (IL)-13 gibi anahtar proenflamatuvar sitokinler, epitel bariyer bütünlüğü üzerinde doğrudan zararlı etkilere sahiptir (Heller ve diğerleri, 2008; Watson, Hoare, Garrod, Carlson ve Warhurst, 2005). Mesalazin gibi ÜK'de remisyonu sürdüren ilaçlar, terapötik etkilerinin bir kısmını epitel sağlığını devam ettirerek gösterebilir (Hallert ve diğerleri, 2003). Bu nedenle, "risk altındaki" kişileri korumak veya kolonik epitel sağlığını eski haline getirmek, ÜK'de uzun vadeli remisyonu sürdürmek için geçerli bir strateji olabilir.

2.6.2. İmmün yanıt

T ve B hücreleri, granülositler, makrofajlar ve bu hücreler tarafından üretilen sitokinler ile kemokinlerdeki anormal değişiklikleri içeren kusurlu mukozal immün regülasyonun ÜK patogenezinde önemli bir rol oynadığına gösteren kanıtlar mevcuttur (Cohavy ve diğerleri, 2000).

Nötrofilik immün yanıt

Aktif ÜK'de, lamina propriaya infiltrasyon gösteren doğal ve edinilmiş bağışıklık hücrelerinden oluşan karmaşık bir enflamatuvar durum söz konusudur. Kısa ömürlü "ilk müdahale" hücreleri olan nötrofiller, nötrofillerin kolonik epitelyum boyunca göç ettiği ve kolon kriptleri içinde öldüğü ÜK'de "kript apseleri"nin karakteristik histolojisiyle kolon mukozasında bol miktarda birikir (Park, Abdi, Gentry ve Laine, 2016). ÜK enflamatuvar ortamı, nötrofillerin hayatta kalmasını tetikler (Lin ve Simon, 2016; Taylor ve Colgan, 2017). Bu durum, serin ve matriks metaloproteazların, reaktif oksijen türlerinin ve pro-enflamatuvar sitokinlerin salınması dahil olmak üzere birçok yolla enflamatuvar etkiyi ve doku hasarını artırır (Phillipson ve Kubes, 2011). Yüksek sayıda nötrofil kontrolsüz proenflamatuvar hücre ölümüne (nekroz, nekroptoz ve NETosis) yol açarak proenflamatuvar ortamın güçlenmesine neden olur (Angelidou ve diğerleri, 2018; Dinallo ve diğerleri, 2019).

Nötrofil ekstraselüler tuzakları (NET), kromatin ve nötrofil granüler proteinlerden oluşan hücre dışı ağlar olup konakçı savunmasındaki işlevlerine ek olarak enflamasyonda da rol oynar (Jorch ve Kubes, 2017). Nötrofiller ve NET'lerle ilişkili olan protein-arjinin deiminaz tip 4, nötrofil elastaz ve miyeloperoksidaz gibi proteinlerin, remisyonda bile ÜK'li hastaların kolon mukozasında sentezi artar (Bennike ve diğerleri, 2015; Dinallo ve diğerleri, 2019). Bu

bulguların açıklaması net olmamakla beraber hastalığın sessiz döneminin bir göstergesi olabilir. Bu nedenle gelecekteki çalışmalarda, ÜK'deki enflamasyonu azaltmak için bu yukarı regüle edilmiş NET ile ilişkili proteinleri terapötik hedefler olarak dikkate alınması gerekebilir.

NET'ler enflamatuvar yanıtı sürdüren immünojenik moleküller için bir karter görevi görebilir (Dinallo ve diğerleri, 2019). Bu nedenle, hastalık başlangıcını takiben, doğal enflamatuvar nötrofillerin ve IL-1, IL-6 ve TNF-α gibi pro-enflamatuvar sitokin grubu ile birlikte monositlerin öncü dalgasının, patolojik adaptif (muhtemelen T hücresi) immün cevabı tetikleyen enflamatuvar bir ortam yarattığına dair rasyonel bir paradigma vardır (Friedrich, Pohin ve Powrie, 2019). Böyle bir ortam aynı zamanda yeni gelen enflamatuvar monositleri, monosit-makrofaj fonksiyonunu, hayatta kalmalarını, fenotiplerini, konağın enflamasyonu çözme, homeostazisi yeniden sağlama ve ÜK mukozasını onarma yeteneğini etkileyen diğer faktörleri de şekillendirebilir (Mowat, Scott ve Bain, 2017; Na, Stakenborg, Seok ve Matteoli, 2019).

ÜK'nin bir özelliği, enflamasyonlu bağırsak mukozasında miyeloperoksidaz (MPO) enzimlerini içereren nötrofil birikimidir. MPO sitotoksik oksijen metabolitleri ile uyarıldığında salınır. Bu nedenle aktifleştirilmiş nötrofiller enflamasyon bölgelerinde doku hasarına katkıda bulunabilir. ÜK hastalarında MPO konsantrasyonlarının, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında birkaç kat arttığı gösterilmiştir ki bu da nötrofil aktivitesinin arttığının göstergesidir. Dışkı MPO değerlendirmesi, hastalık ve enflamasyon aktivitesinin basit, invaziv olmayan bir belirtecidir. Dışkıda düşük MPO seviyeleri bağırsak iyileşmesini gösterebilir ve ÜK hastalarında tedaviye yanıtın erken bir göstergesidir; yüksek seviyeler ise nüksetmeyi öngörebilir (Masoodi ve diğerleri, 2009, 2012).

İmmün disregülasyon

ÜK'li hastaların mukozasında regülatör ve T helper (Th) 1, Th2 ve Th17 gibi efektör T hücreleri arasındaki homoeostatik denge bozulur. Kanıtlar, ÜK'nin IL-5 ve IL-13 üreten klasik olmayan NKT hücrelerinin aracılık ettiği atipik bir Th2 cevabı ile ilişkili olduğunu göstermektedir. IL-13 apoptozun indüklenmesi ve sıkı bağlantıların protein bileşiminin değiştirilmesi dahil olmak üzere epitelyal hücrelere karşı sitotoksik işlevlere sahiptir (Heller ve diğerleri, 2008; Heller ve diğerleri, 2005). NKT hücreleri, enflamasyonlu bir kolonun

lamina propriasında artar ve pek çok Th2 sitokini üretme kapasitesine sahiptir; ilk önce IL-4'ün, daha sonra hızla IL-13'ün yerini alır (Fuss ve diğerleri, 2004; Steel, Mela, Lindsay, Gazzard ve Goodier, 2011). IL-13, NKT hücreleri üzerinde pozitif bir geri besleme etkisi uygulayarak doku hasarını artırabilir. IL-13 ve NKT hücrelerinin ÜK patogenezinde IL-13'ün bloke edilmesinin ve NKT hücrelerinin azalmasının kolit gelişimini önleyebileceği yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (Heller, Fuss, Nieuwenhuis, Blumberg ve Strober, 2002). Bununla birlikte, IL-13'ün ÜK'li hastaların lamina propriasını yukarı doğru düzenlendiği rapor edilmiştir. Oksazolon ile indüklenen fare kolit modelinde IL-13 blokajının hastalık şiddetinde iyileşmeye neden olduğu; anti-IL-13 antikorunun faz II klinik çalışmasında, orta ila şiddetli ÜK'li hastalarda herhangi bir terapötik fayda veya hastalık şiddetinde iyileşme göstermediği çalışmalarda rapor edilmiştir.

ÜK'nin Th2 kaynaklı bir hastalık olduğu ve CH'nin Th1 kaynaklı bir hastalık olduğu varsayılmasına rağmen çalışmalar, TNF dahil birçok önemli sitokinin iki durumda rool oynadığını göstermektedir. CH'de yükselen ve bu hastalıkta granülom gelişiminden sorumlu olan TNF, ÜK'li hastalarda da yükselir. Ek olarak, TNF'nin bağırsak bariyer direncinde önemli bir azalmaya neden olduğu ve dolayısıyla lamina propriada üretilen TNF'nin, ÜK için karakteristik olan bir bariyer defektiyle sonuçlandığı gösterilmiştir. Çalışmalar, anti-TNF tedavisinin ÜK hastalarının yanı sıra CH'li hastaların bir alt grubunda da etkili olduğunu göstermiştir. ÜK'li hastaların kan, dışkı örnekleri ve mukozasında TNF-α seviyelerinin yükselmesi ÜK için anti-TNF tedavisinin etkinliği ile birlikte, hastalığın patogenezinde TNF-α'nın önemini desteklemektedir (Braegger, Nicholls, Murch, MacDonald ve Stephens, 1992; Masuda, Iwai, Tanaka ve Hayakawa, 1995; Murch, Lamkin, Savage, Walker-Smith ve MacDonald, 1991).

2.6.3. Serbest radikaller

Oksidatif stres, İBH oluşumundaki en önemli faktörlerden biridir. Bununla birlikte, oksidatif stresi İBH'ye bağlayan patojenik mekanizmaları tanımlayan redoks mimarisi halen yeterince anlaşılamamıştır. Reaktif oksijen türlerinin (ROS), reaktif nitrojen türleri (RNS) ve reaktif kükürt türleri (RSS)'nin kendi aralarında ve aşağı yöndeki biyolojik hedeflerle etkileşimleri, yakın zamanda 'Reaktif Türler İnteraktomu (RTİ)' kavramıyla tanımlanmıştır. RTİ temel olarak besin bileşenleri tarafından desteklenmektedir ve bu da İBH'de besin

modülasyonunun redoks sinyalleme süreçleri üzerindeki etkilerinin incelenmesinin önemini vurgulamaktadır (Bourgonje ve diğerleri, 2020).

Kronik olarak aktif enflamasyon, immünolojik fonksiyonlarına katkıda bulunan önemli sinyal molekülleri olarak görev yapan ROS'un bağışıklık hücreleri tarafından üretilmesi ve salınması ile doğrudan ilişkilidir (Pereira, Grácio, Teixeira ve Magro, 2015). Ancak ROS ve ilgili ürünler de zararlı olabilir; aktif enflamasyonlu mukozal lezyonların lokal mikroçevresinde sürekli salınımı, yaygın hücresel ve moleküler hasar da dahil olmak üzere ikincil hasara neden olur, bağırsak enflamasyonunu sürdürür ve doku tahribatının artmasına neden olur (F. Biasi, Leonarduzzi, Oteiza ve Poli, 2013; Campbell ve Colgan, 2019).

İBH'de, ROS üretimi ve eliminasyonu arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkan oksidatif stres, yalnızca enflamasyonlu bağırsak mukozasında meydana gelmez, aynı zamanda bağırsak duvarının daha derin katmanlarına da uzanır ve sistemik dolaşıma yansır (Bourgonje ve diğerleri, 2020). İBH'de ROS'un aşırı üretimi, sistemik redoks durumunun belirli bileşenlerinin ölçülmesiyle belirlenir (Banne, Amiri ve Pero, 2003). ROS'a ek olarak RNS ve RSS de bu kimyasal reaksiyonlara katılır.

Reaktif türler, oksijenden, azotlu bileşiklerin indirgenmesi veya oksidasyonundan ve kükürt içeren bileşiklerin redoks dönüşümünden türetilebilir. Bu reaksiyonlar sırasıyla ROS, RNS ve RSS'nin oluşumuyla sonuçlanır. Bunlar redoks anahtarları olan sistein tiyollerin modifikasyonundan sorumludurlar ve protein kinaz ve fosfataz gibi enzimler, transkripsiyon faktörleri, iyon/çözünen taşıyıcılar ve yapısal proteinler dahil olmak üzere proteinlerin yapısal ve fonksiyonel modülasyonuna yol açarlar (Cortese-Krott, Santolini, Wootton, Jackson ve Feelisch, 2019). Özetle İBH, proteinlerdeki sistein redoks anahtarlarını hedef alan reaktif türlerin üretimi ile ilişkilidir böylece gen regülasyonunu, DNA hasarını, iyon taşınmasını, ara metabolizmayı ve mitokondriyal fonksiyonu etkiler.

Aerobik enerji metabolizmasında O_2, süperoksit anyonlarının (O_2^-), hidrojen peroksitin (H_2O_2) ve hidroksil radikallerinin (•OH) oluşumuna yol açan nihai elektron alıcısı olarak görev yapar ve toplu olarak ROS olarak adlandırılır. ROS, farklı kimyasal reaktivitelere ve biyolojik etkilere sahiptir (Cortese-Krott ve diğerleri, 2019). Benzer şekilde NO'dan türetilen türlere RNS adı verilir (Saijo ve diğerleri, 2010). RNS, protein tirozin kalıntılarını

değiştirebilir, mitokondriyal enerji üretimini etkileyebilir ve lipitlerin ve DNA zincirinin yapısını değiştirebilir (Campbell ve Colgan, 2019) (Çizelge 2.1).

Çizelge 2.1. Serbest radikaller

Bileşikler	Potansiyel Hedefler	Metabolik ürünler
RTİ'nın stabil son ürünleri	Sülfür (S)	Hidrosülfitler (R-SH), Persülfitler (R-SSH), Polisülfitler (R-SSnH), Tiyosülfat ($S_2O_3^{-2}$) Sülfat (SO_4^{-2})
	Nitrojen (N)	Amonyum (NH4+), Nitrit (NO2 -), Nitrat (NO3 -), Nitrozo- veya nitrosil (RxNO)
	Oksijen (O)	Peroksitler (H2O2), Lipit peroksidasyon ürünleri (F2-izoprostanlar, malondialdehit (MDA)), Protein karbonil (CO) grupları, Bireysel redoks çiftleri (GSH/GSSG ve sistein/sistin)

RTİ'nin prekürsörleri arasında hem organik (L-arjinin, L-metiyonin, homosistein) hem de inorganik (oksijen, nitrit, H_2S) bileşiklerin yanı sıra kofaktörler (B6, B12 ve C vitaminleri) bulunur. Hem RSS, ROS ve RNS arasındaki kimyasal etkileşimler hem de bunların aşağı yöndeki biyolojik hedeflerle (protein sistein bazlı tiyoller ve metaller) etkileşimleri RTİ'yi oluşturur. Reaktif türler, bu biyolojik hedeflerle etkileşime girerek kısa vadeli adaptif tepkimelere yol açarak protein yapısının veya aktivitesinin değişmesine ayrıca gen düzenlemesinde yer alan redoks anahtarlarının modifikasyonu gibi daha uzun vadeli adaptasyonlara neden olabilir.

RTİ'nin net fizyolojik durumu prekürsör varlığına (beslenme alımı veya protein dönüşümü), emilim ve metabolik kapasiteye (bağırsak mukozası ve bağırsak mikrobiyotası) ve atılımına (deri, akciğer, idrar ve dışkı) bağlıdır. Bağırsak bariyeri, diyet öncüllerinin geçişini yöneterek RTİ'yi beslemede çok önemli bir rol oynar (Bourgonje ve diğerleri, 2020).

Tiyoller, RTİ'nin ana biyolojik hedefleridir. Hücre dışı serbest tiyoller, yüksek moleküler ağırlıklı tiyoller (proteine bağlı tiyoller, albümin) ve düşük moleküler ağırlıklı tiyollerin bir kısmı (glutatyon veya serbest sistein) ile temsil edilir. Sistemik serbest tiyoller (R-SH), oksitlenmiş muadilleri olan disülfitler (R-SS-R′) ile dengededir (Cortese-Krott ve diğerleri, 2019; Hortin, Sviridov ve Anderson, 2008; Turell, Radi ve Alvarez, 2013).

İBH bağlamında, sistemik oksidatif stres, antioksidan mekanizmanın ana bileşenleri olan toplam serbest tiyol seviyelerinin azalmasıyla ortaya çıkmaktadır. İBH'deki enflamasyonlu bağırsak mukozası tipik olarak, önemli sinyal molekülleri olarak görev yapan ve immünolojik işlevlerine katkıda bulunan büyük miktarlarda reaktif türler üreten ve serbest bırakan birçok farklı bağışıklık hücresinin infiltrasyonu ile karakterize edilir. Bununla birlikte, bağırsak mukozasının önemli miktarda reaktif türe sürekli maruz kalması, antioksidan savunma mekanizmalarının aşırı yüklenmesi nedeniyle tiyol/disülfit dengesinde (R-SH'ye karşı R-SS-R') patolojik bir kaymaya yol açar. Buna epitelyal hücre hasarı ve/veya artan bağırsak geçirgenliği gibi yan doku hasarı ve gastrointestinal fizyolojideki bozukluklar eşlik eder. Bu ardışık süreçler muhtemelen emilen besinlerden ve bağırsak epitelinin üzerinde bulunan bağırsak mikroorganizmalarından etkilenir (Bourgonje ve diğerleri, 2020).

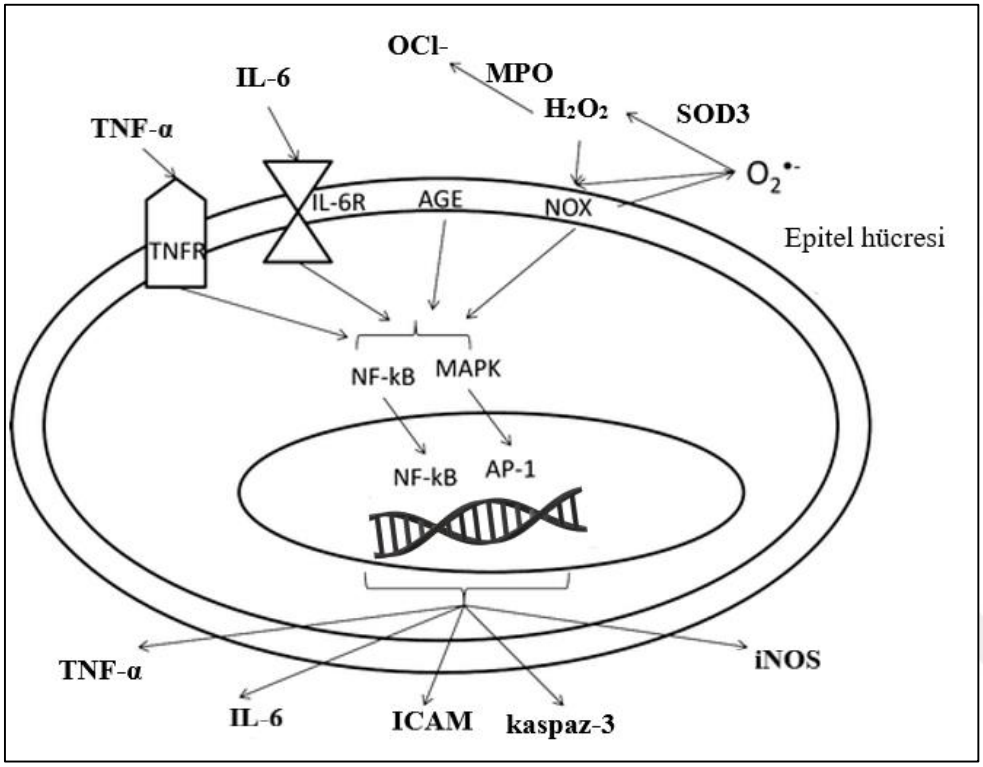
2.6.4. Lipid peroksidasyonu ve lipid radikalleri

Hem ROS hem de RNS, lipit peroksidasyonuna katkıda bulunabilir. Çoklu doymamış yağ asitleri bakımından zengin oldukları için membran lipitleri ve lipoproteinler oksidatif hasara özellikle duyarlıdırlar. Lipit peroksidasyonu sırasında, doymamış yağ asitlerinin hidrofobik kuyruklarına bir hidroperoksi grubu eklenir. Bu değişiklik, hidrofobik lipit-lipit ve lipit-protein etkileşimlerinin bozulması yoluyla biyomembranların ve lipoproteinlerin yapısal değişikliklerine neden olabilir veya diğer hücre bileşenlerinde ikincil modifikasyonları indükleyebilen hidroperoksil radikallerinin ve reaktif aldehit türevlerinin oluşmasına yol açabilir. MDA veya 4-hidroksinonenal gibi lipit peroksidasyonunun son ürünleri, lizin amino grupları, histidin imidazol grupları veya sistein sülfidril grupları kükürt ile reaksiyona girerek protein hasarına neden olabilir (Catalá, 2009). Lipit radikalleri aynı zamanda hidroperoksitleri oluşturan polienoik yağ asitlerinin dioksijenasyonunu katalize eden lipoksijenaz (LOX) enzimleri aracılığıyla da oluşur. Bağırsaklarda, araşidonik asitin oksidasyonunu katalize ettiği için 5-LOX'lar önemli bir rol oynar. LOX enzimleri tarafından üretilen hidroperoksitler daha sonra glutatyon peroksidaz (GPx) tarafından indirgenir (Kühn ve Borchert, 2002).

2.6.5. Sitokin ve RTİ'nin sinyal yolları üzerine etkisi

Sitokinler ve reaktif türler işlevlerine NF-κB ve mitojenle aktifleşen protein kinaz (MAPK) sinyal yollarıyla aracılık eder ve NF-κB'nin anormal aktivasyonu İBH'nin patogenezinde rol

oynar (Schreiber, Nikolaus ve Hampe, 1998). Süperoksit anyonu gibi serbest radikaller NADPH oksidaz (NOX) enzimleri tarafından üretilir. Süperoksit anyonu, süperoksit dismutaz-3 (SOD-3) tarafından hidrojen peroksite dönüştürülür ve/veya epitel hücrelerinin plazma zarındaki ileri glikasyon son ürünleri (AGE) içeriğini doğrudan arttırır (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Sitokin ve ROS'un intestinal epitel hücresinde sinyal yolları üzerindeki etkisi

Hem AGE hem de NOX'un yanı sıra IL-6 veya TNF-α gibi proenflamatuvar sitokinler, kaspaz 3, Interselüler adezyon molekülü (ICAM), TNF-α veya IL-6 genlerinin ekspresyonunun artmasına yol açan NF-κB sinyal yolunu aktive ederken, MAPK'nın aktivasyonu, aktivatör protein 1 (AP-1) sinyal molekülü ekspresyonunun iyileştirilmesine ve NO'nun inhibe edilmemiş kaynağı olan iNOS üretiminin artmasına neden olur. Birlikte ele alındığında, NF-κB veya p38 subtipi MAPK'nin inhibisyonu, İBH'de sitokin üretimini azaltabilir ve özellikle hastalığın aktif fazı sırasında İBH hastalarında ROS/RNS üretimini etkileyebilir (Waetzig, Seegert, Rosenstiel, Nikolaus ve Schreiber, 2002).

2.6.6. Gastrointestinal sistemde antioksidan savunma

Kontrolsüz oksidatif stres gastrointestinal sisteme zarar verirken vücudun antioksidan savunması aşırı ROS'un neden olduğu etkileri ortadan kaldırabilir. Bu savunma

mekanizmaları ROS/RNS konsantrasyonlarının kontrol altında olmasını ve zararlı etkilerin oluşmamasını sağlar (Tian, Wang ve Zhang, 2017).

Endojen antioksidan sistem temel olarak, SOD, glutatyon (GPx) ve katalaz gibi hücre içi enzimatik antioksidanlar, hücre içi enzimatik olmayan antioksidan glutatyon ve hücre dışı antioksidanları (polifenoller, vitaminler, mineraller, seruloplazmin ve ürik asit) içerir (Piechota-Polanczyk ve Fichna, 2014; Tian ve diğerleri, 2017).

2.7. Ülseratif Kolitin Tanısı

ÜK tanısı, endoskopik ve histolojik incelemelerden elde edilen objektif bulgularla doğrulanan klinik semptomlara dayanmaktadır. ÜK tanısında yer alan klinik, endoskopik ve patolojik özellikler Çizelge 2.2'de sunulmuştur (Ordas ve diğerleri, 2012).

Çizelge 2.2. Ülseratif kolit tanısı

Klinik özellikler	Endoskopik özellikler	Patolojik özellikler
Rektal kanama Diyare Acil defekasyon hissi Tenesmus Karın ağrısı Ateş (şiddetli vakalarda) Ekstraintestinal belirtiler	Vasküler patern kaybı Eritem Granülarite Frajilite Erozyonlar Ülserler Spontan kanama	Kript yapısının bozulması Kript abseleri Lamina propriada hücresel infiltrasyon Kript atrofisi Müsin miktarında azalma Lenfoit agregatlar Erozyon veya ülser

Enflamasyon genellikle rektumda başlayıp proksimale doğru kesintisiz bir şekilde yayılır ve kolonun bir kısmını veya tamamını kapsar. Bununla birlikte, proktit veya sol taraflı kolitli bazı hastalarda çekal bölgede iltihaplanma görülür ve bazen rektal korunma gözlenir (D'Haens, 1997). İlgili kolon segmentlerine bağlı olarak hastalığın yaygınlığı proktit, sol taraflı kolit veya pankolit olarak sınıflandırılabilir. Hastalığın yaygınlığı tanı sırasında değerlendirilmelidir. Mukozal enflamasyonun anatomik yayılımının bilinmesi uygun topikal tedavilerin seçimi için gereklidir, ayrıca kısa ve uzun süreli takip için prognostik etkileri vardır. Hastalığın şiddetinin sınıflandırılması, günlük dışkılama sayısına, ateş ve taşikardi gibi sistemik belirtilerin varlığına (veya yokluğuna) dayanmaktadır (Ordas ve diğerleri, 2012). Pankolitli hastalar bazen terminal ileumun distalinde kısa segment yaygın enflamasyon gösterebilir. Backwash ileiti ve rektal korunma olarak bilinen bu semptomun her ikisi de eşlik eden primer sklerozan kolanjitin varlığı ile yüksek oranda ilişkilidir (Loftus Jr. ve diğerleri, 2005).

2.8. Ülseratif Kolitin Kliniği

Ülseratif kolitin klinik seyri, değişen remisyon ve nüks dönemleri ile karakterizedir. Tanı anında çoğu hastada hafif ila orta şiddette, %10'dan azında şiddetli semptomlar vardır (Langholz, Munkholm, Nielsen, Kreiner ve Binder, 1991). Klinik seyirde hastalık aktivitesinin şekline göre hastalar farklı alt gruplara ayrılabilir. Tanıdan ilk alevlenmeye kadar geçen sürenin kısa olması (2 yıl), tanı anında ateş veya kilo kaybının olması ve önceki dönemlerde hastalığın aktif olması daha sonraki dönemde nüksetme riskini artırabilir (Langholz, Munkholm, Davidsen ve Binder, 1994).

Zaman içerisinde kolonda hastalığın yayılması söz konusu olabilir. Tanıda hastaların %30-50'sinde rektum veya sigmoid kolonla sınırlı hastalık (distal kolit), %20-30'unda sol taraflı kolit ve yaklaşık %20'sinde pankolit vardır (Langholz ve diğerleri, 1991). Distal koliti olanların %25-50'si zamanla hastalığın daha yaygın formlarına ilerler (Langholz, Munkholm, Davidsen, Nielsen ve Binder, 1996).

Genç yaşta (15-30 yaş) tanı konulan ve eşlik eden primer sklerozan kolanjit hastalarında, daha ileri yaşlarda tanı konulanlara göre, ilk dönemde yaygın hastalık geçirme olasılığı daha yüksektir. Anatomik yayılımın ilerlemesiyle ilişkili hastalık alevlenmeleri (proktitten sol kolit veya pankolite kadar) genellikle şiddetli bir seyir izler ve ilerleyici olmayan alevlenmelere göre daha yoğun tıbbi tedavi gerektirir (Etchevers ve diğerleri, 2009).

Mukozal enflamasyonun anatomik yaygınlığı hastalığın seyrini belirleyen en önemli faktörlerden biridir; hastalığı daha şiddetli olan hastalar, hastalığı daha az şiddetli olanlara göre daha yaygın formlara (pankolit) sahip olma eğilimindedir. Ayrıca hastalığın yaygınlığı, kolektominin (yaygın kolitli hastalarda risk, proktitli hastalara göre 3,5 ila 4 kat daha fazladır) ve kolorektal kanserin önemli bir belirleyicisidir (Hoie ve diğerleri, 2007; Solberg ve diğerleri, 2009; Jess ve diğerleri, 2006). Tanıdan sonraki 10 yıl içinde kolektomi oranları %20-30 olup, uzun süreli ve yaygın hastalığı olan hastalarda bu oran %40'a kadar çıkmaktadır (Langholz, Munkholm, Davidsen ve Binder, 1992; Langholz ve diğerleri, 1994). Zamanla kolektomi oranları azalır ve bunların çoğu hastalığın başlangıcından sonraki ilk 2 yılda ve pankolitli hastalarda yapılır (F. Magro ve diğerleri, 2012). Genellikle şiddetli hastalık belirtilerine rağmen, ÜK'li hastalarda genel popülasyonla karşılaştırıldığında artmış mortalite riski yoktur (Jess, Gamborg, Munkholm ve Sørensen, 2007).

2.9. Ülseratif Kolitte Tedavi Yöntemleri

Ülseratif kolitte tedavi hedefleri, semptomların tedavisi ve klinik remisyonun indüksiyonundan, steroitsiz remisyonun sürdürülmesi, hastaneye yatış ve ameliyatın önlenmesi, mukozal iyileşme, yaşam kalitesinin iyileştirilmesi ve sakatlığın önlenmesi dahil olmak üzere daha iyi sonuçlara doğru gelişmiştir (Peyrin-Biroulet ve diğerleri, 2012).

ÜK tedavisi temel olarak mesalazin, kortikosteroitler, immünsüpresif ilaçlar ve TNF-α'ya karşı monoklonal antikorlardan oluşur.

Tedavi başarısı, doğru endikasyon için doğru ilacın kullanılması (indüksiyon veya idame), dozun optimizasyonu ve ilaca uyumun maksimuma çıkarılması (mesalazine uyumsuzluk, artan nüks oranlarıyla ilişkilidir) gibi çeşitli faktörlere bağlıdır (Kane, 2006). Tedavi hastalık aktivitesine (hafif, orta, şiddetli) ve kolon tutulumunun derecesine (proktit, sol taraflı kolit veya pankolit) göre uyarlanmalıdır (Kornbluth ve Sachar, 2010; C. Mowat ve diğerleri, 2011; Travis ve diğerleri, 2008).

2.9.1. Hafif / orta derecede aktif ülseratif kolitte tedavi

Mesalazin (5-Amino salisilikasit, 5-ASA), hafif ila orta derecede aktif ÜK'nin birinci basamak tedavisidir (Kornbluth ve Sachar, 2010; Marshall ve diğerleri, 2010; C. Mowat ve diğerleri, 2011; Travis ve diğerleri, 2008). Oral olarak kullanılan mesalazin, farklı salım özelliklerine sahip çeşitli formülasyonlarda mevcuttur ve bunların hepsi benzer etkinliğe sahiptir (Kornbluth ve Sachar, 2010; Sutherland ve Macdonald, 2006; Travis ve diğerleri, 2008). Hafif ila orta dereceli proktit, topikal steroitlerden (Marshall ve Irvine, 1997) veya oral mesalazinden daha etkili olan günde 1 g topikal mesalazin (fitil) kullanımı ile en iyi şekilde tedavi edilir. Hafif ila orta derecede aktif proktosigmoidit topikal veya oral mesalazin ile tedavi edilebilirken, yaygın kolit her zaman oral mesalazin ile tedavi edilir. Kombine tedavi (oral ve topikal), her iki tedavinin tek başına sağladığından daha yüksek remisyon oranına sahiptir (Marteau ve diğerleri, 2005; Safdi ve diğerleri, 1997).

Hafif hastalıkta remisyonun indüksiyonu için oral mesalazin kullanılabilir. Orta derecede semptomları olan hastaların, daha önce steroit kullanımı olanların ve çeşitli ilaç kullanım öyküsü olanların, diğer hastalara göre daha yüksek dozlarda (günde 4,8 g) fayda görme

olasılıkları söz konusudur (Hanauer ve diğerleri, 2007; Sandborn, Regula ve diğerleri, 2009). Oral mesalazin genellikle 2-4 hafta içinde etki ederken (Sutherland ve Macdonald, 2006)probiyotikler etkili değildir (Sang ve diğerleri, 2010). Semptomlar hızla düzelmezse oral kortikosteroitlere başlanmalıdır (Travis ve diğerleri, 2008). Hastaların neredeyse %70'i ilk kortikosteroit kürüne yanıt vermesine rağmen, %22'sinde tedavinin ilk yılında steroit bağımlılığı gelişir ve yalnızca yarısı kortikosteroitsiz remisyonu sürdürür (Faubion Jr., Loftus Jr., Harmsen, Zinsmeister ve Sandborn, 2001).

Kortikosteroit tedavisinin optimum süresini ve etkinliğini en üst düzeye çıkarmak için azaltma protokolünü değerlendiren hiçbir randomize çalışma yoktur, ancak anlamlı bir klinik iyileşme elde edilene kadar maksimum doz sürdürülmelidir (Ordas ve diğerleri, 2012). Kortikosteroite bağımlı hastalığı olan ve optimum dozda mesalazine rağmen nükseden hastalar azatiyoprin veya merkaptopurin ile tedavi edilebilir ancak bu ilaçların etkinliği oldukça orta düzeydedir (Ardizzone ve diğerleri, 2006; Leung, Panaccione, Hemmelgarn ve Jones, 2008). Geleneksel tedaviye yanıt vermeyen orta derecede aktif ÜK'li ayaktan hastalara, tek başına veya azatiyoprin ile kombinasyon halinde infliksimab veya adalimumab verilebilir (Reinisch ve diğerleri, 2011; Rutgeerts ve diğerleri, 2005; William J. Sandborn ve diğerleri, 2012). Karşılaştırmalı bir etkililik çalışması, infliksimabın azatiyoprin ile kombinasyon halinde kullanıldığı anti-TNF tedavisinin, her iki ilacın tek başına uygulanmasından daha etkili olduğunu göstermiştir (Panccione ve diğerleri, 2011). Kombinasyon tedavisi çoğu hasta için tercih edilen stratejidir.

2.9.2. Şiddetli aktif ülseratif kolitte tedavi

Şiddetli koliti olan hastalar, kolektomi riskinin yüksek olması nedeniyle intravenöz kortikosteroit tedavisi için hastaneye yatırılmalıdır (A.N. Ananthakrishnan ve diğerleri, 2009). *Clostridium difficile* ve sitomegalovirüs ile eş zamanlı enfeksiyon dışlanmalıdır (A.N. Ananthakrishnan, McGinley, Saeian ve Binion, 2011; Kandiel ve Lashner, 2006). Şiddetli akut kolitte intravenöz kortikosteroitlere genel yanıt oranı neredeyse %70'tir. İlk kortikosteroit küründen sonra kısa vadede kolektomi oranları %30 civarındadır (D. Turner, Walsh, Steinhart ve Griffiths, 2007). İntravenöz kortikosteroitlerin etkisiz kalacağı hastaların erken belirlenmesi, gastroenterologlar ve cerrahlar tarafından dikkatli bir şekilde izlenmesi ve steroite dirençli hastalığı olan hastalar için kurtarma tedavilerinin erken başlatılması, morbidite ve mortaliteyi en aza indirmek için çok önemlidir.

Kolektomi olasılığı hastalığın şiddeti ve başvuru anında derin kolonik ülserasyonların varlığı ile ilişkilidir (Carbonnel ve diğerleri, 1994; Dinesen ve diğerleri, 2010). Kortikosteroitlerle 3 günlük yoğun tedaviden sonra devam eden yüksek sayıda günlük dışkı, dışkıda kan varlığı ve yüksek C-reaktif protein konsantrasyonları %85'e varan acil kolektomi riskiyle ve steroit direnciyle ilişkili ana faktörlerdir (Travis ve diğerleri, 1996). 3-5 gün i.v. steroit uygulamasından sonra herhangi bir iyileşme olmaması, acil kurtarma tedavisine başlamanın bir göstergesidir (Kornbluth ve Sachar, 2010; Travis ve diğerleri, 2008). İnfliksimab, siklosporin, takrolimus ve cerrahinin tümü etkili kurtarma tedavileridir. Yaş, komorbiditeler ve nüksetme sırasındaki idame tedavisi dikkate alınarak tedavi stratejileri her hasta için bireyselleştirilmelidir (Azatiyoprin başarısızlığından sonra siklosporine başlayan hastaların kolektomiye ihtiyaç duyma olasılığı, azatiyoprin almayanlara göre daha fazladır) (Moskovitz ve diğerleri, 2006).

Siklosporin ve takrolimus, yaklaşık %60-80'lik yanıt oranlarıyla kısa vadede klinik iyileşmede oldukça etkilidir (Baumgart, MacDonald ve Feagan, 2008; Lichtiger ve diğerleri, 1994). Bununla birlikte bu ilaçların kullanımı, ciddi yan etkileri (Arts ve diğerleri, 2004) ve uzun vadede kolektomisiz remisyonun sürdürülmesindeki düşük etkinliği nedeniyle sınırlandırılmıştır (Baumgart ve diğerleri, 2008; Moskovitz ve diğerleri, 2006).

Steroit ve siklosporin veya takrolimus verilen hastalara, *Pneumocystis jirovecii*'ye karşı kotrimoksazol ile profilaksi uygulanmalıdır (Rahier ve diğerleri, 2009). Siklosporine benzer şekilde, infliksimab da aynı şekilde oldukça etkilidir ve %70 klinik yanıt oranlarına ve %40 remisyon oranlarına ulaşır (Gisbert, González-Lama ve Maté, 2007).

İnfliksimab ilk olarak 0, 2 ve 6. haftalarda *i.v.* olarak 5 mg/kg dozda verilir. Şiddetli steroite dirençli kolitli hastalarda optimum kurtarma tedavisinin siklosporin (veya alternatif olarak takrolimus) veya infliksimab olup olmadığı açık değildir. Randomize bir çalışmada, her iki ilaçla benzer kısa vadeli yanıt oranları belirlenmiştir (Siklosporin %85,4'e karşı İnfliksimab %85,7, *p*: 0,97) ve 3 ay sonra kolektomi oranlarında hiçbir fark gözlenmemiştir (%18'e karşı %21, *p*: 0,66) (Laharie ve diğerleri, 2012). Bu sonuçlar göz önüne alındığında, siklosporine kıyasla infliksimab tercih edilebilir çünkü yanıt veren hastalarda, özellikle de azatioprinin etkisiz olduğu hastalarda, idame tedavisi olarak devam ettirilebilir. Siklosporinin infliksimab'a veya tersinin değiştirilmesi, uzman merkezlerde dikkatle seçilmiş hastalar için etkili bir kurtarma tedavisi olabilir (Leblanc ve diğerleri, 2011). Bununla birlikte, bu

stratejinin uzun vadede sınırlı etkinliğe sahip ciddi olumsuz etkilere ilişkin önemli bir riski de söz konusudur (Maser ve diğerleri, 2008).

2.9.3. Remisyonun sürdürülmesi

Ülseratif kolitte remisyonun sürdürülmesine yönelik tedavide kullanılan temel ilaç mesalazindir. Bununla birlikte en uygun idame tedavisi, hastalığın yaygınlığı ve ciddiyeti, remisyon indüksiyonu için tedavi ve önceki idame tedavilerinin başarısızlığı gibi çeşitli faktörlerle belirlenir. Çoğu hasta, günde bir kez 1,6-3 g dozda mesalazin kullanarak remisyonda kalabilir ve remisyon oranlarını %70-90 civarında tutabilir (Kamm ve diğerleri, 2008; Kruis ve diğerleri, 2011). Yapılan klinik çalışmalarda, farklı dozlar arasında anlamlı bir doz-yanıt ilişkisi kaydedilmemiştir (Sutherland ve Macdonald, 2006). Proktit ve distal kolitin remisyonu rektal mesalazin uygulaması ile sürdürülebilir. Probiyotikler, topikal veya oral kortikosteroitler remisyonun sürdürülmesinde etkili değildir (Sang ve diğerleri, 2010).

Optimum dozda mesalazin kullanımına rağmen hastalığı sık tekrarlayan hastalara, steroit bağımlılığı olanlara ve daha önce şiddetli alevlenme nedeniyle siklosporin veya takrolimus tedavisi gören hastalara, remisyonun sürdürülmesi için azatiyoprin (Gisbert, Linares, McNicholl, MatÉ ve GomollÓn, 2009) veya anti-TNF ilaçları verilmelidir (Ordas ve diğerleri, 2012). Azatiyoprinin kesilmesi yüksek oranda nüks ile ilişkilidir (Hawthorne ve diğerleri, 1992).

İnfliksimab veya adalimumab ile indüksiyona yanıt veren, steroite dirençli ÜK'li hastalar bu tedaviye devam etmelidir (G. R. D'Haens ve diğerleri, 2011). Çünkü planlı yeniden tedavi (İnfliksimab için 8 haftada 1, adalimumab için 2 haftada 1), remisyonun ve mukozal iyileşmenin sürdürülmesi, hastaneye başvuru ve kolektomi oranlarının azaltılması açısından önemlidir (Rutgeerts ve diğerleri, 2005; William J. Sandborn ve diğerleri, 2012; W.J. Sandborn, Rutgeerts ve diğerleri, 2009). 8. Haftada mukozal iyileşme, bir sonraki yıl kolektomi oranının azalmasıyla ilişkilidir ve bazı klinisyenler, 8. haftada endoskopik değerlendirmeyi klinik uygulamaya zaten dahil etmişlerdir (Colombel ve diğerleri, 2011).

2.9.4. Cerrahi tedavi

Ülseratif kolit tedavisinin temeli medikal olsa da hastaların yaklaşık %20-30'unda cerrahi tedavi gerekir. ÜK'nin cerrahi tedavisi için endikasyonlar acil, ivedi ve elektif olarak ayrılır (Ordas ve diğerleri, 2012).

Akut şiddetli ÜK'li hastaların hemen hastaneye yatırılması gerekir. Burada multidisipliner bir yaklaşım esastır ve başvuru sırasında bir kolorektal cerrah ile iletişime geçilmesi önerilir. Bazen toksik megakolon, perforasyon veya masif kanama durumlarında acil cerrahi işlem gerekebilir (Kobayashi ve diğerleri, 2020).

Hastaneye başvuran ve yoğun tıbbi tedaviye yanıt vermeyen şiddetli ÜK hastalarında ivedi cerrahi endikedir. Uzun süreli idame tedavilerine direnç veya intolerans ve displazi veya kolorektal kanser, elektif prosedürlerin ana endikasyonlarıdır (Ordas ve diğerleri, 2012).

2.10. Ülseratif Kolitte Kullanılan Polifenoller ve Bitkisel Tedaviler

Polifenoller, yüksek lif içeriğine sahip meyve ve sebzelerde bol miktarda bulunan 7.000'den fazla bileşiği içeren bir sekonder metabolit grubudur. Bu bileşikler, antioksidan, anti-enflamatuvar, immünomodülatör ve apoptotik özelliklere sahiptir ve NF-κB, Nrf-2, STAT ve MAPK'ler gibi enflamasyonda rol oynayan çeşitli hedef genleri düzenleyebilir. Ayrıca IL-8, IL-1β ve TNF-α gibi sitokinlerin oluşumunu da engeller ve SOD ve GPx dahil hücre içi antioksidanların aktivitelerini destekler. Antioksidan aktiviteleri sayesinde polifenoller, doğrudan serbest radikalleri temizler ve NF-κB ve MAPK yolları gibi bazı redoks sinyal yollarını kesintiye uğratır (Fiorella Biasi, Astegiano, Maina, Leonarduzzi ve Poli, 2011; Romier, Schneider, Larondelle ve During, 2009). Ayrıca polifenoller sıkı bağlantı stabilizasyonu yoluyla bağırsak geçirgenliğini azaltarak bağırsak mukozasını korur, bağırsaktaki sağlıklı mikrobiyotanın ve probiyotiklere benzer kısa zincirli yağ asitlerinin üretimini de arttırırlar (Kaulmann ve Bohn, 2016).

Epidemiyolojik gözlemlerin sistematik incelemesinden elde edilen sonuçlar ÜK riskinin düşük olmasının, yüksek miktarda meyve ve sebze alımıyla ilişkili olduğunu göstermiştir. Fare kolit modelinde yapılan bir çalışmada, polifenollerin ROS'un bağırsak mukozası üzerindeki zararlı etkilerini azaltabildiği gösterilmiştir. Ancak polifenollerin yüksek

dozlarda pro-oksidan etki gösterebilmesi diğer ilaçların emilimini etkileyebilmesi ve metabolizma yolaklarına müdahale edebilmesi gibi yan etkilerin olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (Tian ve diğerleri, 2017).

Polifenoller flavonoitler (izoflavonoit ve antosiyanin gibi) ve flavonoit olmayanlar (fenolik asit, kumarin, stilben ve tanen gibi) olarak sınıflandırılabilir. Flavonoitlerin hücreyi oksidatif strese karşı koruduğu ve bağırsağın epitelyal mukoza katmanını *in vivo* ve *in vitro* olarak koruduğu bilinmektedir (Vezza ve diğerleri, 2016). Üzüm, çeşitli yemiş ve fıstıklardan elde edilen resveratrol, *Curcuma longa* Linn.'den elde edilen kurkumin, *Quercus* L. türlerinden elde edilen kersetin, yeşil çaydan elde edilen kateşin ve üzüm çekirdeği ve yemişlerden elde edilen proantosiyanidinlerin hepsi antioksidan özelliklere sahip polifenolleri temsil eder. Antosiyaninler flavonoitlerin önemli bir alt kümesidir ve çilek, yaban mersini, kızılcık ve böğürtlen gibi birçok meyvede yaygın olarak bulunur. Bu bileşikler, anti-enflamatuvar sitokinleri indükleyerek, TLR4'ü modüle ederek ve bağırsak mikrobiyotasını iyileştirerek İBH tedavisinde terapötik ve koruyucu rol oynar (Sodagari ve diğerleri, 2015).

C. longa'dan elde edilen kurkumin, geleneksel ilaçlarda iltihaplanma ve kronik hastalıkları tedavi etmek için uzun süredir kullanılmaktadır (Epstein, Sanderson ve MacDonald, 2010; He ve diğerleri, 2015). Kurkuminin serbest radikalleri temizleyebildiği ve Nrf2 sinyal yolağıyla oksidatif stresi ve iltihabı azaltabildiği, *in vivo* ve *in vitro* ortamlarda bir TNF blokörü olarak görev aldığı rapor edilmiştir (Anthwal ve diğerleri, 2014; Chang, Joki, Mattison, Dinh ve John, 1997; Gupta ve diğerleri, 2014). Ratlar üzerinde yapılan bir *in vivo* çalışmada, kurkuminin oral uygulamasının kolon hasarını hafiflettiği, enflamasyon ve apoptozu azalttığı bildirilmiştir (Topcu-Tarladacalisir ve diğerleri, 2013). Birçok klinik çalışmada, kurkuminin İBH hastalarında ciddi yan etkiler olmaksızın faydaları bildirilmiştir(Tian ve diğerleri, 2017).

Bugüne kadar, *Thymus vulgaris*, *Melissa officinalis*, *Zingiber officinale*, ginseng ve guggulsteron dahil olmak üzere pek çok bitki ve bitkisel metabolit çeşitli İBH modellerinde incelenmiştir; bunlardan bazıları uzun süredir Çin veya Hint geleneksel tıbbında İBH tedavisi için kullanılmaktadır (Triantafillidis, Triantafyllidi, Vagianos ve Papalois, 2016). Ancak bu bileşiklerin bazıları pro-oksidatif özelliklerinden dolayı toksisite problemleri de sergileyerek karaciğer ve böbrek hasarına yol açabilir (Schweigert, Zehnder ve Eggen, 2001). Bu nedenle bitkisel ekstrelerin hayvan modellerinde daha fazla denenmesi gereklidir.

Şu ana kadar bitkilerden elde edilen hiçbir bitkisel ekstre Uluslararası Beslenme Terapisi Derneği tarafından İBH'de adjuvan ilaç olarak onaylanmamıştır (Carter, Lobo ve Travis, 2004; Kornbluth ve Sachar, 2010).

2.11. Ülseratif Kolitte Deney Modelleri

İBH'nin deneysel modelleri kimyasal ya da bakteriyel ajanlarla indüklenen kolit, adoptif hücre transfer modelleri, spontan kolit modelleri gibi birçok modeli içermektedir (Martín ve diğerleri, 2017).

Hayvan modellerinde kimyasal olarak indüklenen ÜK, insanda görülen ÜK'nin immünolojik ve histopatolojik temel özelliklerini taklit eder. ÜK'nin patofizyolojik özelliklerinin araştırılmasında önemli bir model olarak hizmet eder ve terapötik stratejileri keşfetmek için yeni alanlar açar. Hayvan modelinde ÜK'yi kimyasal olarak indüklemek için asetik asit (AA), dekstran sodyum sülfat (DSS), oksazolon ve 2,4,6-trinitrobenzen sülfonik asit (TNBS) kullanılabilir (Randhawa, Singh, Singh ve Jaggi, 2014; Wirtz ve diğerleri, 2017).

Asetik asit-nedenli kolit, insanlarda görülen ÜK'nin patogenezi, histopatolojisi ve immünolojisine benzeyen en yaygın ve kolayca uyarılabilen fare modelidir. Bu yöntemin avantajları daha düşük maliyet ve hastalık oluşturma kolaylığıdır (Patra, Padma ve Mukherjee, 2023). Seyreltilmiş bir konsantrasyonda asetik asitin intrarektal uygulanması, mukozal ve submukozal tabakanın masif nekrozu, vasküler dilatasyon, ödem ve ülserasyonu ve ardından nötrofillerin infiltrasyonunu ifade eden non-transmural enflamasyona yol açar. İndüksiyon sürecindeki mekanik durum, asitin protonları intraselüler alanda serbest bırakarak hücre içinde asitleşmeye yol açtığını ve bunun da epitelyal hasara yol açtığını göstermektedir (Randhawa ve diğerleri, 2014).

İBH hastalarındakine benzer şekilde, hayvanlarda asetik asit kullanılarak deneysel olarak oluşturulan kolitin karakteristik özelliği, oksidan ve antioksidan maddeler arasındaki dengesizliktir (Bitiren ve diğerleri, 2010; Dröge, 2002; Keshavarzian ve diğerleri, 1992). Oksidatif stresin indüksiyonu, ÜK patogenezini tetikleyen süperoksit anyonu, hidrojen peroksit, hidroksil radikali ve azot türlerini içeren ROS üretimini tetikler (Bhattacharyya, Chattopadhyay, Mitra ve Crowe, 2014). Nötrofillerin infiltrasyonunun süperoksit anyonunun üretimine ve çeşitli reaktif türlerin üretimi için bir kaskadın başlatılmasına yol

açtığı gösterilmiştir. Bu durum doku nekrozu ve mukozal fonksiyon bozukluğunun ilerlemesine önemli ölçüde katkıda bulunan hidroksil radikallerinin ve peroksitlerin oluşmasına yol açabilir (Closa ve Folch-Puy, 2004; Grisham ve Granger, 1988; Hartmann, Morgan Martins, Tieppo, Fillmann ve Marroni, 2012). Ayrıca nötrofiller, intestinal hasara katkıda bulunan proteazları ve lipit mediyatörleri de salgılar.

Bu modelde mukozal hasarın derecesi, asetik asit konsantrasyonu ve maruz kalma süresine bağlı değişkendir (Nakao, Ro ve Kibayashi, 2014). Farklı araştırmacılar, hayvanlara asetik asit uygulandıktan sonra farklı yaklaşımlar kullanmışlardır. Fabia ve ark. tarafından yapılan bir *in vivo* çalışmada, %4-8'lik asetik asidin farklı dozlarının 10-30 sn boyunca deney hayvanlarına uygulanması ile %4'lük asitin kolonla 15 sn içinde temas ettirilmesinin ÜK hastalığına benzer sonuçlar doğurabileceği gösterilmiştir. Daha yüksek konsantrasyonlarda asetik asit kullanılmasının sık sık perforasyonlara neden olabileceği rapor edilmiştir (Fabia ve diğerleri, 1992). Bununla birlikte, pekçok araştırmacı grubu, sıçanların yatay pozisyonunu en az 2 dk muhafaza ederek 1-2 mL %3-6'lık asetik asit çözeltisinin kolonda bekletilmesinin de kolit indüksiyonuna yol açtığını bildirmişlerdir. (Al-Rejaie ve diğerleri, 2013; Kolgazi ve diğerleri, 2013; Mousavizadeh, Rahimian, Fakhfouri, Aslani ve Ghafourifar, 2009; Thippeswamy ve diğerleri, 2011). Asetik asit ile oluşturulan kolit üzerine farklı ilaç ve bileşiklerin etkilerini araştırmak için öncelikle hastalık oluşumunun doğrulanması, kolona asit temasının uygun süresinin ve kolitin başladığı günün belirlenmesi bu deney modelinde son derece önemlidir (Patra ve diğerleri, 2023).

2.11. Botanik Bilgiler

Malvaceae familyasının dünya çapında 80 cins ve 1500'in üzerinde türü mevcuttur. Bu familyaya ait bitkiler aşırı soğuk bölgeler dışında her yerde yetişmektedir (Hutchinson, 1973; Heywood, 1978).

2.11.1. Malvaceae familyası

Malvaceae familyası, dünyada 80 cins, 1500 kadar tür, Türkiye'de ise 9 cins ve 40 kadar tür ile temsil edilir (Karamanoğlu, 1973; Davis, 1967).

Tek veya çok yıllık otsu, çalı veya ağaçlar. Yapraklar palmat damarlı, tam ya da palmat loblu, küçük ve stipulalı, alternan dizilişli. Çiçekler aktinomorf, hermafrodit olup çoğunlukla yaprakların koltuğundan tek tek çıkar. Bazen kaliksin hemen altında, 3 veya daha çok sepale benzeyen loblu braktelerin meydana getirdiği ikinci bir kaliks, epikaliks bulunur. Ovaryum 2, 3 ya da çok karpelli, petaller 5 tane, serbest ve tabanda staminal tüple kaynaşmış. Stamenler, stillerin etrafında bir sütun halinde birleşmiş, bu sütun, tepe noktasında flamentlere bölünmüş, her flament 1 hücreli bir anter taşır. Meyve bazen lokulusit bir kapsül, bazen bakka ya da herbiri tek tohum taşıyan merikarplara ayrılan şizokarp. Polenler büyük ve dikenli.

1. Epikaliks yok 2. *Abutilon*
1. Epikaliks var
2. Stil klavat, 5 girintili 10. *Gossypium*
2. Stil 5 parçalı veya apekste çok dallı
3. Stil 5 parçalı; meyve bir kapsül; meyvede şişmiş kaliks 1. *Hibiscus*
3.Tepe noktasında çok dallanmış stiller; meyve bir şizokarp; kaliks şişmemiş
4. Epikaliks segment 3
5. Epikaliks segmenti tabanda birleşir 7. *Lavatera*
5. Epikaliks segmenti tamamen serbest
6. Epikaliks segmentleri doğrusal, setase, dikdörtgen veya oval, üst üste binmiyor, sepallerden daha dar
7. Merikarplar şişmiş; petaller yarık değil 6. *Malvella*
7. Merikarplar şişmemiş; petaller yarık 5. *Malva*
6. Epikaliks segmentleri genişçe oval, sepallerden daha geniş, üst üste binmiş 3. *Malope*
4. Epikaliks segmenti 6-9
8. Stillerin tabanı etrafında birçok seri halinde karpeller; merikarplar dorsal olarak açılır 4. *Kitaibelia*
8. Stillerin tabanı etrafında birçok seri halinde karpeller; merikarplar belirsiz
9. Yapraklar 9-16 mm; karpel tek gözlü; anterler mor veya kahverengimsi mor 9. *Althaea*
9. Yapraklar 30 mm veya daha fazla; perikarpta bölünmüş sub-bilokular; anterler sarımsı 8. *Alcea*

2.11.2. *Malva* cinsi

Otsu bitkiler. Epikaliks segmentleri (2-)3, doğrusal, yumurtamsı veya dikdörtgen. Petaller yumuşak. Ovaryum stillerin etrafında tek bir seri halinde çok sayıda karpelli. Meyve şizokarp.

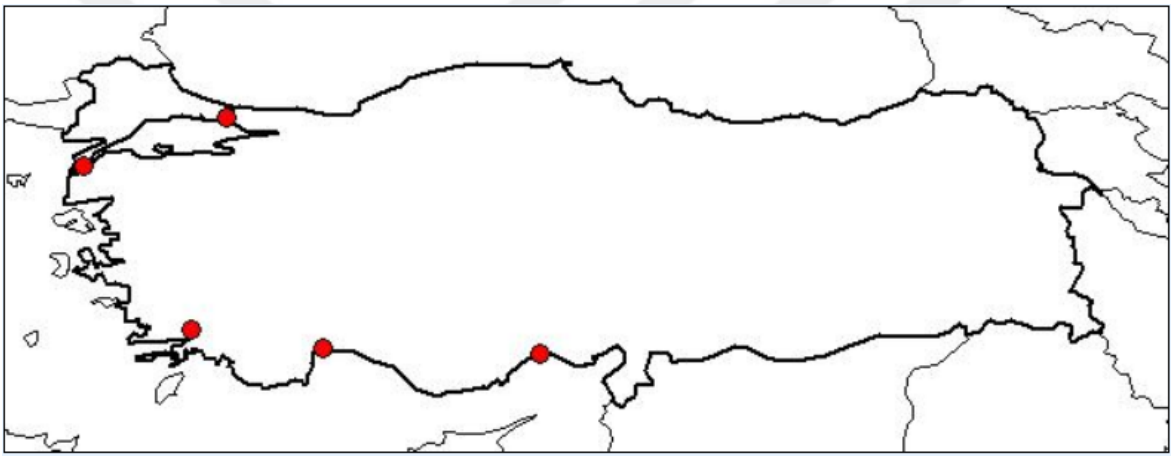
1. Yaprak koltuklarında ve/veya terminal salkımda tek bulunan çiçekler
2. Çok yıllık; sepaller 5-6 mm, petallerden çok daha kısa
3. Epikaliks segmentleri oval; saplarda ve çiçek saplarında yıldız şeklinde tüylü
1. *alcea*
3. Epikaliks segmentleri lineer; yıldız tüyler yok, tüm tüyler basit 2. *moschata*
2. Tek yıllık; sepaller 7-11 mm, neredeyse petaller kadar uzun
4. Gövde yatık-strigoz; sepaller yumurtamsı, sivri uçlu 4. *aegyptia*
4. Kök tüylü-kılcıklı; sepaller doğrusal veya çok dar üçgen 3. *cretica*
1. Yaprak koltuklarında fasikülde taşınan çiçekler
5. Yapraklar 18-25 mm, (3-)4 veya daha fazla, sepallerden daha uzun 5. *sylvestris*
5. Yapraklar 6-14 mm, sepallerden 3 kat daha uzun
6. Meyvede büyüyen kaliks; bitişik kenarları dişli merikarplar 9. *parviflora*
6. Kaliks meyvede büyümez; pürüzsüz bitişik kenar boşlukları ile merikarplar
7. Epikaliks segmentleri dikdörtgenden ovale 6. *nicaeensis*
7. Epikaliks segmentleri lineerden tüylüye
8. Petal 2 veya daha fazla, kaliksten daha uzun; merikarp pürüzsüz 7. *neglecta*
8. Petal kalikse eşit veya biraz fazla; merikarplar retiküle 8. *Pusilla*

2.11.3. *Malva nicaeensis* All.

Cins adı Antik Yunancada “yumuşak” anlamına gelir. Cinsin rahatlatıcı etkilerine işaret eder. Cins adı için hem Dioscorides hem de Theophrastus malakhe (μαλάχη) kelimesini kullanmakta olup, kelime Latince’ye *Malva* olarak geçmiştir. Tam olarak Türkçedeki ebegümeci kelimesinin karşılığıdır. Tür adı olan “nice” Latince’de Fransa anlamına gelir. Türün yerine işaret eder. Bitki genellikle tarla kenarları, tahrip edilmiş araziler ve yol kenarında yayılış gösterir.

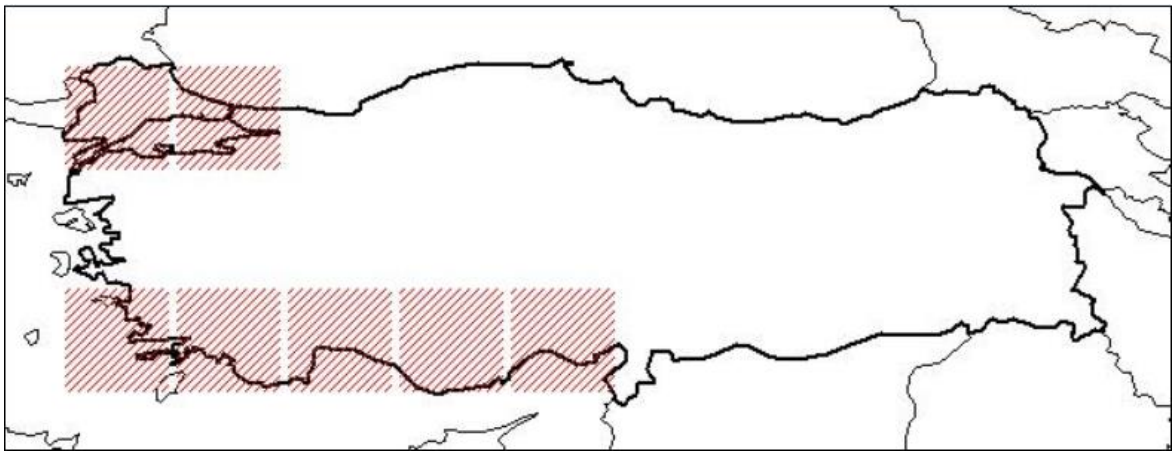
Tek veya iki yıllık ve 60 cm'ye kadar uzar. Gövde yükselici ve dik, seyrek tüylü. Yapraklar uzun ince yaprak sapı üzerinde az çok dairemsi, çoğunlukla hafifçe 3-5 loplu, kenarları krenat, 1-7 cm veya daha uzundur. Çiçekler yaprak koltuklarında demetler halinde pembemsi ve 6-8 mm uzunluğundaki tabanda tüylü petallerden oluşur. Epikaliks segmentleri oblong. Sepaller genişçe üçgenimsi, yaklaşık 2 mm. Meyve şizokarp, merikarplar çıplak veya tüylü, ağımsı, birbirine bitişik kenarları düz. Tohumlar, Temmuz ve Ekim aylarında olgunlaşan koyu kahverengi, 2–2,5 mm çapında.

Türkiye'de doğal yayılış gösteren Malva türleri: M. alcea, M. arborea, M. cretica, M. linnaei, M. moschata, M. neglecta, M. nicaeensis, M. parviflora, M. pusilla, M. sylvestris



Çanakkale (Suvla), İstanbul (Zekeriyaköy), Muğla (Marmaris, Söğüt), Antalya (Aksu), Mersin (Anamur, Kuyuluk)

Harita 2.1. TÜBİVES'e göre *M. nicaeensis* bitkisinin Türkiye'deki yayılışı-1



Harita 2.2. TÜBİVES'e göre *M. nicaeensis* bitkisinin Türkiye'deki yayılışı-2

Çizelge 2.3. Kaynak verilere göre *Malva nicaeensis* bitkisinin Türkiye'deki yayılışı

Kare	Toplandığı Yer, Toplanma Tarihi	Kayıt Bilgileri	Herbaryum Numarası	Kaynak
	Mersin, Kuyuluk, Mersin'in 10 km batısı, Ca: 2m, 07.04.1957	Davis & Hedge	26528 (ANK)!	
B7	Elazığ, Haroğlu Dağı, kuzey-batı yamaç etekleri, Ca: 1350m, 17.06.1980	H. Evren	221 (ANK)!	
	Mersin, Anamur, terk edilmiş tarlalar Ca: 5m, 14.04.1956	Davis, O. Polunin	25955 (ANK)!	
C7	Şanlıurfa, Ceylanpınar, Yukarı Evcimik köyü çevresi, Ca: 490m, 15.04.1995	N. Adıgüzel	GAZI!	
C2	Muğla, Ortaca, Dalyan-Sülüngür Gölü arası Ca: 100-200 m, 14.04.1991	H. Duman, H. Şağban	GAZI!	
A1(E)	Çanakkale, Suvla	Kett,146		(Davis, 1966)
A2(E)	İstanbul, Zekerieköy, 05.06.1899	Azn.		(Davis, 1966)
A2(A)	İstanbul, Adampol, 22.05.1899	Azn.		(Davis, 1966)
C1	Muğla, Marmaris, Knidos	D. 41224		(Davis, 1966)
C2	Muğla, Marmaris, Söğüt, Ca: 1-50m	D.41176		(Davis, 1966)
C3	Antalya, Aksu	D. 25681		(Davis, 1966)
C4	Mersin, Anamur, Ca: 5m	D. 25955		(Davis, 1966)
C5	Mersin, Kuyuluk, Mersin'in 10 km batısı, Ca: 2m	D. 26562		(Davis, 1966)

ANK: Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Herbaryumu; GAZI: Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Herbaryumu; (!): Tarafımızca incelenen herbaryum örnekleri

Çizelge 2.4. *M. nicaeensis*'in sistematikteki yeri

Alem	Plantae
Alt alem	Tracheobionta
Bölüm	Magnoliophyta
Sınıf	Magnoliopsida
Alt sınıf	Dilleniidae
Takım	Malvales
Familya	Malvaceae
Cins	*Malva*
Tür	*Malva nicaeensis* All.

2.12. *Malva* Türlerinin Halk Arasında ve Geleneksel Tedavi Sistemlerinde Kullanımı

Malva türleri Asya, Akdeniz ve Himalaya bölgelerinde halk arasında yaygın olarak kullanılır. Akdeniz bölgesinde gıda ve tıbbi amaçlarla kullanıldığına dair M.Ö. 2800'e

dayanan kanıtlar mevcuttur. Genel olarak dünya çapında sindirim, solunum ve genitoüriner sistem ile romatizma ve cilt hastalıklarında kullanılır.

Geleneksel İran tıbbında *M. sylvestris* L.'nin mukolitik ve antiseptik özelliğinden dolayı yaprak ve meyvelerinin infüzyonu öksürük ve boğaz enfeksiyonlarında kullanılır (Heydarirad, Rezaeizadeh, Choopani, Mosavat ve Ameri, 2017b). Ayrıca çiçeklerden hazırlanan sulu ekstre yumuşatıcı ve müshil olarak kullanılır. Arnavutluk ve İtalya'da aynı bitkinin topraküstü kısımları infüzyon halinde adet sancılarını azaltmak için kullanılır (Sharifi-Rad ve diğerleri, 2020).

Nepal'de *Malva verticillata*'nın çiçekleri farklı *Malva* türleri karıştırılarak soğuk algınlığı, öksürük ve tonsillit tedavisinde sütle birlikte kullanılır (Sharifi-Rad ve diğerleri, 2020).

Ürdün'de *Malva parviflora* L.'nın yapraklarından hazırlanan infüzyon müshil olarak kolorektal rahatsızlıklarda;

Lübnan'da *M. nicaeensis* All. ve *M. parviflora* yaprakları üriner sistem enfeksiyonlarında ve ürolitiyaziste kullanılır (Sharifi-Rad ve diğerleri, 2020).

Çizelge 2.5. *M. sylvestris*'in geleneksel kullanımı (Gasparetto, Martins, Hayashi, Otuky ve Pontarolo, 2012)

Kullanılan kısımı	Kullanım amacı
Yaprak	Anksiyolitik, Tonsilit ve kabakulak gibi solunum sistemi hastalıkları, Dental apseler, yara çevresi iltihapları, artrit ve romatizmaya karşı lokal uygulamalarda, Yanık, donma yanığı, çıban, apse, ürtiker, böcek ve akrep sokmaları, ısırgan otu tahrişi gibi dermatolojik rahatsızlıklar, Üriner antiseptik, Laksatif veya gastrit gibi gastrointestinal hastalıklar, Antihemoroidal, Vajinal kaşıntı, doğum sırasında uterus kasılmalarını arttırmada, Zayıflama amaçlı
Çiçek	Boğaz ağrısı, bronşit, Aftöz ülser ve antiodontalji, Mide ağrısı, kabızlık, ishal, karın ağrısı, gastrit, Çıban, yara, şişlik, akne, Dismenore, Artrit, romatizma, Sistit ve böbrek ağrısı
Meyve	Mesane mukozasını koruyucu, üriner sistem organlarının tahrişini önleyici, Öksürük, Yumuşak doku zedelenmeleri
Topraküstü Kısımları	Boğaz ağrısı, bronşit, öksürük, solunum yolu hastalıkları, Bukkofaringeal antienflamatuvar ve antiodontalji Çıban, apse, yara ve tırnak enfeksiyonlarını iyileştirici, Diyare, dispepsi, mide ağrısı, gastrit Adet ağrılarını hafifletici, Diüretik, üriner sistem enfeksiyonlarına karşı dezenfektan,
Kök	Karın ağrısı, Cildi yumuşatıcı, Menstrual ağrı, uterusu kastırmak için Göğüs ağrısı, boğaz ağrısı, Hipertansiyon, halsizlik ve ateş

Türkiye'de *M. sylvestris* ve *Malva neglecta* Wallr. kadın hastalıklarında özellikle menstrüasyonu düzenlemek amacıyla ve infertilitede kullanılır (Bellikci Koyu, 2020). Bununla birlikte, *M. neglecta* bitkisinin toprak üstü kısımları Marmara Bölgesi'ndeki bazı yerleşim yerlerinde göğüs yumuşatıcı, guatr, mide ağrısı, romatizma, böbrek taşı, karın ağrısı ve tüberküloz tedavisinde (Yeşilyurt, Şımşek, Tuncel, Akaydın ve Yeşilada, 2017); Erzurum-Ilıca civarında mide ülseri, romatizma, karın ağrısı, sinüzit, enfeksiyon, karaciğer hastalıklarına karşı ve analjezik olarak kullanılmaktadır (Özgen, Kaya ve Houghton, 2012).

2.13. *Malva* Türleri Üzerinde Yapılan Biyolojik Aktivite Çalışmaları

2.13.1. Antimikrobiyal aktivite

İnvaziv periodonto-patojen *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* suşu ile enfekte edilen hücrelerde *M. sylvestris* etanol ekstresi ve fraksiyonlarının antimikrobiyal aktivitesinin araştırıldığı çalışmada, epitelyal keratinositlerden oluşan bir tabaka ve fibroblastlardan oluşan bir subepitelyal tabaka kullanılarak periodontal yapı taklit edilmek suretiyle *in vitro* çift odacıklı model geliştirilmiştir. *M. sylvestris* ekstresi ve fraksiyonlarının antimikrobiyal özelliklerini analiz etmek amacıyla bir duyarlılık testi gerçekleştirilmiştir. Çalışmada, etanol ekstresi (MIC 175 µg/mL, MBC 500µg/mL) ve kloroform fraksiyonunun minumum inhibitör konsantrasyon (MIC) 150 µg/mL, minimum bakterisidal konsantrasyon (MBC) 250 µg/mL) inhibitör aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur (p<0,05) (Benso, Rosalen, Alencar ve Murata, 2015).

Aralarında *M. sylvestris*'in de bulunduğu ve Brezilya'da halk arasında gastrointestinal rahatsızlıkların tedavisinde kullanılan bir grup bitki ile yapılan bir çalışmada bitki ekstrelerinin antibakteriyel aktivitesi, *Helicobacter pylori* suşuna karşı değerlendirilmiştir. İlk tarama disk difüzyon testi ile yapılmış ve ardından MIC değeri agar dilüsyon yöntemi ile belirlenmiştir. Sonuçlar, *M. sylvestris* ekstresinin *H. pylori*'nin *in vitro* büyümesini inhibe edebildiğini göstermiştir (Lúcia Cogo ve diğerleri, 2010).

M. sylvestris ekstre ve fraksiyonlarının, epitelyal ve kan hücre hatlarında, sitokinlerin viral partikül modülasyonunu ve enflamatuvar belirteçleri (IL-6, IL-8 ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör) içeren bir modelde güçlü anti-HIV aktivitesi gösterdiği gözlemlenmiştir (Benso ve diğerleri, 2016).

M. sylvestris'in antosiyanin içeren ekstresinin *Staphylococcus aureus, Escherichia coli* ve *Aspergillus niger*'e karşı katı ve sıvı kültür ortamları kullanılarak antimikrobiyal aktivite açısından değerlendirildiği bir çalışmada, ekstrenin *S. aureus*'a karşı önemli ölçüde bakteriostatik aktiviteye sahipken *E. coli* ve *A. niger*'e karşı etki göstermediği gözlemlenmiştir. *S. aureus'*a karşı aktivite, katı kültür ortamında antosiyanin içeriğinin artmasıyla artmıştır ve antosiyanin konsantrasyonu yüksek tutuldukça etkinin uzun süre devam ettiği görülmüştür (Cheng ve Wang, 2006). Benzer bir çalışmada, bitkinin çiçek ve

yapraklardan elde edilen metanol ekstrelerinin, bir bitki patojeni olan *Erwinia carotovora*'ya karşı güçlü antibakteriyel etki sergilediği gözlemlenmiştir. Çiçek ekstresinin ayrıca *S. aureus, Streptococcus agalactiae, Entrococcus faecalis* gibi bazı insan patojeni bakteri suşlarına karşı da yüksek antibakteriyel etkiler gösterdiği gözlemlenmiştir (Razavi, Zarrini, Molavi ve Ghasemi, 2011).

M. parviflora tohumlarından elde edilen ve CW-3, CW-4 ve CW-5 olarak adlandırılan antimikrobiyal proteinlerin bazı mantar türlerine karşı etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada, CW-3 ve CW-4, *Phytophthora infestans*'a karşı antimikrobiyal aktivite gösterirken *Fusarium graminearum*'a karşı etkisiz kaldıkları gözlemlenmiştir. CW-5'in ise *F. graminearum*'a karşı antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu ancak protein konsantrasyonunun 50 ppm'e kadar *P. infestans*'a karşı aktivite göstermediği gözlenmiştir (Wang, Bunkers, Walters ve Thoma, 2001). *M. parviflora*'nın köklerinden elde edilen *n*-hekzan ve metanol ekstreleri ile yapılan bir çalışmada ekstrelerin *Mycobacterium tuberculosis* ve *Mycobacterium avium*'u inhibe ettiği gözlemlenmiştir. Ayrıca ekstrenin hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakterilere karşı antimikrobiyal etki sergilediği gösterilmiştir (Lans, Turner, Khan, Brauer ve Boepple, 2007).

Patojenler tarafından saldırıya uğradıklarında bitkiler tarafından üretilen antimikrobiyal bileşikler "fitoaleksinler" olarak adlandırılır. Bir fitoaleksin olan malvon A'nın (2-metil-3-metoksi-5,6-dihidroksi-1,4-naftokinon) *M. sylvestris*'de oluşumu *Verticillium dahliae* bitki patojeni tarafından sağlanmaktadır. Malvon A'nın *V. dahliae*'ye karşı toksisitesini ölçmek için yapılan bir çalışmada, ED_{50} değeri 24 µg/mL olarak belirlenmiştir. Ancak malvon A, *Gossypium* türlerinde bulunan en güçlü fitoaleksin olan dezoksihemigossipol (ED_{50}: 5,8 µg/mL) ve *Hibiscus cannabinus* L.'de bulunan bir fitoaleksin olan *O*-hibiskanon (ED_{50}: 0,5 µg/mL) kadar toksik buılunmamıştır (Veshkurova ve diğerleri, 2006).

2.13.2. Antidiyabetik aktivite

M. verticillata'nın alloksan ile oluşturulmuş hasarlı pankreas adacıklarını iyileştirme kabiliyetinin ve zebra balığında diazoksit kullanılarak adenozin trifosfat duyarlı potasyum kanalını (KATP) bloke etme mekanizmasının değerlendirildiği bir çalışmada, bitkiden izole edilen bileşiklerin ve *n*-bütanol fraksiyonun alloksan hasarlı pankreas adacıkları üzerinde bir iyileşme etkisi olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu fraksiyonların KATP kanal aktivatörleri

olduğu da doğrulanmıştır. Bitkiden izole edilen 3,5,6,9-tetrahidroksi-7-megastigmin ve L-triptofan bileşiklerinin insülin duyarlılığını arttırdığı keşfedilmiştir (Ko ve diğerleri, 2019).

M. sylvestris'in hidrofilik ve lipofilik fraksiyonlarınının domuz pankreatik α-amilaz inhibisyon aktivitesi (α-amilaz inhibitörleri, karbonhidrat sindirimini baskılayarak glikoz emilimini azaltmak için kullanılır), α-amilaz domuz pankreatik enzimi, 3,5-dinitrosalisilik asit (DNSA) ve pozitif kontrol olarak akarboz kullanılarak değerlendirilmiştir. *M. sylvestris*'in hidrofilik fraksiyonlarının dikkate değer ölçüde α-amilaz inhibitör aktivite sergilediği gözlemlenmiştir (Hawash ve diğerleri, 2020).

2.13.3. Antikanser aktivite

M. verticillata'nın toprak üstü kısımlarından izole edilen (2S)-1-O-β-D-galaktopiranozil-3-O-izosrearoil (malvaglikolipit A1 ve A2) olarak tanımlanan glikozil gliseritlerin HepG2, AGS, HCT-15 ve A549 insan kanser hücreleri üzerinde sitotoksik etki gösterdiği saptanmıştır. Sonuçlar, *M. verticillata*'nın hücresel sitotoksisite ve apoptoza yol açarak kanseri önleyebileceğini düşündürmüştür (Ko ve diğerleri, 2018).

M. sylvestris'in hidroalkolik ekstresinin sisplatinin böbrek ve karaciğerdeki yan etkileri üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, 200, 400 ve 600 mg/kg dozlarda 7 gün boyunca 9 ila 11 haftalık sıçanlara intraperitoneal (*i.p.*) olarak ekstre verilmiştir. Sisplatin ve ekstre verilen gruptaki hayvanlara üçüncü gün bir doz sisplatin (8 mg/kg, *i.p.*) verilmiştir. Renal ve hepatik fonksiyonel bozukluklar plazmadaki kreatinin, üre-azot, aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) konsantrasyonları ölçülerek değerlendirilmiştir. Oksidatif stresi değerlendirmek için böbrek dokusunda MDA ve plazmanın demir indirgeme gücü (FRAP) ölçülmüştür. Çalışmada, *Malva* ekstresinin ölçülen tüm değişkenler üzerinde 200 mg ve 400 mg dozlarında anlamlı iyileşme sağladığı görülmüştür. Bu sonuçlar *Malva* takviyesinin böbrekleri ve karaciğeri sisplatinin yan etkilerine karşı koruduğunu ve bunun sonucunda ortaya çıkan oksidatif stresi ve enflamasyonu azalttığını göstermiştir (Mohamadi Yarijani, Godini, Madani ve Najafi, 2018).

2.13.4. Anti-enflamatuvar aktivite

Yapılan bir çalışmada obezitenin 5XFAD farelerinde β-amiloit plak oluşumunu teşvik ettiği ve *M. parviflora* yaprak hidroalkolik ekstresinin, pro-enflamatuvar M1 mikroglia aktivasyonunu azaltıp PPARγ/CD36'ya bağlı bir mekanizma aracılığıyla anti-enflamatuvar, M2 mikroglia aktivasyonunu sürdürdürerek β-amiloit birikiminin hafıza ve öğrenme üzerindeki obezite aracılı zararlı etkisini tersine çevirdiği gösterilmiştir. Bu sonuçlarla *M. parviflora*'nın β-amiloit plak yükünü azalttığı ve zayıf veya obez farelerde öğrenme ve hafızayı geliştirdiği gösterilmiştir (Medrano-Jiménez ve diğerleri, 2019).

M. parviflora'nın yaprak ve meyvesinden ekstre edilen müsilajın toksisitesini, anti-enflamatuvar, antitussif ve gastroprotektif etkilerinin incelendiği bir çalışmada; toksisite çalışmaları *in vitro* hemolitik deney ile, akut anti-enflamatuvar ve antitussif aktiviteleri sıçanlarda karragen-nedenli pençe ödemi ve kükürtdioksit-nedenli öksürük modeli ile gastroprotektif etki ise etanol-nedenli akut ve kronik gastrik ülser sıçan modelleri kullanılarak incelenmiştir. Çalışmada, yaprak ve meyve ekstrelerinin insan eritrositlerine karşı toksik olmadığı, karragen-nedenli pençe kalınlığını, öksürük sıklığını ve gastrik mukozal hasarı azalttığı görülmüştür (Altyar ve diğerleri, 2022).

M. sylvestris'in SOD ve CAT aktivitelerinde artış, NF-κB, IL-1 ve IL-6'nın baskılanması ve glial fibriler asidik protein ekspresyonunu içeren mekanizmalarla nöronal hasarı önemli ölçüde azaltarak merkezi sinir sistemi üzerindeki nöroprotektif etkileri olduğu doğrulanmıştır (Keshavarzi ve diğerleri, 2019).

Farelerde 12-O-tetradekanoilforbol-asetatın neden olduğu kulak iltihabında *M. sylvestris* hidroalkolik ekstresinin ve bundan izole edilen bileşiklerin topikal anti-enflamatuvar etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, ekstrenin sıvı kromatografisi-kütle spektrometrisi (LC-MS) analizi ile skopoletin, kersetin ve malvidin 3-glukozit bileşiklerini içerdiği gösterilmiştir. Ekstrenin topikal uygulanmasının kulak ödemini, polimorfonükleer hücre akınını (miyeloperoksidaz aktivitesi ve histolojik analiz) ve dokudaki IL-1β seviyelerini azalttığı, malvidin 3-glukozit bileşiğinin topikal uygulanmasının kulak ödemini ve lökosit göçünü önlediği, diğer bileşikler olan skopoletin, kersetin ve malvidin 3,5-glukozitin de ödem oluşumunu ve hücre infiltrasyonunu önleyebildiği gösterilmiştir. Elde edilen sonuçlar *M. sylvestris* yapraklarının topikal anti-enflamatuvar aktiviteye sahip olduğunu ve malvidin

3-glukozitin etkiden sorumlu ana bileşik olduğunu göstermiştir (Prudente ve diğerleri, 2013).

İnvaziv periodonto-patojen *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* suşu ile enfekte edilen hücrelerde *M. sylvestris* etanol ekstresi ve fraksiyonlarının anti-enflamatuvar aktivitesinin araştırıldığı bir çalışmada epitelyal keratinositlerden oluşan bir tabaka ve fibroblastlardan oluşan bir subepitelyal tabaka kullanılarak periodontal yapı taklit edilmek suretiyle *in vitro* çift odacıklı model geliştirilmiştir. *A. actinomycetemcomitans* hücre katmanlarından geçip konak hücrelerde immün faktörlerin ve sitokinlerin sentezini indüklemesi için uygulanmıştır. Anti-enflamatuvar etkiyi analiz etmek için hücrelerden elde edilen süpernatanda transkripsiyonel faktörler ve sitokinler ölçülmüştür. Kloroform fraksiyonunun bakteri kolonizasyonunu azaltmada (p<0,05) ve enflamatuvar aracıları kontrol etmede en etkili fraksiyon olduğu saptanmış ve IL-1β, IL-6, IL-10, CD14, PTGS, MMP-1 ve FOS gibi genlerin aşağı regülasyonunu ve IL-1β , IL-6, IL-8 ve GM-CSF protein seviyelerinin azalmasını teşvik ettiği gözlemlenmiştir (p< 0.05) (Benso, Rosalen, Alencar ve Murata, 2015).

2.13.5. Yara iyileştirici aktivite

M. sylvestris ve *Punica granatum* L. çiçeklerinin dietil eter ekstresi, alloksan-nedenli diyabet oluşturulmuş sıçanlarda 200 mg/kg/gün dozda yara iyileştirme aktivitesini değerlendirmek için bir çalışma yapılmıştır. Wistar sıçanları altı gruba ayrılmıştır ve Grup I, normal sıçanlar basit merhem bazı ile Grup II, diyabetik sıçanlar basit merhem bazı ile Grup III ve IV, diyabetik sıçanlar ekstre içeren basit merhem bazı ile, Grup V, diyabetik sıçanlar karışık ekstre (1:1) içeren basit merhem bazı ile, Grup VI, diyabetik sıçanlar nitrofurazon ile tedavi edilmiştir. *M. sylvestris* ekstresi ile tedavi edilen hayvanlardan elde edilen dokuların histolojik incelemeleri, iyi organize olmuş kolajen bantlarının arttığını, daha fazla fibroblast ve az sayıda enflamatuvar hücre olduğunu göstermiştir. Bu sonuç, *M. sylvestis* ekstesinin yara iyileşmesini hızlandırdığını göstermiştir (Ghasemi Pirbalouti ve Koohpyeh, 2011).

2.13.6. Antihipertansif etki

Kronik ve akut hipertansiyonlu farelerde yapılan bir çalışmada *M. parviflora* ekstrelerinin ve fraksiyonlarının antihipertansif aktivitesi ve anti-enflamatuvar etkileri araştırılmıştır.

Çalışmada *M. parviflora'*nın anjiyotensin II'nin kronik ve akut uygulamasının hipertansiyon üzerindeki etkisini ve aynı zamanda böbrekteki enflamatuvar ve oksidatif hasarı önlediği görülmüştür. Oleanolik asit, skopoletin ve tilirozitin bu aktivitelerden sorumlu bileşikler olduğu düşünülmüştür. (Lagunas-Herrera ve diğerleri, 2019).

M. sylvestris'in hidroalkolik ekstresinin gentamisin-nedenli nefrotoksisite ve hepatotoksisite üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada böbrek ve karaciğer fonksiyonları plazmada kreatinin, üre-azot, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) ve alkalin fosfataz (ALP) ölçümleri ile değerlendirilmiştir. Oksidatif stres, MDA ve FRAP seviyeleri ölçülerek ve histopatolojik hasarlar değerlendirilmiştir. Enflamasyon için böbrek dokusunda TNF-α ve ICAM-1 mRNA ekspresyon seviyeleri Real-time PCR yöntemi kullanılarak ölçülmüştür. Gentamisin plazmada kreatinin, üre-azotu, AST, ALT ve ALP düzeylerinde artışa, böbrek dokusunda TNF-α ve ICAM-1 mRNA ekspresyon düzeylerinde, böbrek ve karaciğer histopatolojik hasarlarında ve MDA düzeyinde artışa ve FRAP'ta azalmaya neden olmuştur. *M. sylvestris*'in hidroalkolik ekstresinin uygulanması ile böbrek ve karaciğer fonksiyonlarının iyileşmesini, proenflamatuvar faktörlerin ekspresyon düzeylerinin azalmasını ve oksidatif stresin azalmasını sağladığı gösterilmiştir (Mohamadi Yarijani ve diğerleri, 2019).

2.14. *Malva* Türleri Üzerinde Yapılan Klinik Çalışmalar

Malva cinsine ait bitkilerin çeşitli kültürlerde geleneksel kullanımına rağmen, klinik çalışmalardan elde edilen veriler çok sınırlıdır. Klinik çalışmalardan elde edilen veriler esas olarak kserostomi, prostat kanseri ve fonksiyonel kabızlık üzerine yapılan çalışmalardan oluşmaktadır.

Baş ve boyun kanseri (BBK) hastalarında radyoterapinin en sık görülen komplikasyonlarından biri olan kserostomi olarak da bilinen ağız kuruluğu durumunda *Malva* türlerinin kullanılmasının klinik faydaları hakkında fazlaca bilgi mevcuttur. BBK hastalarında bu semptomun tedavisinde *M. sylvestris* bileşiklerinin etkinliğini değerlendirmek için çeşitli klinik çalışmalar yapılmıştır. Elde edilen verilerin bu bitkinin hastalardaki ağız kuruluğunun tedavisindeki etkinliğini desteklediği belirlenmiştir (Sharifi-Rad ve diğerleri, 2020b).

M. sylvestris ve *Alcea digitata* (Boiss) içeren bitkisel bir preparatın etkinliğinin, BBK hastalarında ağız kuruluğu semptomlarını iyileştirmek için yapay tükürük (Hypozalix) ile karşılaştırıldığı bir çalışmada denekler 2 gruba ayrılmıştır. Bitkisel preparat ve Hypozalix 4 hafta boyunca uygulanmıştır. Aktivite görsel analog skala kullanılarak ve ağız kuruluğunun şiddeti derecelendirilerek değerlendirilmiştir. Bitkisel grupta uygulama öncesi ve sonrası ağız kuruluğu derecesi arasında anlamlı bir fark görülürken, Hypozalix grubunda ağız kuruluğu derecesinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir (Ameri ve diğerleri, 2016).

Randomize kontrollü bir çalışmada radyasyona bağlı ağız kuruluğu olan BBK hastalarının (n = 60) yaşam kalitesinde *Alcea digitata* Alef ve *M. sylvestris*'in etkinliği incelenmiştir. Sonuçlar, kontrol grubuna kıyasla uygulama grubunda ağrı, yutma, konuşma ve yemek yeme açısından anlamlı bir iyileşme olduğunu göstermiştir (Heydarirad ve diğerleri, 2017b).

Radikal prostatektomiden sonra adjuvan tedavi olarak radyoterapi alan hastalarda tedavi sırasında veya tedavi sonrasında bir dereceye kadar radyasyona bağlı sistit görülmektedir. Hastalarda radyasyona bağlı dizüriyi önlemek amacıyla müsilaj içeren bir bitki olan *Malva*'nın etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada 68 hasta 2 gruba ayrılmıştır; 6 hafta boyunca günde 3 kez *Malva* veya plasebo ilacı kullanmaları söylenmiştir. Hastalar 8 hafta boyunca her iki haftada bir doktor tarafından muayene edilmişler ve her ziyarette Vizüel Prostat Semptom Skoru ve dizüri şiddeti skoruna dayalı sorular sorularak idrar fonksiyonu değerlendirilmiştir. *Malva* ile 2, 4 ve 6 haftalık tedaviden sonra, radyoterapiye bağlı dizüri kontrol grubuna göre daha hafif seyretmiştir (Shahram ve diğerleri, 2015).

M. sylvestris çiçeklerinden hazırlanan sulu ekstrenin fonksiyonel kabızlık tedavisindeki etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada hastalar 4 hafta boyunca *M. sylvestris* çiçeklerinin sulu ekstresi ve plasebo almak üzere iki gruba ayrılmış ve hastalar kabızlık semptomlarının sıklığı ve dışkı şekli açısından değerlendirilmiştir. Ekstre alan hastalarda dışkı sıklığında artış ve tüm kabızlık semptomlarının sıklığında azalma tespit edilmiştir (Elsagh ve diğerleri, 2015).

2.15. *Malva* Türleri Üzerinde Yapılan Fitokimyasal Çalışmalar

Yapılan fitokimyasal araştırmalar, *Malva* türlerinin çeşitli kısımlarının terpenoitler, fenolik bileşikler, flavonoitler, kumarinler, polisakkaritler, müsilajlar, C vitamini, E vitamini, beta-

karoten, yağ asitleri, esansiyel yağ asitleri içerdiğini göstermiştir (Batiha ve diğerleri, 2023). HPLC-DAD analizi kersetin, kumarik asit, gallik asit, ferulik asit, sinnamik asit, *p*-hidroksibenzoik asit, klorojenik asit ve kersetin-3-rutinozit (rutin) türevlerinin varlığını göstermiştir (Saleem ve diğerleri, 2020).

2.15.1. Amino asitler

M.sylvestris ile yapılan bir çalışmada türün glikoproteinlere ek olarak alanin, arginin, glutamin, treonin, asparajin, hidroksiprolin ve serin gibi amino asitler içerdiği gösterilmiştir (Classen ve Wolfgang, 2002).

2.15.2. Flavonoitler

Malvaceae familyası flavonol ve flavon açısından zengindir (Sikorska, Matławska ve Fra ski, 2004). Gossipetin 3-sülfat 8-O-D-glukozit (gossipin) ve hipolaetin 3′-sülfat, yapraklarda en çok rastlanan flavonoitlerdir (Nawwar ve Buddrus, 1981). Antosiyaninlerden özellikle malvidin 3,5-diglukozit (malvin), çiçeklerde bulunan flavonoitlerdir (Brouillard, 1983; Pourrat, Texier ve Barthomeuf, 1990). Bunun yanında delfinidin 3-O-glukozit ve malvidin 3-O-(6″-malonilglukozit) de çiçeklerde bulunan bir diğer antosiyanlardır (Pourrat ve diğerleri, 1990).

2.15.3. Terpenoitler

Monoterpen, diterpen, seskiterpen ve norterpen taşırlar. Yaprakların su ekstrelerinde yapılan çalışmalar linalol, linalol-1-oik asit, blumenol A, (6R,7E,9S)-9-hidroksi-4,7-megastigmadien-3-on, (3S,5R,6S,7E,9R)-5,6-epoksi-3,9-dihidroksi-7-megastigmen, (3R, 7E)-3-hidroksi-5,7-megastigmadien-9-on, (+)-dehydrovomifoliol, (3S,5R,6R,7E,9R)-3,5,6, 9-tetrahydroxy-7-megastigmen ve (6E,8S,10E,14R)-3,7,11,15-tetrametilheksadeka-1,6,10-triene-3,8,14,15-tetraol içerdiğini göstermiştir (Cutillo, D'Abrosca, DellaGreca, Fiorentino ve Zarrelli, 2006b). Tohumundan elde edilen yağ, esasen karotenoitler olan tetraterpenoit açısından zengindir (Barros, Carvalho ve Ferreira, 2010a; Batiha ve diğerleri, 2023).

2.15.4. Fenol türevleri

M. sylvestris türünde 4-Hidroksi-3-metoksibenzoik asit, 2-hidroksibenzoik asit, 4-metoksibenzoik asit, 4-hidroksi-2-metoksibenzoik asit, ferulik asit ve tirozol, 4-hidroksibenzil alkol, 4-hidroksidihidrosinnamik asit, 4-hidroksibenzoik asit, 4-hidroksi-3-metoksidihidrosinnamik asit ve 4-hidroksisinnamik asit varlığı kanıtlanmıştır (Cutillo ve diğerleri, 2006a).

2.15.5. Kumarinler

M. sylvestris türü skopoletin (7-hidroksi-6-metoksikumarin) ve 5,7-dimetoksikumarin içermektedir (Gasparetto ve diğerleri, 2012).

2.16. *Malva* Türleri Üzerinde Yapılan Yan etki / Toksisite Çalışmaları

Malva cinsinin yapraklarından hazırlanan sulu ekstresini tüketen sıçanların biyokimyasal profillerinin incelendiği bir çalışmada, ekstrenin 400 ve 800 mg/kg dozlarda kan trigliseritlerini önemli ölçüde yükselttiği ancak glisemi, karaciğer enzim aktivitesi veya lipit profilleri üzerinde herhangi bir değişikliğe neden olmadığı saptanmıştır (Sleiman ve Daher, 2009). Tek başına veya *Cotinus coggygria* Scop. ekstresi ile birlikte su ekstrelerinin insanlarda trigliserit ve idrar ürik asit seviyelerini önemli ölçüde düşürdüğü gösterilmiştir (Batiha ve diğerleri, 2023).

Gıdalarda ve geleneksel tıpta sıklıkla kullanılmasına rağmen, toksikolojik testler *Malva* cinsine ait bitkilerin yüksek dozlarda olumsuz sağlık sonuçları doğurabileceğini göstermiştir. (Gasparetto ve diğerleri, 2012)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Bitki materyali

M. nicaeensis'in toprak üstü kısımları, Antalya, Aksu ilçesinden 2022 yılında Haziran ayının son haftasında toplanmış ve gölgede kurutulduktan sonra toz edilerek deneysel çalışmalarda kullanılmıştır. Herbaryum örneği Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü Öğretim Üyesi Prof. Dr. Hayri DUMAN tarafından tayin edilmiştir ve eşörneği Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumunda saklanmaktadır. (Herbaryum numarası: GUEF3836).

3.1.2. Kullanılan cihazlar

Fitokimyasal analizlerde kullanılan cihazlara ait bilgiler aşağıda verilmiştir.

Çizelge 3.1. Fitokimyasal analizlerde kullanılan cihazlar ve marka bilgileri

Cihaz	Marka
Rotavapor	Heidolph Rotavapor G3
Liyofilizatör	Telstar LyoQuest
Çalkalayıcı	Heidolph Promax 2020
Santrifüj	Jouan MR 18 22
Mikroplate okuyucu	VerseMax
Öğütücü	Lavion

3.1.3. Kullanılan kimyasal maddeler ve sarf malzemeler

Kimyasal ve biyolojik aktivite deneylerinde kullanılan madde ve solvanlar ile bunların temin edildiği firmalar aşağıda verilmiştir.

Çizelge 3.2. Deneylerde kullanılan madde ve solvanlar ile marka bilgileri

Madde/Solvan	Marka
n-Hekzan	Merck 203-777-6
Etanol	Emsure
Sodyum klorür	Merck
Metanol	Merck 200-659-6
Folin-Ciocalteu	Sigma Aldrich; BCBD5119
Gallik Asit	Fluka; 1126284
Etil Asetat	Merck 205-500-4
Na2CO3	Sigma Aldrich; S6014

3.2. Yöntem

3.2.1. Kimyasal çalışmalar

Ekstraksiyon prosedürü

M. nicaeensis'in kurutulmuş ve toz haline getirilmiş toprak üstü kısımları (300 g) 48 saat boyunca *n*-hekzan, etanol ve su (3 x 1 L) ile maserasyona tabi tutulup süzüldü. Elde edilen ekstreler rotavaporda, 40°C sıcaklıkta, alçak basınç altında yoğunlaştırıldı. Daha sonra ekstreler vakumlu desikatöre konularak tamamen kurumaları sağlandı. Su ekstresi dondurularak liyofilize edildi. Ekstreler kullanılana kadar -20°C'de ışıktan korunarak saklandı. *n*-Hekzan, etanol ve sulu ekstreler için ekstre verimleri sırasıyla %3,6 (a/a), %9,4 (a/a) ve %12,9 (a/a)'dır.

Polisakkarit fraksiyonunun hazırlanması

M. nicaeensis'in sulu ekstresi etanol ile 8 saat boyunca ara ara kuvvetli bir şekilde çalkalandı ve gece boyunca 4°C'de bekletildi. Santrifüjlemeden sonra (4°C'de 20 dk, 16 000 G), süpernatant ayrıldı ve kalan kısım liyofilize edildi. Çöktürülen polisakkarit bakımından zengin fraksiyon önce bir iyon değiştirme kolonuna (Sephadex A-25) uygulandı, 0,02 ila 2 M NaCl gradyan çözeltileriyle elüe edildi ve ardından Sepharose CL-6B uygulandı. İzole edilen polisakkarit fraksiyonu liyofilize edildi ve aktivite çalışmaları için kullanılıncaya kadar -20°C'de saklandı (Verim: %6,1) (Hamedi, Rezaei, Azarpira, Jafarpour ve Ahmadi, 2016b).

Polisakkaritlerin kimyasal bileşimi

Polisakkarit fraksiyonunun protein içeriğini belirlemek için Lowry ve ark.'nın yöntemi (1951) kullanıldı. Bu yöntem Folin-Ciocalteu çözeltisinin proteinlerdeki fenolik gruplarla verdiği reaksiyondur. Alkali koşullarda iki farklı reaksiyon gerçekleşir. İlk olarak peptit bağları ile Cu^{+2} arasında biüre reaksiyonu gerçekleşerek Cu^{+1} oluşur. İkinci reaksiyonda indirgenmiş bakır ve proteinlerin yan zincirinde bulunan tirozin ve triptofan aminoasitleri, Folin-Ciocalteu reaktifinin fenol kısmını indirgeyerek molibdenyum mavisi ve Tungsten mavisi ile renkli kompleks meydana getirir. Bu kompleksin absorbansı 600-800 nm aralığında UV- spektrofotometrede ölçülür. Düşük konsantrasyondaki proteinleri ölçmek

için avantaj sağlar (Lowry, Rosebrough, Farr ve Randall, 1951). Lowry metoduna göre polisakkaritlerin protein içeriğini belirlemek için öncelikle stok çözeltiler ve bunlardan hareketle Lowry 1 ve Lowry 2 çözeltileri hazırlandı.

Stok çözeltiler;

A reaktifi: %1 Cu_2SO_4 - 0,5 gramı 50 mL distile suda çözüldü.

B reaktifi: %2 Na-K tartarat - 1 gramı 50 mL distile suda çözüldü.

C reaktifi: 0,2 M NaOH - 0,4 gramı 50 mL distile suda çözüldü.

D reaktifi: %4 Na_2CO_3 - 2 gramı 50 mL distile suda çözüldü.

Lowry 1 çözeltisi; 49'ar mL C ve D reaktifi, 1'er mL A ve B reaktifi karıştırılarak hazırlandı.

Lowry 2 çözeltisi; Folin Ciocalteu ayıracı distile su ile eşit oranda karıştırılarak hazırlandı.

2,5 mL Lowry 1 ve 0,5 mL numune karıştırılıp oda sıcaklığında 5 dk bekletildikten sonra 0,25 mL Lowry 2 eklendi. Oda sıcaklığında 30 dk bekletildi ve 650 nm'de suya karşı absorbansı UV spektrofotometrede ölçüldü. Daha sonra standart olarak albüminin kullanılarak oluşturulan kalibrasyon eğrisine göre konsantrasyon hesaplandı.

Toplam şekerler, kolorimetrik yöntem ile tayin edilmiştir. Fenol sülfürik asit yöntemi olarak da bilinen bu yöntem ile tüm monomerik, oligomerik ve polimerik karbonhidrat örneklerinin konsantrasyonları glukoz standardına göre saptanabilmektedir. Oluşan renkli kompleks 490 nm'de azami absorbans vermektedir (DuBois, Gilles, Hamilton, Rebers ve Smith, 1956). 1 mL numuneye 1 mL %5 fenol ve 5 mL konsantre sülfürik asit hızlı bir şekilde eklendi, 25° C'deki su banyosunda 20 dk bekletildi. Karakteristik sarı-turuncu rengin absorbansı 490 nm'de ölçüldü. Toplam şeker konsantrasyonu standart kullanılarak oluşturulan kalibrasyon eğrisinden hesaplandı.

Üronik asit tayini için numuneye derişik sülfürik asit varlığında borat çözeltisi ile muamele edilir ve renkli ürün oluşur. Oluşan bu renkli ürünün absorbansı spektrofotometrede 530 nm'de ölçülür (Muir1, 1962). 3 mL sülfürik asit reaktifi 4°C'ye soğutuldu ve üzerine 0,5 mL

numune eklenip ağzı kapatılarak soğukta çalkalandı. Sonra su banyosunda 10 dk ısıtılıp oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Daha sonra üzerine 0,1 mL 0,025 M sodyum tetraborat.$10H_2O$ reaktifi eklenip tekrar çalkalandı ve 15 dk boyunca ısıtılıp yeniden oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. 530 nm' de UV spektrofotometrede absorbansı ölçüldü.

Monosakkarit bileşimi, şekerlerin hidrolizinden sonra yüksek performanslı anyon değişim kromatografisi ile belirlenmiştir. Seçilen dokuz monosakkaritin (glukoz, galaktoz, mannoz, ksiloz, fukoz, ramnoz, glukuronik asit ve galakturonik asit) konsantrasyonları, standartların (Sigma Chemicals, St. Louis, MO, ABD) eşit molar karışımı ile harici kalibrasyon kullanılarak hesaplanmıştır.

Toplam fenolik içerik tayini

Ekstrelerin fenolik içeriği Spanos ve Wrolstad tarafından geliştirilmiş olan spektrofotometrik yöntem ile belirlenmiştir. Bu yöntem Folin-Ciocalteu belirtecinin, fenolik bileşikler varlığında mavi renkli molibden-tungsten kompleksi oluşturması ve oluşan bu rengin 765 nm'de absorbansının ölçülmesi esasına dayanır (Spanos ve Wrolstad, 1990).

0,5 g gallik asitten 100 mL %10'luk etanol içerisinde çözülerek stok çözelti hazırlanmıştır. Bu stok çözeltiden de bir seri dilüsyon çözeltisi (0,05 mg/mL; 0,1 mg/mL; 0,15 mg/mL; 0,25 mg/mL ve 0,5 mg/mL) temin edilmiştir. Test numunelerinden 10'ar mg tartılarak distile suyla 10 mL'ye tamamlandı. Hem stok çözelti dilüsyonlarından hem de numunelerden 100'er µL alınarak tüplere konuldu ve her tüpün içerisine 900 µL distile su; 5 ml Folin Ciocalteu fenol çözeltisi (1:10) ve 4 mL Na_2CO_3 çözeltisi (75 g/L) eklenerek karanlık bir alanda oda sıcaklığında 2 saat bekletildi. UV spektrofotometresinde 765 nm'de öncelikle stok çözelti dilüsyonlarının absorbansları ölçülerek bir kalibrasyon grafiği oluşturuldu. Daha sonra numunelerin absorbans değerlerinden toplam fenol miktarları hesaplandı.

3.2.2. Biyolojik aktivite çalışmaları

Deney protokolü

Deney hayvanları

Deneylerde Kobay Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarından temin edilen 180-200 g ağırlığında erkek Sprague-Dawley sıçanlar kullanıldı. Hayvanlar ortama adapte olabilmeleri için deneye başlamadan önce laboratuvar şartlarında en az 3 gün bekletildi. Bu bekleme süresince standart pellet yem ve su ile beslenen hayvanlar, 21-24°C sıcaklık ve %40-45 nem şartlarında, 12 saat aydınlık-12 saat karanlık olacak şekilde ışık periyodu uygulanan laboratuvarda barındırıldı. Kontrol ve deney gruplarının her biri için altışar hayvan kullanıldı. Kobay Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan izni alındı (Protokol numarası: 234).

Test numunelerinin hazırlanması

Ekstreler %0,5 karboksimetil selüloz (CMC) içinde süspanse edilmiştir. Kontrol grubu sıçanlara sadece %0,5 CMC verilirken, pozitif kontrol grubuna %0,5 CMC ile hazırlanan sulfasalazin ilacı verilmiştir. Ekstreler sıçanlara 100 mg/kg dozunda verilmiştir (Prakash, Medhi, Saikiab ve Pandhi, 2011).

Asetik asit-nedenli kolit oluşturulması ve tedavi prosedürü

Sıçanlar kontrol, *n*-hekzan, etanol, su ekstresi, polisakkarit fraksiyonu ve pozitif kontrol grubu olmak üzere 6 gruba ayrıldı. Deneyin 1. ve 3. günleri arasında hayvanlara 100 mg/kg dozda test numuneleri ve sulfasalazin (referans) oral olarak uygulandı. 4. günde, son dozların verilmesinden 2 saat sonra, sıçanlar anestezi altına alındı ve kolit oluşturmak için sıçanlara intrakolonik yoldan 2 mL asetik asit çözeltisi (%3 h/h) uygulandı. Daha sonra sıçanlar birkaç dakika aynı pozisyonda tutuldu ve kalan asidik solüsyonu uzaklaştırmak için kolon serum fizyolojik ile temizlendi. 6. günde tüm gruplardan son bir kez örnek alındı ve sıçanlar 7. günde sakrifiye edildi. Tüm kolon çıkarıldı, uzunlamasına açıldı ve dışkı içeriği normal salin ile temizlendi. Kaspaz-3 ve miyeloperoksidaz (MPO) gibi biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi kolonun proksimal kısmında (6-7 cm) gerçekleştirildi. Kolonun bu kısmı, numunelerin homojenizasyonuna kadar pH 7,4'te fizyolojik bir tampon içinde saklandı.

Ayrıca, proksimal kolonun küçük bir kısmı çıkarılarak histopatolojik analiz için %10 formalin içinde tutuldu. Doku homojenizasyonu soğuk ortamda %10 (a/h) konsantrasyonda 11,5 g/L KCl çözeltisi içinde gerçekleştirildi ve homojenize edilen örnekler 10.000 rpm ve 4°C'de 15 dk santrifüj edildi. Süpernatant kısmı alınarak biyokimyasal incelemeler için ayrıldı (Küpeli Akkol, Gürağaç Dereli, Taştan, Sobarzo-Sánchez ve Khan, 2020).

Kolonik MPO düzeyinin ölçümü

MPO, nötrofillerin hücre içinde bulunur ve doku örneğinin nötrofil içeriğinin hesaplanmasında kullanılan bir enzimdir. Ölçümler mikroplak okuyucuda (Versamax) 490 nm'de yapıldı. 680,45 mg potasyum dihidrojen ortofosfat ile pH 6 'ya ayarlanarak fosfat tamponu hazırlanmıştır. ODA (*o*-dianisidindihidroklorür) çözeltisi, 1 mL fosfat tamponunda 0,167 mg ODA içerir. 1 mL ODA çözeltisine 1 mL %30 H_2O_2 eklenerek ODA-H_2O_2 hazırlandı. 50 µL numuneye 100 mL distile su içerisinde oluşan 250 µL ODA-H_2O_2 ilave edildi ve ölçümler not edildi. Bundan sonra reaksiyonu durdurmak için 4 M H_2SO_4 ilave edildi ve son ölçüm yapıldı. MPO konsantrasyonları standart olarak yaban turpu peroksidazı kullanılarak belirlendi. Deneyin tamamı özellikle ODA-H_2O_2 çözeltisinin eklenmesiyle karanlık koşullar altında yapıldı (Kondamudi ve diğerleri, 2014).

Nitrit ölçümleri

Enflamasyon sırasında, makrofajlar ve bağırsak mukoza zarındaki nötrofilik granülositler aktive olur ve bağırsak mukoza zarına zarar verecek toksik nitrik oksit (NO) salgılar. Griess reaktifi NO'nun kararlı ve uçucu olmayan parçalanma ürününden biri olan nitriti ($NO2^-$) ölçer. Nitritin asidik ortamda primer bir aromatik amin ile (sülfanilamit) diazotizasyonu ve N-(1-naftil)etilendiamin hidroklorit (NED) ile mor renkli bir azo ürünü oluşturması esasına dayanır. Sodyum nitrit, ortofosforik asit, *N*-(1-naftil)etilendiamin hidroklorit (NED) ve sülfanilamit kullanıldı. Sodyum nitrit, distile su içinde çözüldü. Fosforik asidin %85'lik çözeltisinden distile su ile %2,5'lik çözeltisi hazırlandı ve +4° C'de saklandı. Sülfanilamit (%1) ve NED (%0,1), %2,5'lik fosforik asit içinde çözülerek hazırlandı. Çözeltiler ölçümden hemen önce ayrı ayrı hazırlandı, ölçüm sırasında NED ile sülfanilamit çözeltileri karıştırılıp (Griess reajanı) hemen kullanıldı. Serum ve doku homojenatları distile su ile 1:5 oranında dilüe edildi. Standart olarak kullanılacak sodyum nitritin 2 mM şeklinde distile suda hazırlanan stok çözeltisinden, distile su ile 1 mL hacimde seri dilüsyonları (0,25-100 µM)

hazırlandı. Bu çözeltilerden, serum ve doku homojenatlarından alınan 100 µL numune 100 µL Griess reajanı ile mikroplatte karıştırıldı. Oda sıcaklığında 10 dk bekleyen numunelerin verdikleri absorbanslar, mikroplak okuyucuda 540nm'de ölçüldü. Sodyum nitrit konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorbanslardan yararlanılarak, doğrusal regresyon yöntemi ile sodyum nitritin kalibrasyon doğru denklemi belirlendi. Bu denklemden yararlanılarak, örneklerde okunan absorbans değerlerinden nitrit miktarları hesaplandı. Serum nitrit miktarlarından hesaplanan sistemik nitrit oluşumu µM olarak ifade edildi (Küpeli Akkol ve diğerleri, 2020).

Tümör nekroz faktörü (TNF)-α ve interlökin (IL)-6 ölçümleri

Doku ve serum örneklerinin TNF-α ve IL-6 seviyelerinin ölçümü için enzim bağlantılı immünosorbent test kitleri (eBioscience, Avusturya) kullanılarak yapılmıştır.

Kaspaz-3 ölçümleri

Kaspaz-3 aktivitesi Jonges ve diğerlerinin (2001) yöntemine göre ölçülmüştür (Jonges ve diğerleri, 2001).

Histopatolojik inceleme

Sıçan kolon dokuları çıkarıldı ve %10'luk formaldehit solüsyonunda saklandı. Doku işleme için Thermo Scientific Excelsior kullanıldı. İşlenen dokular Histocentre 2 ile hazırlanan parafin bloklarda sabitlendi. Leica RM2255 mikrotom ile 3,5 µm kesitler oluşturmak için kullanıldı. Tüm doku örnekleri Shandon Varistan makinesinde hematoksilen-eozin (HE) ile boyandı ve ışık mikroskobu altında incelendi (Küpeli Akkol ve diğerleri, 2020).

3.2.3. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler ve karşılaştırmalar GraphPad Prism (sürüm 6.0) yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. p değerleri < 0.05 anlamlı kabul edildi ($*p < 0.05$; $**p < 0.01$; $***p < 0.001$). Tüm sonuçlar istatistiksel ortalama ± ortalama standart hata (SEM) olarak raporlandı.

4. BULGULAR

4.1. Serum ve kolonik dokuda TNF-*α* ve IL-6 seviyeleri

M. nicaeensis'ten elde edilen sulu ekstre serum TNF-α ve IL-6 seviyelerini sırasıyla 16,7'den 7,3'e ve 49,3'ten 19,6 pg/mL'ye düşürmüştür. Bununla birlikte, sulu ekstre kolon dokusundaki TNF-α ve IL-6 seviyelerini sırasıyla 307,5'ten 114,8'e ve 218,9'dan 146,1 pg/mg'ye düşürmüştür. Polisakkarit fraksiyonu da sitokin seviyeleri üzerinde kayda değer bir aktivite göstermiştir; serum TNF-α ve IL-6 seviyelerini sırasıyla 16,7'den 8,0 pg/mL'ye ve 49,3'ten 22,7 pg/mL'ye düşürmüştür. Benzer şekilde, aynı fraksiyon kolon dokusundaki TNF-α ve IL-6 seviyelerini sırasıyla 307,5'ten 136,9'a ve 218,9'dan 153,2 pg/mg'a düşürmüştür (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1. Tedavi edilen gruplarda serum ve kolonik doku TNF-*α* ve IL-6 seviyeleri.

Gruplar	Serum		Kolon dokusu	
	TNF-α (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	TNF-α (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)
Kontrol	16,7 ± 5,8	49,3 ± 18,4	307,5 ± 41,7	218,9 ± 38,6
n-Hekzan ekstresi	20,1 ± 9,3	47,6 ± 11,3	298,4 ± 46,8	210,6 ± 41,9
Etanol ekstresi	14,6 ± 4,2	40,1 ± 10,0	267,5 ± 40,4	181,8 ± 25,4
Su ekstresi	7,3 ± 1,4*	19,6 ± 4,5**	114,8 ± 26,2**	146,1 ± 34,3**
Polisakkarit fraksiyonu	8,0 ± 2,6*	22,7 ± 6,1*	136,9 ± 24,3*	153,2 ± 38,1**
Sülfasalazin	5,8 ± 1,1***	16,3 ± 2,5***	87,4 ± 13,9***	100,8 ± 14,5***

* : $p < 0,05$; ** : $p < 0,01$; *** : $p < 0,001$.

4.2. Serum ve kolon dokusu NO ve MDA seviyeleri

Kontrol grubu oksidatif strese bağlı olarak lipit peroksitlerde önemli bir artış göstermiştir. Ayrıca, sulu ekstre ve polisakkarit fraksiyonu serum nitrit seviyelerini sırasıyla 0,5'ten 1,9 ve 1,1 µg'a önemli ölçüde artırırken kolon dokusundaki nitrit seviyelerini sırasıyla 2,5'ten 1,0 ve 1,6 ng/µg'ye düşürmüştür. Ek olarak, MDA seviyeleri hem serum hem de kolon dokularında önemli ölçüde azalmıştır (Çizelge 4.2).

Çizelge 4.2. Tedavi edilen gruplarda serum ve kolon dokusu NO ve MDA seviyeleri

Gruplar	Serum		Kolonik doku	
	Nitrit (µg)	MDA (nmol/mL)	Nitrit (ng/µg)	MDA (nmol/g)
Kontrol	0,5 ± 0,2	10,8 ± 3,4	2,5 ± 1,6	385,1 ± 57,6
n-Hekzan ekstresi	0,3 ± 0,1	11,6 ± 3,3	2,7 ± 1,5	403,3 ± 49,3
Etanol ekstresi	0,7 ± 0,3	9,7 ± 2,6	2,3 ± 1,4	344,2 ± 48,4
Su ekstresi	1,9 ± 0,6*	4,1 ± 1,5**	1,0 ± 0,4*	196,4 ± 34,9**
Polisakkarit fraksiyonu	1,1 ± 0,9*	4,9 ± 2,0*	1,6 ± 0,9	217,6 ± 33,8*
Sülfasalazin	2,1 ± 0,3**	2,4 ± 0,6***	0,4 ± 0,1***	147,9 ± 26,4***

* : $p < 0,05$; ** : $p < 0,01$; *** : $p < 0,001$.

4.3. Doku Kaspaz-3 ve MPO seviyeleri

Mevcut çalışmada, kontrol grubundaki sıçanlarda kolonik kaspaz-3 aktivitesinde önemli bir artış gözlenirken, sulu ekstre ve polisakkarit fraksiyonu alan grupların kolon kaspaz-3 ortalama değerinde önemli derecede bir azalma tespit edilmiştir (Çizelge 4.3).

MPO aktivitesinde iltihaplı kolonda bir artış tespit edilirken, sülfasalazin, sulu ekstre ve polisakkarit fraksiyonunda kontrol grubuna kıyasla MPO seviyelerinde anlamlı derecede düşüş tespit edilmiştir. Dolayısıyla, asetik asit nedenli kolitin MPO seviyelerindeki artışla güçlü bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sulu ekstre ve polisakkarit fraksiyonu ile tedavi, asetik asitin oluşturduğu tüm bu tehdit edici biyokimyasal parametreleri tersine çevirmiştir (Çizelge 4.3).

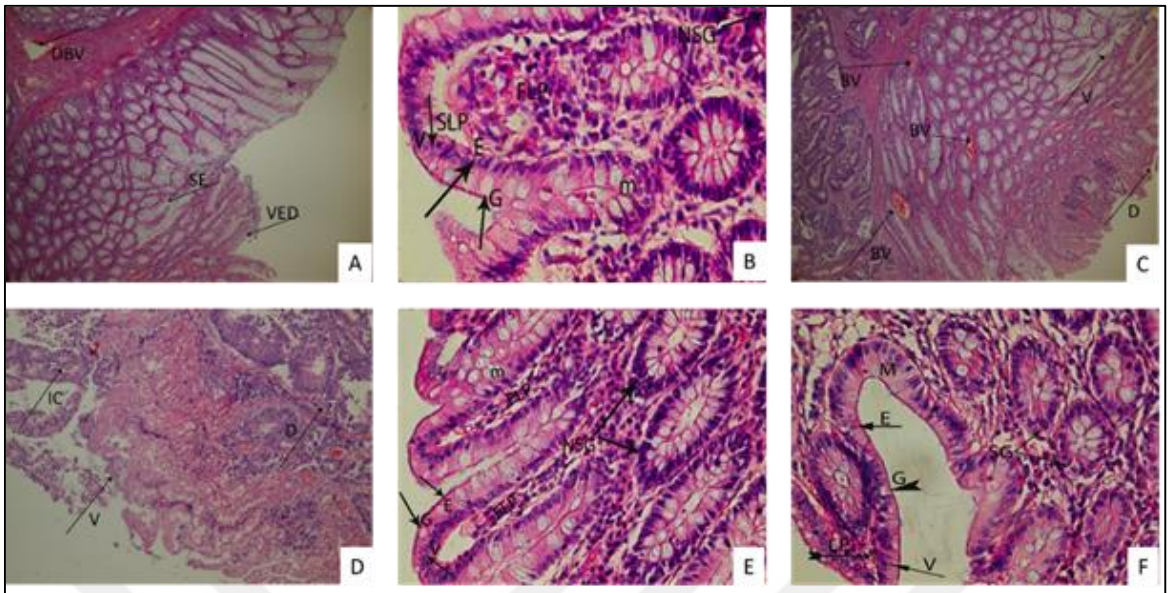
Çizelge 4.3. Test örneklerinin doku homojenatında Kaspaz-3 ve MPO üzerindeki etkileri

Gruplar	Kaspaz-3 seviyesi (pmolAMC/dk/mg/protein)	MPO konsantrasyonu (U/mg)
Kontrol	46,2 ± 8,4	25,53 ± 2,21
n-Hekzan ekstresi	48,4 ± 6,3	20,33 ± 2,07
Etanol ekstresi	43,6 ± 5,1	19,26 ± 1,45
Su ekstresi	27,9 ± 3,0**	8,47 ± 0,93**
Polisakkarit fraksiyonu	34,2 ± 4,4**	10,96 ± 1,38*
Sülfasalazin	11,6 ± 3,5***	4,94 ± 0,43***

* : $p < 0,05$; ** : $p < 0,01$; *** : $p < 0,001$.

4.4. Histopatolojik inceleme

Kontrol grubunda lamina propriada bazı enflamatuvar hücrelerin invazyonu gibi çoklu mukozal erozyonlar, villus düzleşmesi ve mukozada kript ve silindirik epitelde bazı hasarlar tespit edilmiştir (Resim 4.1A). Sulu ekstre ile muamele edilen grubun bağ dokusunda az miktarda kolajen lif rejenerasyonu, bağırsak emilimi için yeni villus oluşumu ve sıkı düzenli lamina propria gibi histopatolojik değişiklikler belirlenmiştir (Resim 4.1B).



DBV: Submukozada dilate kan damarı, SE: Mukozada epitelin ayrılması ve dejenerasyonu, VED: Villus epitel dejenerasyonu, BV: Kan damarları, V: Villus dejenerasyonu, D: Kript dejenerasyonu, IC: Enflamatuar hücreler, M: Mukoza tabakası, SG: Mukozadaki gizli bezler, G: Goblet hücresi, E: Normal epitel hücresi, LP: Lamina propria, NSG: Yeni gelişen gizli bezler, SLP: Lamina propria yapısında yeni oluşan küçük boşluklar, FLP: Yeni lamina propria yapısının oluşumu.

Resim 4.1. Tedavi edilen grupların histopatolojik görünümleri [A: Kontrol grubu; B: Sulu ekstre; C: *n*-Hekzan ekstresi; D: Etanol ekstresi; E: Polisakkarit fraksiyonu; F: Sülfasalazin]

4.5. Fitokimyasal analiz

Bu çalışmada, ekstre ve fraksiyonların farmakolojik aktivitelerinin yanı sıra fitokimyasal bileşimleri de belirlenmiştir. En yüksek fenolik içerik, esas olarak iltihaplanma sırasında antioksidan aktivite açısından önemli olan sulu ekstrede bulunmuştur. Fenolik içerik değeri *n*-hekzan ekstresi için 1,2±0,9 mg/g, etanol ekstresi için 2,5±0,4 mg/g ve su ekstresi için 4,8±0,7 mg/g olarak belirlenmiştir.

Polisakkarit fraksiyonundaki toplam şeker, üronik asit, sülfatlı grup ve toplam protein miktarları sırasıyla %78,4, %1,5, %0,9 ve %14,7 olarak hesaplanmıştır (Çizelge 4.4). Sonuçlar, polisakkarit fraksiyonunun monosakkaritler açısından zengin olduğunu ve başlıca monosakkaritin galaktoz (%36,4) ve en az bulunan monosakkaritin arabinoz (%0,5) olduğunu göstermiştir (Çizelge 4.5).

Çizelge 4.4. *M. nicaeensis*'in polisakkarit fraksiyonunun kimyasal bileşimi

Kimyasal grup	% Bileşimi
Toplam şeker	78.4 ± 3.9
Uronik asit	1.5 ± 0.7
Sülfat grupları	0.9 ± 0.1
Toplam protein	14.7 ± 3.8

Çizelge 4.5. *M. nicaeensis*'ten elde edilen polisakkarit fraksiyonunun monosakkarit bileşimi (%)

Monosakkarit	% Bileşimi
Galaktoz	36.4±3.5
Mannoz	8.7±1.9
Glukoz	19.7±2.6
Arabinoz	0.5±0.1
Ramnoz	4.9±1.3
Glukuronik asit	32.3±5.8

5. TARTIŞMA

ÜK kolon ve rektum mukoza ve submukozasının iltihaplanması ile karakterize, ülserlerin gelişmesine neden olan, etiyolojisi bilinmeyen bir hastalıktır. ÜK'nin patofizyolojisi çok yönlüdür ve tam olarak anlaşılamamıştır ancak mevcut veriler hastalığın patofizyolojisine katkıda bulunan farklı faktör ve yapılardan oluşan güncel bir çalışma modelinin oluşturulmasına olanak sağlamaktadır.

Günümüzde, İBH'nin yönetimi gastroenterologlar için zorlu bir süreçtir. 5-aminosalisilatlar, immünomodülatörler, antibiyotikler, steroitler ve cerrahi, hastalığın semptomlarını hafifletmek ve remisyonunu sağlamak için kullanılmaktadır. Bununla birlikte, bu tedavilerin uzun süreli kullanımı hastalar için ciddi toksisitelere yol açabilmektedir (Saldanha ve diğerleri, 2019). Bu nedenle, bilim insanları ÜK için yeni ve daha güvenli tedavilerin arayışı içerisindedir.

Bu çalışmada, *M. nicaeensis*'ten elde edilen çeşitli ekstrelerin protektif etkileri sıçanlarda asetik asit ile indüklenen ÜK modelinde değerlendirilmiştir. Yamada ve ark. asetik asit ve trinitrobenzen sülfonik asit (TNBS)-nedenli kolit modellerini karşılaştırdığı çalışmada aynı satıcıdan alınan farklı TNBS preparatlarının, aynı cinsiyet ve sıçan türü kullanımında farklı derecelerde epitelyal hasar ve enflamasyona (Yamada, Marshall, Specian ve Grisham, 1992); Fabia ve ark. da sıçanlarda asetik asit-nedenli kolitin, patolojik olarak insan ÜK'ye benzeyen tekdüze ve tekrarlanabilir bir kolite neden olduğunu rapor etmişlerdir (Fabia ve diğerleri, 1992). Asetik asit-nedenli kolit modeli, insanlarda görülen ÜK patogenezi, histopatolojisi ve immünolojisine benzeyen en yaygın ve kolayca uyarılabilen fare modeli olup, daha düşük maliyet ve hastalık oluşturma kolaylığına sahiptir (Patra ve diğerleri, 2023). Bu bağlamda, çalışmamızda kolit modeli oluşturmak için rektal yolla verilen asetik asit kullanılmıştır.

Çalışmada, makroskobik olarak, *M. nicaeensis*'in sulu ekstresi ve polisakkarit fraksiyonu ile tedavi edilen sıçanların kolonunda herhangi bir patolojik bulgu görülmemiştir.

Antosiyaninler, flavonoitler ve tanenler gibi polifenoller antikanserojenik, antimikrobiyal, vazodilatör, yara iyileştirici (Andújar ve diğerleri, 2011; Manach, Williamson, Morand, Scalbert ve Rémésy, 2005; Shapiro, Singer, Halpern ve Bruck, 2007), antioksidan ve anti-

enflamatuvar özellikler gibi farklı biyolojik aktivitelere sahip ikincil metabolitlerdir (Barros, Carvalho ve Ferreira, 2010b; Chiclana, Enrique ve Consolini, 2009; Prudente ve diğerleri, 2013; Sleiman ve Daher, 2009). Saldanha ve ark. (2019) resveratrol, kersetin, kemferol, elajik asit, rutin, yeşil çay polifenolleri ve silimarin gibi bazı polifenollerin ÜK'ye karşı kayda değer etkiler gösterdiğini bildirmiştir. Yapılan fitokimyasal çalışmalarda, *M. sylvestris* yapraklarından hazırlanan sulu ekstrenin blumenol A, dehidrovomifoliol, linalool-1-oik asit, linalool, malvon A ve farklı megastigmen türevleri gibi çeşitli terpenoitler içerdiği belirlenmiştir (Billeter, Meier ve Sticher, 1991; Cutillo ve diğerleri, 2006a). Sleiman ve Daher tarafından yapılan bir çalışmada, *M. sylvestris* sulu ekstresinin mide ülserlerine karşı anti-ülserojenik ve anti-enflamatuvar özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, mukozal dokuda artan mukoza üretimi ve gelişmiş elastin promotör aktivitesi, *M. sylvestris*'in sulu ekstresi tarafından elastaz ve tripsin inhibisyonu yoluyla mukozal dokuların elastikiyetini iyileştirdiği rapor edilmiştir (Sleiman ve Daher, 2009). Magro ve ark. (2006) tarafından yapılan benzer bir çalışmada, *M. sylvestris* yapraklarından hazırlanan sulu ekstrenin mantarlara karşı kayda değer bir antimikrobiyal etki gösterdiği ve siklooksijenaz yolağı ile prostaglandin sentezini inhibe ettiği, bu etkilerin bitkinin bileşiminde bulunan polifenollerden kaynaklandığı bildirilmiştir. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar, sulu ekstrenin polifenolik içeriği göz önünde bulundurulduğunda ekstrenin ÜK üzerindeki etkinliğinin polifenollerinden kaynaklandığını düşündürmüştür.

Bununla birlikte yapılan çalışmalarda *M. sylvestris* polisakkaritlerinin İBH üzerinde etkili bileşikler olduğu rapor edilmiştir (Classen ve Wolfgang, 1998; Gonda, Tomoda, Shimizu ve Yamada, 1990; Tomoda, Gonda, Shımızu ve Yamada, 1989).Yapılan çalışmalarda, *M. sylvestris* bitkisinin farklı kısımlarından hazırlanan sulu ekstrenin trehaloz, galakturonik asit, ramnoz, glukuronik asit, galaktoz, glukoz, fruktoz ve sukroz içeren müsilajinöz polisakkaritler açısından zengin olduğu belirlenmiştir (Classen ve Wolfgang, 1998; Gonda ve diğerleri, 1990; Karawya ve Afifi, 1971; Yeole, Sandhya, Chaudhari ve Bhujbal, 2010; Barros ve diğerleri, 2010a; Sabri, Belarbi, Sabri ve Muneer, 2012).). Bitkinin bileşiminde bulunan polisakkaritlerin anti-komplemanter ve ÜK'ye karşı önleyici etkilere sahip olduğu bildirilmiş, bunun da gözlemlenen sonuçlar için olası mekanizmalardan biri olabileceği rapor edilmiştir (Classen ve Blaschek, 2002). Liu ve ark. (2003), polisakkaritlerin uygulanmasının ülserler, mortalite ve kolon kütlesini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Wong ve ark. (2008) *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels ve *Rheum tanguticum* Maxim. ex Balf. polisakkaritlerinin ÜK'nin patolojik sürecinin önlenmesinde etkin rol oynadığını

bildirmiştir. Benzer bir çalışmada, *Vaccinium oxycoccos* L. meyvelerinden elde edilen polisakkaritlerin nötrofil infiltrasyonunu azalttığı ve ayrıca önemli antioksidan özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir (Popov ve diğerleri, 2006). Samavati ve Manoochehrizade *M. sylvestris*'ten elde ettikleri polisakkaritlerin potansiyel antioksidan aktiviteye sahip olduğunu dolayısıyla bitkinin anti-enflamatuvar etkisini desteklediğini belirlemişlerdir (Samavati ve Manoochehrizade, 2013). Ayrıca, Geerling ve ark. magnezyum, fruktoz, C vitamini ve meyve tüketiminin ÜK gelişimini anti-enflamatuvar ve antioksidan etkileri sayesinde azalttığını göstermiştir (Geerling ve diğerleri, 2000). Bu kapsamda çalışma sonuçlarımız daha önce yapılan çalışmalarla paralellik göstermekte olup test edilen ekstrelerin ÜK'ye karşı etkileri polisakkarit içeriğiyle ilişkili görünmektedir.

Yapılan çalışmalarda, *M. sylvestris* bitkisinden hazırlanan *n*-hekzan ekstresinin tokoferoller, karotenoitler ve önemli bir kısmı (%50 ila %80) çoklu doymamış yağ asitleri olmak üzere farklı yağ asitleri içerdiği de gösterilmiştir. Geerling ve ark., yüksek miktarda tekli ve çoklu doymamış yağ asidi alımının ÜK gelişme riskini artırabileceğini rapor etmişlerdir. Bu sonuçlar, çalışmamızda gözlemlenen sulu ve alkollü ekstrelere kıyasla etkinin daha düşük olma nedenini açıklamaktadır (Geerling ve diğerleri, 2000).

Normal kolon homeostazı, kolon mukozasındaki pro-enflamatuvar ve anti-enflamatuvar sitokinler arasındaki dengeyi gerektirir. Ayrıca, ÜK sırasında organizmada TNF-α ve IL-1-α, IL-1β, IL-6, IL-8 ve IL-23 gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin artışı söz konusudur (Muzes, Molnár, Tulassay ve Sipos, 2012). TNF-α, IL, NF-κB ve kemokinler ÜK hastalarında aşırı eksprese edilir (Khan, Lane, McCarron ve Tambuwala, 2018). İBH'de pro-enflamatuvar sitokinler ve kemokinler, nötrofil infiltrasyonunu artırarak intestinal bütünlüğün bozulmasına neden olur (Walana ve diğerleri, 2018). Sıçanlar üzerinde yapılan asetik asit-nedenli kolit modellerinde, kolonik TNF-α ve IL-6 seviyelerinin arttığı saptanmıştır (Ghasemi-Pirbaluti, Motaghi, Najafi ve Hosseini, 2017; Niu ve diğerleri, 2015; Palla, Iqbal, Minhas ve Gilani, 2016). Çalışmamızda da asetik asit-nedenli kolit modelinde kontrol grubunda TNF-α ve IL-6 seviyeleri artarken *M. nicaeensis*'ten elde edilen sulu ekstrenin ve polisakkarit fraksiyonunun verildiği gruplarda serum ve kolon dokusunda TNF-α ve IL-6 seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmıştır.

Apoptoz, hasarlı hücrelerin normal dönüşümünü içeren bir süreçtir ve çeşitli patolojik koşullar altında veya apoptoz doku hasarı sırasında tetiklenen mekanizma ile önleyici olduğu

düşünülmektedir. Kaspazlar, çoğu hücrede inaktif bir prokaspaz formu olarak tanımlanır, aktive edildiğinde hücreleri programlanmış hızlı hücre ölümüne yönlendirmek için hücre içi proteinlerin bozulmasına yol açan diğer prokaspaz aktivasyonunu provoke edebilirler (Elmore, 2007). Benzer şekilde, başlatıcı kaspazlar ve kaspaz-3'ü içeren bir başka efektör kaspaz grubu, apoptoz sırasında hücre ölümünden sorumludur. Sıçanlarda oluşturulan asetik asit-nedenli kolit modellerinde kolonik kaspaz-3 seviyelerinin arttığı saptanmıştır (Ozbeyli ve diğerleri, 2021; Shahid ve diğerleri, 2022). Çalışmamızda, kontrol grubundaki sıçanlarda kolonik kaspaz-3 aktivitesinde önemli bir artış gözlenirken, sulu ekstre ve polisakkarit fraksiyonu alan grupların kolonundaki kaspaz-3 ortalama değerinde önemli bir azalma bulunmuştur.

MPO ağırlıklı olarak nötrofillerde bulunan bir enzimdir ve kolondaki enflamasyonun kantitatif bir indeksi olarak kullanılmaktadır (DuBois ve diğerleri, 1956). Akut enflamasyon, polimorfonükleer lökositlerin infiltrasyonundan sonra gözlenen nötrofil MPO aktivitesindeki artış ile karakterizedir (Can ve diğerleri, 2016). Çetinkaya ve ark. (2006) yaptıkları çalışmada asetik asit-nedenli kolitte gözlemlenen yüksek MPO aktivitesinin nötrofil sayısındaki artıştan kaynaklandığını saptanmıştır. (Cetinkaya ve diğerleri, 2006). Benzer diğer çalışmalarda da kolonik MPO seviyelerinin arttığı saptanmıştır (Ghasemi-Pirbaluti ve diğerleri, 2017; Niu ve diğerleri, 2015; Palla ve diğerleri, 2016). Çalışmamızda, enflamasyonlu kolonda MPO aktivitesinde artış tespit edilirken, sülfasalazin, *M. nicaeensis* sulu ekstresi ve polisakkarit fraksiyonu verilen gruplarda kontrol grubuna kıyasla MPO seviyelerinde istatiksel olarak anlamlı düşüş tespit edilmiştir. Dolayısıyla, asetik asit-nedenli kolitin MPO seviyelerindeki artışla güçlü bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmekle beraber enzim düzeyindeki bu azalmaların *M. nicaeensis*'in anti-enflamatuvar etkisi ile uyumlu olduğu belirlenmiştir.

Oksidatif stres ÜK gelişiminde başlangıç faktörlerinden biri olabilir. Enflamatuvar yanıt sırasında MDA ve MPO gibi oksidatif parametrelerin seviyelerinde değişiklikler görülmüştür (Podolsky, 1991). Yapılan çalışmalarda, sıçanlarda oluşturulan asetik asit-nedenli kolit modellerinde oksidatif strese bağlı olarak lipit peroksidasyonunun belirteci olan kolonik MDA seviyesinde artış saptanmıştır (Cetinkaya ve diğerleri, 2006; Niu ve diğerleri, 2015; Palla ve diğerleri, 2016). Çalışmamızda da kontrol grubunda MDA seviyesinde önemli bir artış görülürken; *M. nicaeensis* sulu ekstresi ve polisakkarit fraksiyonu verilen gruplarda kontrol grubuna kıyasla MDA seviyelerinde istatiksel olarak anlamlı düşüş tespit edilmiştir.

İBH patogenezinde rol oynayan ROS'un yanı RNS'ler bağırsak submukozası ve mukozasındaki bazı hücrelerde eksprese edilen iNOS aracılığıyla üretilir. iNOS yalnızca enflamasyonlu dokuda tespit edilir ve bağırsak mukozasındaki aktive edilmiş makrofajlar, lökositler ve epitelyal hücrelerde aşırı RNS oluşumundan sorumludur. (Dijkstra ve diğerleri 1998). iNOS'tan türetilen NO, kolonda TNF-α üretimini uyarır; bu ICAM ve P-selektin sentezinin uyarılması yoluyla nötrofillerin infiltrasyonunu teşvik ederek kolonik doku hasarına yol açar (Yasukawa ve diğerleri, 2012). Yapılan çalışmalarda, sıçanlarda oluşturulan asetik asit-nedenli kolit modellerinde nitrozatif strese bağlı olarak kolonik NO seviyelerinde artış saptanmıştır (Kondamudi ve diğerleri, 2014; Shahid ve diğerleri, 2022; Sharma ve diğerleri, 2017). Çalışmamızda *M. nicaeensis* sulu ekstresi ve polisakkarit fraksiyonu verilen gruplarda kontrol grubuna kıyasla kolonik NO seviyelerinde istatiksel olarak anlamlı düşüş tespit edilmiştir. Sonuçlar Kondamudi ve ark.'nın yaptığı çalışma ile örtüşmemektedir.

Çalışmamızda, *M. nicaeensis*'in sulu ekstresi ÜK'ye karşı polisakkarit fraksiyonundan daha yüksek etkinlik göstermiştir, bu da sulu fraksiyondaki diğer bileşenlerin sinerjik etki gösterdiğini düşündürmüştür.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, bu çalışma *M. nicaeensis*'in anti-enflamatuvar ve antioksidan özellikleri sayesinde ÜK için cesaret verici bir terapötik seçenek olabileceğini göstermektedir. Bulgular, *M. nicaeensis*'in gelecekte İBH tedavisinde geliştirilecek hücre, doku veya bireye özgü tedavilerde veya geleneksel tedavilere katkıda bulunan tamamlayıcı bir terapötik ajan olarak kullanılabileceğini ortaya koymuştur.

Genel olarak değerlendirildiğinde, *M. nicaeensis*'in aktivitesi polisakkaritlerinden ve fenolik içeriğinden kaynaklanıyor şeklinde yorumlanabilir. Ayrıca, ÜK hastalarının sağlık şikayetlerini iyileştirmede ve geleneksel tedavilerinden kaynaklanan yan etki risklerini azaltmada bu bitkinin profilaktik bir takviye olarak kullanılması önerilebilir. Bununla birlikte, insanlar üzerindeki etkilerini doğrulamak için özellikle klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

Aalto, T. R., Firman, M. C. and Riglert, N. E. (t.y.). (1953). *p*-Hydroxybenzoic acid esters as preservatives I. Uses, antibacterial and antifungal studies, properties and determination. *Journal of the American Pharmaceutical Association (Scientific ed.)*, 42 (8), 449-457.

Aeschbach, R., Loliger, J., Scott, C., Murcia, A., Butler, J. anf Aruoma, O. I. (1994). Antioxidant actions of thymol, carvacrol, 6-gingerol, zingerone and hydroxytyrosol. *Food and Chemical Toxicology*, 32 (1), 31-36.

Akkol, E., İlhan, M., Karpuz, B., Tastan, H., Sobarzo-Sánchez, E. and Khan, H. (2020). Beneficial effects of *Ajuga chamaepitys* (L.) Schreber subsp. chia (Schreber) and its iridoids on the colitis model: Histopathological and biochemical evidence. *Food and Chemical Toxicology*, 144, 111589.

Akkol, E., Karpuz, B., Sobarzo-Sánchez, E. and Khan, H. (2020). A phytopharmacological overview of medicinal plants used for prophylactic and treatment of colitis. *Food and Chemical Toxicology*, 144, 111628.

Albiss, B. ve Salem, N. M. (2015). Antibacterial Activity of synthesised Copper Oxide nanoparticles using *Malva sylvestris* leaf extract. Antibacterial Activity of synthesized Copper Oxide Nanoparticles using *Malva sylvestris* Leaf Extract. *SMU Medical Journal*, 2 (1), 91-101.

Allaire, J. M., Crowley, S. M., Law, H. T., Chang, S. Y., Ko, H. J. and Vallance, B. A. (2018). The intestinal epithelium: central coordinator of mucosal immunity. *Trends in Immunology*, 39 (9), 677-696.

Al-Rejaie, S. S., Abuohashish, H. M., Al-Enazi, M. M., Al-Assaf, A. H., Parmar, M. Y. and Ahmed, M. M. (2013). Protective effect of naringenin on acetic acid-induced ulcerative colitis in rats. *World Journal of Gastroenterology*, *19*(34), 5633-5644.

Altyar, A. E., Munir, A., Ishtiaq, S., Rizwan, M., Abbas, K., Kensara, O., Elhady, S. S., Rizg, W. Y., Youssef, F. S. and Ashour, M. L. (2022). *Malva parviflora* leaves and fruits mucilage as natural sources of anti-ınflammatory, antitussive and gastro-protective agents: a comparative study using rat models and gas chromatography. *Pharmaceuticals*, 15 (4), 427.

Ameri, A., Heydarirad, G., Rezaeizadeh, H., Choopani, R., Ghobadi, A. and Gachkar, L. (2016). Evaluation of efficacy of an herbal compound on dry mouth in patients with head and neck cancers: a randomized clinical trial. *Journal of Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, *21*(1), 30-33.

Ananthakrishnan, A.N. (2015). Epidemiology and risk factors for IBD. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 12 (4), 205-217.

Ananthakrishnan, A.N., Issa, M., Beaulieu, D. B., Skaros, S., Knox, J. F., Lemke, K., Emmons, J., Lundeen, S., H., Otterson, M. F. and Binion, D. G. (2009). History of medical hospitalization predicts future need for colectomy in patients with ulcerative colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 15 (2), 176-181.

Ananthakrishnan, A.N., Khalili, H., Konijeti, G. G., Higuchi, L. M., De Silva, P., Fuchs, C. S., Willett, W. C., Richter, J., M. and Chan, A. T. (2014). Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*, 63 (5), 776-784.

Ananthakrishnan, A.N., Khalili, H., Konijeti, G. G., Higuchi, L. M., De Silva, P., Korzenik, J. R., Fuchs, C. S., Willett, W. C., Richter, J. M. and Chan, A. T. (2013). A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 145 (5), 970-977.

Ananthakrishnan, A.N., McGinley, E. L., Saeian, K. and Binion, D. G. (2011). Temporal trends in disease outcomes related to clostridium difficile infection in patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 17 (4), 976-983.

Ananthakrishnan, A.N., Nguyen, D. D., Sauk, J., Yajnik, V. and Xavier, R. J. (2014). Genetic polymorphisms in metabolizing enzymes modifying the association between smoking and inflammatory bowel diseases. *Inflammatory Bowel Diseases*, 20 (5), 783-789.

Ananthakrishnan, Ashwin N., Higuchi, L. M., Huang, E. S., Khalili, H., Richter, J. M., Fuchs, C. S. ve Chan, A. T. (2012). Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for crohn disease and ulcerative colitis. *Annals of Internal Medicine*, 156 (5), 350-359.

Andersen, V., Chan, S., Luben, R., Khaw, K.-T., Olsen, A., Tjonneland, A., Kaaks, R., Grip, O., Bergmann, M.M., Boeing, H., Hultdin, J., Karling, P., Overvad, K., Oldenburg, B., Opstelten, J., Boutron-Ruault, M. C., Carbonnel, F., Racine, A., Key, T., Masala, G., Palli, D., Tumino, R., Trichopoulou, A., Riboli, E. and Hart, A. (2018). Fibre intake and the development of inflammatory bowel disease: A European prospective multi-centre cohort study (EPIC-IBD). *Journal of Crohn's and Colitis*, 12 (2), 129-136.

Andersson, R. E., Olaison, G., Tysk, C. and Ekbom, A. (2001). Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *New England Journal of Medicine*, 344 (11), 808-814.

Andújar, I., Recio, M. C., Giner, R. M., Cienfuegos-Jovellanos, E., Laghi, S., Muguerza, B. and Ríos, J. L. (2011). Inhibition of ulcerative colitis in mice after oral administration of a polyphenol-enriched cocoa extract is mediated by the inhibition of STAT1 and STAT3 phosphorylation in colon cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59 (12), 6474-6483.

Angelidou, I., Chrysanthopoulou, A., Mitsios, A., Arelaki, S., Arampatzioglou, A., Kambas, K., Ritis, D., Tsironidou, V., Moschos, I., Dalla, V., Stakos, D., Kouklakis, G., Mitroulis, I., Ritis, K. and Skendros, P. (2018). REDD1/Autophagy pathway is associated with neutrophil-driven IL-1β Inflammatory response in active ulcerative colitis. *The Journal of Immunology*, 200 (12), 3950-3961.

Anthwal, A., Thakur, B. K., Rawat, M. S. M., Rawat, D. S., Tyagi, A. K. and Aggarwal, B. B. (2014). Synthesis, characterization and *in vitro* anticancer activity of C-5 curcumin analogues with potential to inhibit TNF-α-induced NF-κB activation. *BioMed Research International, 2014*, 524161.

Ardizzone, S., Maconi, G., Russo, A., Imbesi, V., Colombo, E. ve Porro, G. B. (2006). Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut*, 55 (1), 47-53.

Arima, H., Ashida, H. and Danno, G.-I. (2002). Rutin-enhanced antibacterial activities of flavonoids against *Bacillus cereus* and *Salmonella enteritidis*. *Bioscience Biotechnology & Biochemistry*, 66 (5), 1009-1014.

Arts, J., D'Haens, G., Zeegers, M., van Assche, G., Hiele, M., D'Hoore, A., Penninckx, F., Vermeire, S. and Rutgeerts, P. (2004). Long-term outcome of treatment with intravenous cyclosporin in patients with severe ulcerative colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 10 (2), 73-78.

Azaizeh, H., Saad, B., Khalil, K. and Said, O. (2006). The state of the art of traditional arab herbal medicine in the eastern region of the mediterranean: a review. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 3 (2), 229-233.

Bajpai, V. K., Majumder, R. and Park, J. G. (2016). Isolation and purification of plant secondary metabolites using column-chromatographic technique. *Bangladesh Journal of Pharmacology*, 11 (4), 844-848.

Banne, A. F., Amiri, A. and Pero, R. W. (2003). Reduced level of serum thiols in patients with a diagnosis of active disease. *Journal of Anti-Aging Medicine*, 6 (4), 327-334.

Barros, L., Carvalho, A. M. ve Ferreira, I. C. F. R. (2010a). Leaves, flowers, immature fruits and leafy flowered stems of *Malva sylvestris*: A comparative study of the nutraceutical potential and composition. *Food and Chemical Toxicology*, 48 (6), 1466-1472.

Barros, L., Carvalho, A. M. and Ferreira, I. C. F. R. (2010b). Leaves, flowers, immature fruits and leafy flowered stems of *Malva sylvestris*: A comparative study of the nutraceutical potential and composition. *Food and Chemical Toxicology*, 48 (6), 1466-1472.

Batiha, G. E. S., Tene, S. T., Teibo, J. O., Shaheen, H. M., Oluwatoba, O. S., Teibo, T. K. A., Al-Kuraishy, H. M., Al-Garbee, A. I., Alexiou, A. and Papadakis, M. (2023). The phytochemical profiling, pharmacological activities, and safety of malva sylvestris: a review. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 396 (3), 421-440

Baumgart, D. C., MacDonald, J. K. and Feagan, B. (2008). Tacrolimus (FK506) for induction of remission in refractory ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 16 (3), 15-22.

Baydoun, S., Chalak, L., Dalleh, H. and Arnold, N. (2015). Ethnopharmacological survey of medicinal plants used in traditional medicine by the communities of Mount Hermon, Lebanon. *Journal of Ethnopharmacology*, 173, 139-156.

Beaugerie, L., Massot, N., Carbonnel, F., Cattan, S., Gendre, J. P. ve Cosnes, J. (2001). Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *The American Journal of Gastroenterology*, 96 (7), 2113-2116.

Bennike, T. B., Carlsen, T. G., Ellingsen, T., Bonderup, O. K., Glerup, H., Bøgsted, M., Christiansen, G., Birkelund, S., Stensballe, A. and Andersen, V. (2015). Neutrophil extracellular traps in ulcerative colitis: A proteome analysis of intestinal biopsies. *Inflammatory Bowel Diseases*, 21 (9), 2052-2067.

Benso, B., Franchin, M., Massarioli, A. P., Paschoal, J. A. R., Alencar, S. M., Franco, G. C. N. ve Rosalen, P. L. (2016). Anti-inflammatory, anti-osteoclastogenic and antioxidant effects of *Malva sylvestris* extract and fractions: *In vitro* and *in vivo* studies. *PLoS One*, 11 (9), 0162728.

Benso, B., Rosalen, P. L., Alencar, S. M. ve Murata, R. M. (2015). *Malva sylvestris* inhibits inflammatory response in oral human cells. An *in vitro* infection model. *PLoS One*, 10 (10), 0140331.

Bergeron, V., Grondin, V., Rajca, S., Maubert, M.-A., Pigneur, B., Thomas, G., Trugnan, G., Beaugerie, L., Cosnes, J., Masliah, J., Sokol, H., Seksik, P. and Bachelet, M. (2012). Current smoking differentially affects blood mononuclear cells from patients with crohn's disease and ulcerative colitis: Relevance to its adverse role in the disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 18 (6), 1101-1111.

Bernstein, C.N., Rawsthorne, P., Cheang, M. and Blanchard, J. F. (2006). A population-based case control study of potential risk factors for IBD. *American Journal of Gastroenterology*, 101 (5), 993-1002.

Bernstein, C.N. and Shanahan, F. (2008). Disorders of a modern lifestyle: Reconciling the epidemiology of inflammatory bowel diseases. *Gut*, 57 (9), 1185-1191.

Betts, J. W., Kelly, S. M. and Haswell, S. J. (2011). Antibacterial effects of theaflavin and synergy with epicatechin against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* and *Stenotrophomonas maltophilia*. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 38 (5), 421-425.

Bhattacharyya, A., Chattopadhyay, R., Mitra, S. and Crowe, S. E. (2014). Essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiological Reviews*, 94, 329-354.

Biasi, F., Leonarduzzi, G., Oteiza, P.I. and Poli, G. (2013). Inflammatory bowel disease: Mechanisms, redox considerations, and therapeutic targets. *Antioxidants and Redox Signaling*, 19 (14), 1711-1747.

Biasi, Fiorella, Astegiano, M., Maina, M., Leonarduzzi, G. and Poli, G. (2011). Polyphenol supplementation as a complementary medicinal approach to treating inflammatory bowel disease. *Current Medicinal Chemistry*, 18 (31), 4851-4865.

Biedermann, L., Brülisauer, K., Zeitz, J., Frei, P., Scharl, M., Vavricka, S. R., Fried, M., Loessner, M. J., Rogler, G. and Schuppler, M. (2014). Smoking cessation alters intestinal microbiota: Insights from quantitative investigations on human fecal samples using FISH. *Inflammatory Bowel Diseases*, *20*(9), 1496-1501.

Billeter, M., Meier, B. and Sticher, O. (1991). 8-hydroxyflavonoid glucuronides from *Malva sylvestris*. *Phytochemistry*, 30 (3), 987-990.

Bisignano, G., Tomaino, A., Cascio, R. Lo, Crisafi, G., Uccella, N. and Saija, A. (2010). On the in-vitro antimicrobial activity of oleuropein and hydroxytyrosol. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 51 (8), 971-974.

Bitiren, M., Karakilcik, A. Z., Zerin, M., Ozardalı, I., Selek, S., Nazlıgül, Y., Ozgonul, A., Musa, D., and Uzunkoy, A. (2010). Protective effects of selenium and vitamin e combination on experimental colitis in blood plasma and colon of rats. *Biological Trace Element Research*, 136 (1), 87-95.

Blachier, F., de Sá Resende, A., da Silva Fogaça Leite, G., Vasques da Costa, A. and Lancha Junior, A. H. (2018). Colon epithelial cells luminal environment and physiopathological consequences: impact of nutrition and exercise. *Nutrire*, 43 (2), 78-82.

Borges, A., Ferreira, C., Saavedra, M. J. and Simões, M. (2013). Antibacterial activity and mode of action of ferulic and gallic acids against pathogenic bacteria. *Microbial Drug Resistance*, 19 (4), 256-265

Bouma, G. and Strober, W. (2003). The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nature Reviews Immunology*, 3 (7), 521-533.

Bourgonje, A. R., Feelisch, M., Faber, K. N., Pasch, A., Dijkstra, G. and van Goor, H. (2020). Oxidative Stress and Redox-Modulating Therapeutics in Inflammatory Bowel Disease. *Trends in Molecular Medicine*, 26 (11), 1034-1046.

Braegger, C. P., Nicholls, S., Murch, S. H., MacDonald, T. T. and Stephens, S. (1992). Tumour necrosis factor alpha in stool as a marker of intestinal inflammation. *The Lancet*, 339 (8785), 89-91.

Briskin, M., Winsor-Hines, D., Shyjan, A., Cochran, N., Bloom, S., Wilson, J., McEvoy, L. M., Butcher, E. C., Kassam, N., Mackay, C. R., Newman, W. and Ringler, D. J. (1997). Human mucosal addressin cell adhesion molecule-1 ıs preferentially expressed in ıntestinal tract and associated lymphoid tissue. *American Journal of Pathology*, 151 (1), 97-110.

Brotherton, C.S., Martin, C. A., Long, M.D., Kappelman, M.D. and Sandler, R.S. (2016). Avoidance of fiber is associated with greater risk of crohn's disease flare in a 6-month period. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 14 (8), 1130-1136.

Brouillard, R. (1983). The *In Vivo* expressıon of anthocyanın colour in plants *Phytochemistry*. 22 (6), 1311-1323.

Brown, K., DeCoffe, D., Molcan, E. and Gibson, D. L. (2012). Diet-induced dysbiosis of the intestinal microbiota and the effects on immunity and disease. *Nutrients*, 4 (8), 1095-1119.

Campbell, E. L. and Colgan, S. P. (2019). Control and dysregulation of redox signalling in the gastrointestinal tract. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 16 (2), 106-120.

Can, G., Ayvaz, S., Can, H., Karaboğa, İ., Demirtaş, S., Akşit, H., Yılmaz, B., Korkmaz, U., Kurt, M., and Karaca, T. (2016). The efficacy of tyrosine kinase inhibitor dasatinib on colonic mucosal damage in murine model of colitis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, *40*(4), 504-516.

Carbonnel, F., Lavergne, A., Lémann, M., Bitoun, A., Valleur, P., Hautefeuille, P., Galian, A., Modigliani, R. and Rambaud, J. C. (1994). Colonoscopy of acute colitis - A safe and reliable tool for assessment of severity. *Digestive Diseases and Sciences*, 39 (7), 1550-1557.

Carter, M. J., Lobo, A. J. and Travis, S. P. L. (2004). Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*, 53 (5), 1-16.

Catalá, A. (2009). Lipid peroxidation of membrane phospholipids generates hydroxy-alkenals and oxidized phospholipids active in physiological and/or pathological conditions. *Chemistry and Physics of Lipids*, 157 (1), 1-11.

Ceranowicz, P., Warzecha, Z., Cieszkowski, J., Ceranowicz, D., Kúsnierz-Cabala, B., Bonior, J., Jaworek, J., Ambrozy, T., Gil, K., Olszanecki, R., Pihut, M. and Dembínski, A. (2017). Essential role of growth hormone and IGF-1 in therapeutic effect of ghrelin in the course of acetic acid-induced colitis. *International Journal of Molecular Sciences*, 18 (6), 1118.

Cetinkaya, A., Bulbuloglu, E., Kantarceken, B., Ciralik, H., Kurutas, E. B., Buyukbese, M. A. and Gumusalan, Y. (2006). Effects of L-carnitine on oxidant/antioxidant status in acetic acid-induced colitis. *Digestive Diseases and Sciences*, 51 (3), 488-494.

Chan, S. S. M., Luben, R., Bergmann, M. M., Boeing, H., Olsen, A., Tjonneland, A., Overvad, K., Kaaks, R., Kennedy, H., Khaw, K. T., Riboli, E. and Hart, A. R. (2011). Aspirin in the aetiology of Crohn's disease and ulcerative colitis: A European prospective cohort study. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 34 (6), 649-655.

Chang, N.-S., Joki, N., Mattison, J., Dinh, T. and John, S. (1997). Characterization of serum adhesive proteins that block tumor necrosis factor-mediated cell death. *Cell Death & Differentiation*, 4 (8), 779-786.

Chapman-Kiddell, C. A., Davies, P. S. W., Gillen, L. and Radford-Smith, G. L. (2010). Role of diet in the development of inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 16 (1), 137-151.

Cheng, C.-L. and Wang, Z. Y. (2006). Bacteriostasic activity of Anthocyanin of *Malva sylvestris*. *Journal of Forestry Research*, 17, 83-85.

Chiclana, C. F., Enrique, A. and Consolini, A. (2009). Topical antiinflammatory activity of *Malva sylvestris* L. (Malvaceae) on carragenin-induced edema in rats. *Latin American Journal of Pharmacy*, 28, 275-278.

Classen, B. and Wolfgang, B. (1998). High molecular weight acidic polysaccharides from *Malva sylvestris* and *Alcea rosea*. *Planta Medica*, 64 (7), 640-644.

Classen, B. and Wolfgang, B. (2002). An Arabinogalactan-Protein from Cell Culture of Malva sylvestris. *Planta Medica*, 68 (3), 232-236.

Closa, D. and Folch-Puy, E. (2004). Oxygen free radicals and the systemic inflammatory response. *IUBMB Life*. 56 (4), 185-91

Cohavy, O., Bruckner, D., Gordon, L. K., Misra, R., Wei, B., Eggena, M. E., Targan, S. R. and Braun, J. (2000). Colonic bacteria express an ulcerative colitis pANCA-related protein epitope. *Infection and Immunity*, 68 (3), 1542-1548.

Colombel, J. F., Rutgeerts, P., Reinisch, W., Esser, D., Wang, Y., Lang, Y., Marano, C. W., Strauss, R., Oddens, B. J., Feagan, B. G., Hanauer, S. B., Lichtenstein, G. R., Present, D., Sands, B. E. and Sandborn, W. J. (2011). Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 141 (4), 1194-1201.

Conner, D. E. and Beuchat, L. (2006). Effects of essential oils from plants on growth of food spoilage yeasts. *Journal of Food Science*, 49, 429-434.

Cornish, J. A., Tan, E., Simillis, C., Clark, S. K., Teare, J. and Tekkis, P. P. (2008). The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology*, 103 (9), 2394-2400.

Cortese-Krott, M. M., Santolini, J., Wootton, S. A., Jackson, A. A. and Feelisch, M. (2019). *The reactive species interactome*. *Oxidative Stress: Eustress and Distress*.

Coskun, M. (2014). Intestinal epithelium in inflammatory bowel disease. *Frontiers in Medicine*, 1 (24), 25-42.

Cutillo, F., D'Abrosca, B., DellaGreca, M., Fiorentino, A. and Zarrelli, A. (2006a). Terpenoids and phenol derivatives from *Malva silvestris*. *Phytochemistry*, 67 (5), 481-485.

Cutillo, F., D'Abrosca, B., DellaGreca, M., Fiorentino, A. and Zarrelli, A. (2006b). Terpenoids and phenol derivatives from *Malva sylvestris*. *Phytochemistry*, 67 (5), 481-485.

Danese, S., Grisham, M., Hodge, J. and Telliez, J.-B. (2016). JAK inhibition using tofacitinib for inflammatory bowel disease treatment: A hub for multiple inflammatory cytokines. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, 310 (3), 155-162.

Danese, Silvio, D'Amico, F., Bonovas, S. and Peyrin-Biroulet, L. (2018). Positioning tofacitinib in the treatment algorithm of moderate to severe ulcerative colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 24 (10) 2106-2112.

Danese, Silvio and Fiocchi, C. (2011). Ulcerative colitis. *The New England Journal of Medicine*, 365 (18) 1713-1725.

Dave, M., Higgins, P. D., Middha, S. and Rioux, K. P. (2012). The human gut microbiome: Current knowledge, challenges, and future directions. *Translational Research*, 160 (4), 246-257.

Delfine, S., Marrelli, M., Conforti, F., Formisano, C., Rigano, D., Menichini, F. and Senatore, F. (2017). Variation of *Malva sylvestris* essential oil yield, chemical composition and biological activity in response to different environments across Southern Italy. *Industrial Crops and Products*, 98, 29-37.

Derikx, L. A. A. P., Dieleman, L. A. and Hoentjen, F. (2016). Probiotics and prebiotics in ulcerative colitis. *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*, 30 (1), 55-71.

DeRoche, T. C., Xiao, S. Y. and Liu, X. (2014). Histological evaluation in ulcerative colitis. *Gastroenterology Report*, 2 (3), 178-192.

Desai, M. S., Seekatz, A. M., Koropatkin, N. M., Kamada, N., Hickey, C. A., Wolter, M., Pudlo, N. A., Kitamoto, S., Terrapon, N., Muller, A., Young, V. B., Henrissat, B., Wilmes, P., Stappenbeck, T. S., Núñez, G. and Martens, E. C. (2016). A dietary fiber-deprived gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility. *Cell*, 167 (5), 1339-1353.

D'Haens, G. (1997). Patchy cecal inflammation associated with distal ulcerative colitis: A prospective endoscopic study. *American Journal of Gastroenterology*, 92 (8), 1275-1279.

D'Haens, G.R., Panaccione, R., Higgins, P.D.R., Vermeire, S., Gassull, M., Chowers, Y., Hanauer, S.B., Herfarth, H., Hommes, D.W., Kamm, M., Löfberg, R., Quary, A., Sands, B., Sood, A., Watermeyer, G., Lashner, B., Lémann, M., Plevy, S., Reinisch, W., Schreiber, S., Siegel, C., Targan, S., Watanabe, M., Feagan, B., Sandborn, W.J., Colombel, J. F. and Travis, S. (2011). The London position statement of the World Congress of gastroenterology on biological therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: When to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response. *American Journal of Gastroenterology*, 106 (2), 199-212.

Dinallo, V., Marafini, I., Fusco, D. Di, Laudisi, F., Franzè, E., Grazia, A. Di, Figliuzzi, M. M., Caprioli, F., Stolfi, C., Monteleone, I. and Monteleone, G. (2019). Neutrophil extracellulartraps sustain inflammatory signals in ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*, 13 (6), 772-784.

Dinesen, L. C., Walsh, A. J., Protic, M. N., Heap, G., Cummings, F., Warren, B. F., George, B., Mortensen, N. J. M. and Travis, S. P. L. (2010). The pattern and outcome of acute severe colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*, 4 (4), 431-437.

Drakes, M. L., Czinn, S. J. and Blanchard, T. G. (2004). Isolation and purification of colon lamina propria dendritic cells from mice with colitis. *Cytotechnology*, 46 (2-3), 151-161.

Dröge, W. (2002). Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological Reviews*, 82, 47-95.

D'Souza, S., Levy, E., Mack, D., Israel, D., Lambrette, P., Ghadirian, P., Deslandres, C., Morgan, K., Seidman, E. G. and Amre, D. K. (2008). Dietary patterns and risk for Crohn's disease in children. *Inflammatory Bowel Diseases*, 14 (3), 367-373.

Du, L. and Ha, C. (2020). Epidemiology and pathogenesis of ulcerative colitis. *Gastroenterology Clinics of North America*. 49 (4) 643-654.

DuBois, Michel., Gilles, K. A., Hamilton, J. K., Rebers, P. A. and Smith, Fred. (1956). Colorimetric method for determination of sugars and related substances. *Analytical Chemistry*, 28 (3), 350-356.

Dubuquoy, L., Å Jansson, E., Deeb, S., Rakotobe, S., Karoui, M., Colombel, J. F., Auwerx, J., Petterson, S. and Desreumaux, P. (2003). Impaired expression of peroxisome proliferator-activated receptor γin ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 124 (5), 1265-1276.

Elmore, S. (2007). A review of programmed cell death. *Toxicologic pathology*, 35, 495-516.

Elsagh, M., Fartookzadeh, M. R., Kamalinejad, M., Anushiravani, M., Feizi, A., Behbahani, F. A., Rafiei, R., Arjmandpour, A. and Adibi, P. (2015). Efficacy of the *Malva sylvestris* L. flowers aqueous extract for functional constipation: A placebo-controlled trial. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 21 (2), 105-111.

Epstein, J., Sanderson, I. R. and MacDonald, T. T. (2010). Curcumin as a therapeutic agent: the evidence from *in vitro*, animal and human studies. *British journal of nutrition*, 103 (11), 1545-1557.

Etchevers, M.J., Aceituno, M., García-Bosch, O., Ordás, I., Sans, M., Ricart, E. and Panés, J. (2009). Risk factors and characteristics of extent progression in ulcerative colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 15 (9), 1320-1325.

Fabia, R., Widenb, R., A R'rajaba, A., Anderssona, R., Ahrena, B., Bengmarka, S. and Une, J. (1992). Acetic acid Colitis Experimental model Acetic Acid-Induced Colitis in the Rat: A Reproducible Experimental Model for Acute Ulcerative Colitis. *Europian Surgical Research*, 24, 211-225.

Farag, M.A., Porzel, A. ve Wessjohann, L. A. (2012). Comparative metabolite profiling and fingerprinting of medicinal licorice roots using a multiplex approach of GC–MS, LC–MS and 1D NMR techniques. *Phytochemistry*, 76, 60-72.

Faubion Jr., W. A., Loftus Jr., E. V., Harmsen, W. S., Zinsmeister, A. R. ve Sandborn, W. J. (2001). The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: A population-based study. *Gastroenterology*, 121 (2), 255-260.

Feakins, R. M. (2013). Inflammatory bowel disease biopsies: Updated British Society of Gastroenterology reporting guidelines. *Journal of Clinical Pathology*, 66 (12), 1005-1026.

Felder, J. B., Korelitz, B. I., Rajapakse, R., Schwarz, S., Horatagis, A. P. and Gleim, G. (2000). Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease: a case-control study. *The American Journal of Gastroenterology*, 95 (8), 1949-1954.

Flack, H. D. (1983). On enantiomorph-polarity estimation. *Acta Cryst* A39, 876-881.

Frank, D. N., St. Amand, A. L., Feldman, R. A., Boedeker, E. C., Harpaz, N. and Pace, N. R. (2007). Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104 (34), 13780-13785.

Friedrich, M., Pohin, M. and Powrie, F. (2019). Cytokine networks in the pathophysiology of ınflammatory bowel disease. *Immunity*, 50 (4), 992-1006.

Fuss, I. J., Heller, F., Boirivant, M., Leon, F., Yoshida, M., Fichtner-Feigl, S., Yang, Z., Exley, M., Kitani, A., Blumberg, R. S., Mannon, P. and Strober, W. (2004). Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *Journal of Clinical Investigation*, 113 (10), 1490-1497.

Gasparetto, J. C., Martins, C. A. F., Hayashi, S. S., Otuky, M. F. and Pontarolo, R. (2012). Ethnobotanical and scientific aspects of *Malva sylvestris* L.: A millennial herbal medicine. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 64 (2), 172-189.

Geerling, B. J., Dagnelie, P. C., Badart-Smook, A., Russel, M. G., Stockbrügger, R. W. and Brummer, R.-J. M. (2000). Diet as a risk factor for the development of ulcerative colitis. *Official journal of the American College of Gastroenterology*, 95 (4), 1008-1013.

Ghaisas, M. M., Kshirsagar, S. B. and Sahane, R. S. (2014). Evaluation of wound healing activity of ferulic acid in diabetic rats. *International Wound Journal*, 11 (5), 523-532.

Ghasemi Pirbalouti, A. and Koohpyeh, A. (2011). Wound healing activity of extracts of *Malva sylvestris* and *Stachys lavandulifolia*. *International Journal of Biology*, 3 (1), 1916-968

Ghasemi-Pirbaluti, M., Motaghi, E., Najafi, A. and Hosseini, M. J. (2017). The effect of theophylline on acetic acid induced ulcerative colitis in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *90*, 153-159.

Gill, P. A., van Zelm, M. C., Muir, J. G. and Gibson, P. R. (2018). Review article: short chain fatty acids as potential therapeutic agents in human gastrointestinal and inflammatory disorders. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 48 (1), 15-34.

Gisbert, J. P., González-Lama, Y. and Maté, J. (2007). Systematic review: Infliximab therapy in ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 25 (1), 19-37.

Gisbert, J. P., Linares, P. M., McNicholl, A. G., MatÉ, J. and GomollÓn, F. (2009). Meta-analysis: The efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 30 (2), 126-137

Gomathi, K., Gopinath, D., Ahmed, M. R. and Jayakumar, R. (2003). Quercetin incorporated collagen matrices for dermal wound healing processes in rat. *Biomaterials*, 24 (16), 2767-2772.

Gonda, R., Tomoda, M., Shimizu, N. and Yamada, H. (1990). Structure and anticomplementary activity of an acidic polysaccharide from the leaves of Malva sylvestris var. mauritiana. *Carbohydrate Research*, 198 (2), 323-329.

Grisham, M. B. and Granger, D. N. (1988). Neutrophil-mediated mucosal injury. *Digestive Diseases and Sciences*, 33 (3), 6-15.

Gupta, S. C., Tyagi, A. K., Deshmukh-Taskar, P., Hinojosa, M., Prasad, S. and Aggarwal, B. B. (2014). Downregulation of tumor necrosis factor and other proinflammatory biomarkers by polyphenols. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 559, 91-99.

Hagar, H. H., El Medany, A., El Eter, E. and Arafa, M. (2007). Ameliorative effect of pyrrolidinedithiocarbamate on acetic acid-induced colitis in rats. *European Journal of Pharmacology*, 554 (1), 69-77.

Hallert, C., Björck, I., Nyman, M., Pousette, A., Grännö, C. and Svensson, H. (2003). Increasing fecal butyrate in ulcerative colitis patients by diet: controlled pilot study. *Inflammatory Bowel Diseases,* 9 (2), 116-21.

Hamedi, A., Rezaei, H., Azarpira, N., Jafarpour, M. and Ahmadi, F. (2016a). Effects of malva sylvestris and its isolated polysaccharide on experimental ulcerative colitis in rats. *Journal of Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 21 (1), 14-22.

Hamedi, A., Rezaei, H., Azarpira, N., Jafarpour, M. ve Ahmadi, F. (2016b). Effects of malva sylvestris and its isolated polysaccharide on experimental ulcerative colitis in rats. *Journal of Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 21 (1), 14-22.

Hanauer, S. B., Sandborn, W. J., Dallaire, C., Archambault, A., Yacyshyn, B., Yeh, C. and Smith-Hall, N. (2007). Delayed-release oral mesalamine 4.8 g/day (800 mg tablets) compared with 2.4 g/day (400 mg tablets) for the treatment of mildly to moderately active ulcerative colitis: The ASCENDI trial. *Canadian Journal of Gastroenterology*, 21 (12), 827-834.

Hansen, T. S., Jess, T., Vind, I., Elkjaer, M., Nielsen, M. F., Gamborg, M. and Munkholm, P. (2011). Environmental factors in inflammatory bowel disease: A case-control study based on a Danish inception cohort. *Journal of Crohn's and Colitis*, 5 (6), 577-584.

Harries, A. D., Baird, A. and Rhodes, J. (1982). Non-smoking: A feature of ulcerative colitis. *British Medical Journal*, 284 (6317), 706.

Hart, A. L., Al-Hassi, H. O., Rigby, R. J., Bell, S. J., Emmanuel, A. V., Knight, S. C., Kamm, M. A., and Stagg, A. J. (2005). Characteristics of intestinal dendritic cells in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 129 (1), 50-65.

Hart, A. R., Luben, R., Olsen, A., Tjonneland, A., Linseisen, J., Nagel, G., Berglund, G., Lindgren, S., Grip, O., Key, T., Appleby, P., Bergmann, M. M., Boeing, H., Hallmans, G., Danielsson, A., Palmqvist, R., Sjodin, H., Hagglund, G., Overvad, K., Palli, D., Masala, G., Riboli, E., Kennedy, H., Welch, A., Khaw, K. T., Day, N. and Bingham, S. (2008). Diet in the aetiology of ulcerative colitis: A European prospective cohort study. *Digestion*, 77 (1), 57-64.

Tjonneland, A., Overvad, K., Bergmann, M.M., Nagel, G., Linseisen, J., Hallmans, G., Palmqvist, R., Sjodin, H., Hagglund, G., Berglund, G., Lindgren, S., Grip, O., Palli, D., Day, N. E., Khaw, K-T., Bingham, S., Riboli, E., Kennedy, H. and A Hart (2009). 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*, 58 (12), 1606-1611.

Hartmann, R. M., Morgan Martins, M. I., Tieppo, J., Fillmann, H. S. and Marroni, N. P. (2012). Effect of boswellia serrata on antioxidant status in an experimental model of colitis rats ınduced by acetic acid. *Digestive Diseases and Sciences*, 57 (8), 2038-2044.

Hawash, M., Jaradat, N., Elaraj, J., Hamdan, A., Lebdeh, S. A. and Halawa, T. (2020). Evaluation of the hypoglycemic effect of seven wild folkloric edible plants from Palestine (Antidiabetic effect of seven plants from Palestine). *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, 17 (1), 31323003.

Hawthorne, A. B., Logan, R. F. A., Hawkey, C. J., Foster, P. N., Axon, A. T. R., Swarbrick, E. T., Scott, B. B. and Lennard-Jones, J. E. (1992). Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *British Medical Journal*, 305 (6844), 20-22.

He, Y., Yue, Y., Zheng, X., Zhang, K., Chen, S. and Du, Z. (2015). Curcumin, inflammation, and chronic diseases: how are they linked? *Molecules*, 20 (5), 9183-9213.

Heller, F., Fromm, A., Gitter, A. H., Mankertz, J. and Schulzke, J.-D. (2008). 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 Immunology*, 1, 58-61.

Heller, F., Fuss, I. J., Nieuwenhuis, E. E., Blumberg, R. S. and Strober, W. (2002). Oxazolone colitis, a Th2 colitis model resembling ulcerative colitis, is mediated by IL-13-producing NK-T cells. *Immunity*, 17 (5), 629-638.

Heller, F., Florian, P., Bojarski, C., Richter, J., Christ, M., Hillenbrand, B., Mankertz, J., Gitter, A. H., Bürgel, N., Fromm, M., Zeitz, M., Fuss, I., Strober, W. and Schulzke, J. D. (2005). Interleukin-13 is the key effector th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and Cell Restitution. *Gastroenterology*, 129 (2), 550-564.

Heydarirad, G., Rezaeizadeh, H., Choopani, R., Mosavat, S. H. and Ameri, A. (2017a). Efficacy of a traditional Persian medicine preparation for radiation-induced xerostomia: a randomized, open-label, active-controlled trial. *Journal of Integrative Medicine*, 15 (3), 201-208.

Heydarirad, G., Rezaeizadeh, H., Choopani, R., Mosavat, S. H. and Ameri, A. (2017b). Efficacy of a traditional Persian medicine preparation for radiation-induced xerostomia: a randomized, open-label, active-controlled trial. *Journal of Integrative Medicine*, 15 (3), 201-208.

Hiçsönmez, Ü., Ereeş, F. S., Özdemir, C., Özdemir, A. and Çam, S. (2009). Determination of major and minor elements in the malva sylvestris L. from turkey using ICP-OES techniques. *Biological Trace Element Research*, 128 (3), 248-257.

Higuchi, L. M., Khalili, H., Chan, A. T., Richter, J. M., Bousvaros, A. and Fuchs, C. S. (2012). A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *American Journal of Gastroenterology*, 107 (9), 1399-1406.

Hindorff, L. A., Sethupathy, P., Junkins, H. A., Ramos, E. M., Mehta, J. P., Collins, F. S. and Manolio, T. A. (2009). Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106 (23), 9362-9367.

Ho, G. T., Porter, R. J. and Kalla, R. (2020). Ulcerative colitis: Recent advances in the understanding of disease pathogenesis. *F1000Research*. 3(4), 22-32.

Hoie, O., Wolters, F. L., Riis, L., Bernklev, T., Aamodt, G., Clofent, J., Tsianos, E., Beltrami, M., Odes, S., Munkholm, P., Vatn, M., Stockbrügger, R. W. and Moum, B. (2007). Low colectomy rates in ulcerative colitis in an unselected european cohort followed for 10 years. *Gastroenterology*, 132 (2), 507-515.

Hortin, G. L., Sviridov, D. and Anderson, N. L. (2008). High-abundance polypeptides of the human plasma proteome comprising the top 4 logs of polypeptide abundance. *Clinical Chemistry*, 54 (10), 1608-1616.

Hou, J. K., Abraham, B. and El-Serag, H. (2011). Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: A systematic review of the literature. *American Journal of Gastroenterology*, 106 (4), 563-573.

Jandhyala, S. M., Talukdar, R., Subramanyam, C., Vuyyuru, H., Sasikala, M. and Reddy, D. N. (2015). Role of the normal gut microbiota. *World Journal of Gastroenterology*, 21 (29), 8836-8847.

Jess, T., Gamborg, M., Munkholm, P. and Sørensen, T. I. A. (2007). Overall and cause-specific mortality in ulcerative colitis: Meta-analysis of population-based inception cohort studies. *American Journal of Gastroenterology*, 102 (3), 609-617.

Jess, T., Loftus Jr., E. V., Velayos, F. S., Harmsen, W. S., Zinsmeister, A. R., Smyrk, T. C., Schleck, C. D., Tremaine, W. J., Melton, L. J., Munkholm, P. and Sandborn, W. J. (2006). Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from olmsted county, Minnesota. *Gastroenterology*, 130 (4), 1039-1046.

Jiang, J. and Struhl, G. (1998). Regulation of the hedgehog and wingless signalling pathways by the f- box/wd40-repeat protein Slimb. *Nature*, 391 (6666), 493-496.

Jonges, L. E., Fred Nagelkerke, J., Geeske Ensink, N., van der Velde, E. A., E M Tollenaar, R. A., Jan Fleuren, G., van de Velde, C. J., Morreau, H., and K Kuppen, P. J. (2001). Caspase-3 activity as a prognostic factor in colorectal carcinoma. *Laboratory Investigation*, 81 (5), 681-688.

Jorch, S. K. and Kubes, P. (2017). An emerging role for neutrophil extracellular traps in noninfectious disease. *Nature Medicine*, 23, 279-287.

Jostins, L., Ripke, S., Weersma, R. K., Duerr, R. H., McGovern, D. P., Hui, K. Y, and Cho, J. H. (2012). Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*, 491 (7422), 119-124.

Kamm, M. A., Lichtenstein, G. R., Sandborn, W. J., Schreiber, S., Lees, K., Barrett, K. and Joseph, R. (2008). Randomised trial of once- or twice-daily MMX mesalazine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Gut*, 57 (7), 893-902.

Kandiel, A. and Lashner, B. (2006). Cytomegalovirus colitis complicating inflammatory bowel disease. *American Journal of Gastroenterology*, 101 (12), 2857-2865.

Kane, S. V. (2006). Systematic review: Adherence issues in the treatment of ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 23 (5), 577-585.

Kapoor, M., Howard, R., Hall, I. and Appleton, I. (2004). Effects of epicatechin gallate on wound healing and scar formation in a full thickness ıncisional wound healing model in rats. *American Journal of Pathology*, 165 (1), 299-307.

Karamanoğlu, K. (1973). *Farmasötik Botanik Ders Kitabı*. Ankara: Pegem, 329.

Karawya S. I., Afifi M. S. and Balbaa, S. I. (1971). Investigation of the carbohydrate contents of certain mucilaginous plants. *Planta Medica*, 20 (03), 14-23.

Kaulmann, A. and Bohn, T. (2016). Bioactivity of polyphenols: preventive and adjuvant strategies toward reducing inflammatory bowel diseases-promises, perspectives, and pitfalls. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 3, 12-18.

Kaur, A. ve Goggolidou, P. (2020). Ulcerative colitis: Understanding its cellular pathology could provide insights into novel therapies. *Journal of Inflammation (United Kingdom)*, 8(2), 22-32.

Keshavarzi, Z., Shakeri, F., Barreto, G. E., Bibak, B., Sathyapalan, T. and Sahebkar, A. (2019). Medicinal plants in traumatic brain injury: Neuroprotective mechanisms revisited. *BioFactors*. 45 (4), 517-535

Keshavarzian, A., Sedghi, S., Kanofsky, J., List, T., Robinson, C., Ibrahim, C. and Winship, D. (1992). Excessive production of reactive oxygen metabolites by inflamed colon: Analysis by chemiluminescence probe. *Gastroenterology*, 103 (1), 177-185.

Khan, M. N., Lane, M. E., McCarron, P. A. and Tambuwala, M. M. (2018). Caffeic acid phenethyl ester is protective in experimental ulcerative colitis via reduction in levels of pro-inflammatory mediators and enhancement of epithelial barrier function. *Inflammopharmacology*, 26 (2), 561-569.

Khor, B., Gardet, A. and Xavier, R. J. (2011). Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*, 474 (7351), 307-317.

Kiela, P. R. and Ghishan, F. K. (2016). Physiology of intestinal absorption and secretion. *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*, 30 (2), 145-159.

Kim, Y. S. and Ho, S. B. (2010). Intestinal goblet cells and mucins in health and disease: Recent insights and progress. *Current Gastroenterology Reports*, 12 (5), 319-30

Knoop, K. A., McDonald, K. G., McCrate, S., McDole, J. R. and Newberry, R. D. (2015). Microbial sensing by goblet cells controls immune surveillance of luminal antigens in the colon. *Mucosal Immunology*, 8 (1), 198-210.

Ko, J. H., Cho, S. M., Joo, S. W., Kim, H. G., Lee, Y. G., Kang, S. C. and Baek, N. I. (2018). Glycosyl glycerides from the aerial parts of Malva verticillata and their chemopreventive effects. *Bioorganic Chemistry*, 78, 381-392.

Ko, J. H., Rodriguez, I., Joo, S. W., Kim, H. G., Lee, Y. G., Kang, T. H. and Baek, N. I. (2019). Synergistic effect of two major components of malva verticillata in the recovery of alloxan-damaged pancreatic ıslet cells in zebrafish. *Journal of Medicinal Food*, 22 (2), 196-201.

Kobayashi, T., Siegmund, B., Le Berre, C., Wei, S. C., Ferrante, M., Shen, B., Ferrante, M., Shen, B., Bernstein, C. N., Danese, S., Peyrin-Biroulet, L. and Hibi, T. (2020). Ulcerative colitis. *Nature Reviews Disease Primers*, 6 (1), 74.

Kolgazi, M., Uslu, U., Yuksel, M., Velioglu-Ogunc, A., Ercan, F. and Alican, I. (2013). The role of cholinergic anti-inflammatory pathway in acetic acid-induced colonic inflammation in the rat. *Chemico-Biological Interactions*, 205 (1), 72-80.

Kondamudi, P. K., Kovelamudi, H., Mathew, G., Nayak, P. G., Rao, M. C. and Shenoy, R. R. (2014). Investigation of sesamol on myeloperoxidase and colon morphology in acetic acid-Induced inflammatory bowel disorder in albino rats. *The Scientific World Journal*, 85-92.

Kong, S., Zhang, Y. H. and Zhang, W. (2018). Regulation of intestinal epithelial cells properties and functions by amino acids. *BioMed Research International*, 36, 48-52.

Kornbluth, A. and Sachar, D. B. (2010). Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American college of gastroenterology, practice parameters committee. *American Journal of Gastroenterology*, 105 (3), 501-523.

Koutroubakis, I. E. and Vlachonikolis, I. G. (2000). Appendectomy and the development of ulcerative colitis: results of a metaanalysis of published case-control studies. *The American Journal of Gastroenterology*, 95 (1), 171-176.

Kroes13, B. H., Van Den Berg1, A. I., Quarles Van Ufford', H. C., Van Dijk2, H. and Labadie', A. P. (1992). Anti-inflammatory activity of gallic acid. *Planta medica*, 58 (6), 499-504.

Krug, S. M., Bojarski, C., Fromm, A., Lee, I. M., Dames, P., Richter, J. F., Turner, J. R., Fromm, M. and Schulzke, J. D. (2018). Tricellulin is regulated via interleukin-13-receptor α2, affects macromolecule uptake, and is decreased in ulcerative colitis. *Mucosal Immunology*, 11 (2), 345-356.

Kruis, W., Jonaitis, L., Pokrotnieks, J., Mikhailova, T. L., Horynski, M., Bátovskã, M., Lozynsky, Y. S., Zakharash, Y., Rácz, I., Kull, K., Vcev, A., Faszczyk, M., Dilger, K., Greinwald, R. and Mueller, R. (2011). Randomised clinical trial: A comparative dose-finding study of three arms of dual release mesalazine for maintaining remission in ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 33 (3), 313-322.

Kühn, H. and Borchert, A. (2002). Regulation of enzymatic lipid peroxidation: the interplay of peroxidizing and peroxide reducing enzymes. *Free Radical Biology and Medicine*, 33 (2), 154-172.

Küpeli Akkol, E., Gürağaç Dereli, F. T., Taştan, H., Sobarzo-Sánchez, E. and Khan, H. (2020). Effect of *Sorbus domestica* and its active constituents in an experimental model of colitis rats induced by acetic acid. *Journal of Ethnopharmacology*, 251, 112521.

Lagunas-Herrera, H., Tortoriello, J., Herrera-Ruiz, M., Belen Martínez-Henández, G., Zamilpa, A., Santamaría, L. A, Lorenzana, M. G., Lombardo-Earl, G. and Jiménez-Ferrer, E. (2019). Acute and chronic antihypertensive effect of fractions, tiliroside and scopoletin from *Malva parviflora*. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 42 (1), 18-25.

Laharie, D., Bourreille, A., Branche, J., Allez, M., Bouhnik, Y., Filippi, J. And Lémann, M. (2012). Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *The Lancet*, 380 (9857), 1909-1915.

Langholz, E., Munkholm, P., Davidsen, M. and Binder, V. (1992). Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 103 (5), 1444-1451.

Langholz, E., Munkholm, P., Davidsen, M. and Binder, V. (1994). Course of ulcerative colitis: Analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology*, 107 (1), 3-11.

Langholz, E., Munkholm, P., Davidsen, M., Nielsen, O. H. and Binder, V. (1996). Changes in extent of ulcerative colitis: a study on the course and prognostic factors. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 31 (3), 260-266.

Langholz, E., Munkholm, P., Nielsen, O.H., Kreiner, S. and Binder, V. (1991). Incidence and prevalence of ulcerative colitis in copenhagen county from 1962 to 1987. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 26 (12), 1247-1256.

Lans, C., Turner, N., Khan, T., Brauer, G. and Boepple, W. (2007). Ethnoveterinary medicines used for ruminants in British Columbia, Canada. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 3, 11.

Lathrop, S. K., Bloom, S. M., Rao, S. M., Nutsch, K., Lio, C.-W., Santacruz, N. and Hsieh, C.-S. (2011). Peripheral education of the immune system by colonic commensal microbiota. *Nature*, 478 (7368), 250-254.

Le Leu, R.K., Young, G.P., Hu, Y., Winter, J. and Conlon, M. A. (2013). Dietary red meat aggravates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice whereas resistant starch attenuates inflammation. *Digestive Diseases and Sciences*, 58 (12), 3475-3482.

Leblanc, S., Allez, M., Seksik, P., Flourié, B., Peeters, H., Dupas, J. L. and Lémann, M. (2011). Successive treatment with cyclosporine and infliximab in steroid-refractory ulcerative colitis. *American Journal of Gastroenterology*, 106 (4), 771-777.

Leung, Y., Panaccione, R., Hemmelgarn, B. and Jones, J. (2008). Exposing the weaknesses: A systematic review of azathioprine efficacy in ulcerative colitis. *Digestive Diseases and Sciences*, 53 (6), 1455-1461.

Lichtiger, S., Present, D. H., Kornbluth, A., Gelernt, I., Bauer, J., Galler, G. and Hanauer, S. (1994). Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *New England Journal of Medicine*, 330 (26), 1841-1845.

Lin, N. and Simon, M. C. (2016). Hypoxia-inducible factors: Key regulators of myeloid cells during inflammation. *Journal of Clinical Investigation*. 126 (10), 3661-3671.

Liu, J. Z., Van Sommeren, S., Huang, H., Ng, S. C., Alberts, R., Takahashi, A. and Weersma, R. K. (2015). Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nature Genetics*, 47 (9), 979-986.

Liu, L., Wang, Z.-P., Xu, C.-T., Pan, B.-R., Mei, Q.-B., Long, Y. and Zhou, S.-Y. (2003). Effects of Rheum tanguticum polysaccharide on TNBS-induced colitis and CD4+ T cells in rats. *World Journal of Gastroenterology*, 9 (10), 2284.

Liu, S., Zhou, X., Li, W., Zhang, H., Zhang, B., Li, G., and Peng, L. (2015). Diosmetin inhibits the expression of alpha-hemolysin in Staphylococcus aureus. *Antonie van Leeuwenhoek*, 108 (2), 383-389.

Loftus Jr., E. V., Harewood, G. C., Loftus, C. G., Tremaine, W. J., Harmsen, W. S., Zinsmeister, A. R. And Sandborn, W. J. (2005). PSC-IBD: A unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut*, 54 (1), 91-96.

Loftus, E. V. and Sandborn, W. J. (2002). Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Clinics of North America*, 31 (1),1-20.

Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. and Randall, R. J. (1951). Protein measurement with the folin phenol reagent. *Journal of Biological Chemistry*, 193 (1), 265-275.

Lúcia Cogo, L., Leise Bastos Monteiro, C., Dallarmi Miguel, M., Gomes Miguel, O., Machado Cunico, M., Lima Ribeiro, M. And Maria Dalla Costa, L. (2010). Anti-*Helicobacter pylori* activity of plant extracts traditionally used for the treatment of gastrointestinal disorders. *Brazilian Journal of Microbiology*, 41, 304-309.

Magro, A., Carolino, M., Bastos, M. and Mexia, A. (2006). Efficacy of plant extracts against stored products fungi. *Revista Iberoamericana de Micología*, 23 (3), 176-178.

Magro, F., Rodrigues, A., Vieira, A. I., Portela, F., Cremers, I., Cotter, J. and Garcia, E. B. (2012). Review of the disease course among adult ulcerative colitis population-based longitudinal cohorts. *Inflammatory Bowel Diseases*, 18 (3), 573-583.

Mahid, S. S., Minor, K. S., Soto, R. E., Hornung, C. A. and Galandiuk, S. (2006). Smoking and inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings*, 81 (11), 1462-1471.

Manach, C., Williamson, G., Morand, C., Scalbert, A. and Rémésy, C. (2005). Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 81 (1), 230-242.

Marshall, J. K. and Irvine, E. J. (1997). Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: A meta-analysis. *Gut*, 40 (6), 775-781.

Marshall, J. K., Thabane, M., Steinhart, A. H., Newman, J. R., Anand, A. and Irvine, E. J. (2010). Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 20 (1), CD004115.

Marteau, P., Probert, C. S., Lindgren, S., Gassul, M., Tan, T. G., Dignass, A. and Foldager, M. (2005). Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: A randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut*, 54 (7), 960-965.

Martín, R., Chain, F., Miquel, S., Motta, J.-P., Vergnolle, N., Sokol, H. and Langella, P. (2017). Using murine colitis models to analyze probiotics–host interactions. *FEMS Microbiology Reviews*, 41 (1), 49-70.

Martini, E., Krug, S. M., Siegmund, B., Neurath, M. F. and Becker, C. (2017). Mend your fences: The epithelial barrier and its relationship with mucosal ımmunity in inflammatory bowel disease. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 4 (1), 33-46.

Maser, E. A., Deconda, D., Lichtiger, S., Ullman, T., Present, D. H. and Kornbluth, A. (2008). Cyclosporine and infliximab as rescue therapy for each other in patients with steroid-refractory ulcerative colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 6 (10), 1112-1116.

Masoodi, I., Dutta, U., Vaiphei, K., Kochhar, R., Vaishnavi, C., Hussain, S. and Singh, K. (2012). Evaluation of fecal myeloperoxidase as a biomarker of disease activity and severity in ulcerative colitis. *Digestive Diseases and Sciences*, 57 (5), 1336-1340.

Masoodi, I., Kochhar, R., Dutta, U., Vaishnavi, C., Prasad, K. K., Vaiphei, K. and Singh, K. (2009). Fecal lactoferrin, myeloperoxidase and serum C-reactive are effective biomarkers in the assessment of disease activity and severity in patients with idiopathic ulcerative colitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 24 (11), 1768-1774.

Masuda, H., Iwai, S., Tanaka, T. and Hayakawa, S. (1995). Expression of IL-8, TNF-alpha and IFN-gamma m-RNA in ulcerative colitis, particularly in patients with inactive phase. *Journal of Clinical Laboratory Immunology*, 46 (3), 111-123.

McCauley, H. A. and Guasch, G. (2015). Three cheers for the goblet cell: maintaining homeostasis in mucosal epithelia. *Trends in Molecular Medicine*, 21 (8), 492-503.

McGovern, D. P. B., Kugathasan, S. and Cho, J. H. (2015). Genetics of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*, 149 (5), 1163-1176.

Medrano-Jiménez, E., Jiménez-Ferrer Carrillo, I., Pedraza-Escalona, M., Ramírez-Serrano, C. E., Álvarez-Arellano, L., Cortés-Mendoza, J. And Pérez-Martínez, L. (2019). *Malva parviflora* extract ameliorates the deleterious effects of a high fat diet on the

cognitive deficit in a mouse model of Alzheimer's disease by restoring microglial function via a PPAR-γ-dependent mechanism. *Journal of Neuroinflammation*, 16 (1), 143.

Meyer, A. M., Ramzan, N. N., Heigh, R. I. and Leighton, J. A. (2006). Relapse of inflammatory bowel disease associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Digestive Diseases and Sciences*, 51 (1), 168-172.

Mohamadi Yarijani, Z., Godini, A., Madani, S. H. and Najafi, H. (2018). Reduction of cisplatin-induced renal and hepatic side effects in rat through antioxidative and anti-inflammatory properties of *Malva sylvestris* L. extract. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 106, 1767-1774.

Mohamadi Yarijani, Z., Najafi, H., Shackebaei, D., Madani, S. H., Modarresi, M. and Jassemi, S. V. (2019). Amelioration of renal and hepatic function, oxidative stress, inflammation and histopathologic damages by *Malva sylvestris* extract in gentamicin induced renal toxicity. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 112, 108635.

Morel, I., Lescoat, G., Cogrel, P., Sergent, O., Pasdeloup, N., Brissot, P. and Cillard, J. (1993). Antioxidant and iron-chelating activities of the flavonoids catechin, quercetin and diosmetin on iron-loaded rat hepatocyte cultures. *Biochemical Pharmacology*, 45 (1), 13-19.

Morgan, X. C., Tickle, T. L., Sokol, H., Gevers, D., Devaney, K. L., Ward, D. V. and Huttenhower, C. (2012). Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biology*, 13(9), 79.

Moskovitz, D. N., Van Assche, G., Maenhout, B., Arts, J., Ferrante, M., Vermeire, S. and Rutgeerts, P. (2006). Incidence of colectomy during long-term follow-up after cyclosporine-ınduced remission of severe ulcerative colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 4(6), 760-765.

Mousavizadeh, K., Rahimian, R., Fakhfouri, G., Aslani, F.S. and Ghafourifar, P. (2009). Anti-inflammatory effects of 5-HT3 receptor antagonist, tropisetron on experimental colitis in rats. *European Journal of Clinical Investigation*, 39(5), 375-383.

Mowat, A. M. I., Scott, C. L. ve Bain, C. C. (2017). Barrier-tissue macrophages: Functional adaptation to environmental challenges. *Nature Medicine*, 23 (11), 1258-1270

Mowat, C., Cole, A., Windsor, A., Ahmad, T., Arnott, I., Driscoll, R. And Bloom, S. (2011). Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*, 60 (5), 571-607.

Muir1, H. M. (1962). A modified uranic acid carbazole reaction. *Analytical Biochemistry*, 4, 330-4

Munyaka, P. M., Khafipour, E. and Ghia, J.-E. (2014). External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implications. *Frontiers in Pediatrics*, 9 (2),109

Murch, S. H., Lamkin, V. A., Savage, M. O., Walker-Smith, J. A. and MacDonald, T. T. (1991). Serum concentrations of tumour necrosis factor in childhood chronic inflammatory bowel disease. *Gut*, 32 (8), 913-917.

Muzes, G., Molnár, B., Tulassay, Z. and Sipos, F. (2012). Changes of the cytokine profile in inflammatory bowel diseases. *World Journal of Gastroenterology*, 18 (41), 5848-5861.

Na, Y. R., Stakenborg, M., Seok, S. H. and Matteoli, G. (2019). Macrophages in intestinal inflammation and resolution: a potential therapeutic target in IBD. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 16 (9), 531-543.

Nagalingam, N. A. and Lynch, S. V. (2012). Role of the microbiota in inflammatory bowel diseases. *Inflammatory Bowel Diseases*, 18 (5), 968-984.

Najafi, A., Motaghi, E., Hosseini, M. J. and Ghasemi-Pirbaluti, M. (2017). The effect of sodium valproate on acetic acid-induced colitis in rats. *Inflammopharmacology*, 25 (1), 137-145.

Nakao, K., Ro, A. and Kibayashi, K. (2014). Evaluation of the morphological changes of gastric mucosa induced by a low concentration of acetic acid using a rat model. *Journal of Forensic and Legal Medicine*, 22, 99-106.

Nawwar, M. A., & Buddrus, J. (1981). A gossypetin glucuronide sulphate from the leaves of Malva sylvestris. *Phytochemistry*, 20(10), 2446-2448.

Neurath, M. F. (2019). Targeting immune cell circuits and trafficking in inflammatory bowel disease. *Nature Immunology*, 8, 970-979.

Niu, X., Zhang, H., Li, W., Wang, Y., Mu, Q., Wang, X. and Yao, H. (2015). Protective effect of cavidine on acetic acid-induced murine colitis via regulating antioxidant, cytokine profile and NF-κB signal transduction pathways. *Chemico-Biological Interactions*, 239, 34-45.

Noah, T. K., Donahue, B. and Shroyer, N. F. (2011). Intestinal development and differentiation. *Experimental Cell Research*, 317 (19), 2702-10.

Nogata, Y., Ohta, H., Ishii, T. and Sekiya, K. (2007). Isolation of eriocitrin (eriodictyol 7-O-rutinoside) as an arachidonate lipoxygenase inhibitor from Lumie fruit (*Citrus lumia*) and its distribution in Citrus species. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 87 (1), 82-89.

Ordas, I., Eckmann, L., Talamini, M., Baumgart, D. C. and Sandborn, W. J. (2012). Ulcerative colitis. *The Lancet*, 380, 1606-1619

Orholm, M., Binder, V., Sorensen, T. I. A., Rasmussen, L. P. and Kyvik, K. O. (2000). Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins: Results of a nationwide study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 35 (10), 1075-1081.

Ozbeyli, D., Sen, A., Aykac, A., Terali, K., Cilingir-Kaya, O. T., Senkardes, I. and Sener, G. (2021). Therapeutic effects of momordica charantia l. ethanolic extract on acetic acid-ınduced ulcerative colitis in rats. *European Journal of Biology*, 80 (2), 119-128.

Özgen, U., Kaya, Y. ve Houghton, P. (2012). Folk medicines in the villages of Ilıca District (Erzurum, Turkey). *Turkish Journal of Biology*, 36 (1), 45-62.

Palla, A. H., Iqbal, N. T., Minhas, K. and Gilani, A. H. (2016). Flaxseed extract exhibits mucosal protective effect in acetic acid induced colitis in mice by modulating cytokines, antioxidant and antiinflammatory mechanisms. *International Immunopharmacology*, 38, 153-166.

Panccione, R., Ghosh, S., Middleton, S., Marquez, J. R., Khalif, I., Flint, L. and Rutgeerts, P. J. (2011). Infliximab, azathioprine, or ınfliximab + azathioprine for treatment of moderate to severe ulcerative colitis: the uc success trial. *Gastroenterology*, 140 (5), 134.

Parigi, S. M., Eldh, M., Larssen, P., Gabrielsson, S. and Villablanca, E. J. (2015). Breast milk and solid food shaping intestinal immunity. *Frontiers in Immunology*, 19 (6), 415.

Park, S., Abdi, T., Gentry, M. and Laine, L. (2016). Histological disease activity as a predictor of clinical relapse among patients with ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology*, 111 (12), 1692-1701.

Parkes, G. C., Whelan, K. and Lindsay, J. O. (2014). Smoking in inflammatory bowel disease: Impact on disease course and insights into the aetiology of its effect. *Journal of Crohn's and Colitis*, 8 (8), 717-725.

Pastrelo, M., Ribeiro, C., Duarte, J., Gollücke, A., Artigiani-Neto, R., Ribeiro, D. And Paiotti, A. (2017). Effect of concentrated apple extract on experimental colitis ınduced by acetic acid. *International Journal of Molecular and Cellular Medicine*, 6 (1), 38-49.

Patra, R., Padma, S. and Mukherjee, S. (2023). An improved method for experimental induction of ulcerative colitis in Sprague Dawley rats. *MethodsX, 10*, 102158.

Penders, J., Thijs, C., Vink, C., Stelma, F. F., Snijders, B., Kummeling, I. and Stobberingh, E. E. (2006). Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*, 118 (2), 511-521.

Pereira, C., Grácio, D., Teixeira, J. P. and Magro, F. (2015). Oxidative stress and DNA damage: ımplications in ınflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 21 (10), 2403-2417.

Persson, P.-G., Ahlbom, A. and Hellers, G. (1992). Diet and inflammatory bowel disease: A case-control study. *Epidemiology*, 3 (1), 47-52.

Peyrin-Biroulet, L., Cieza, A., Sandborn, W. J., Coenen, M., Chowers, Y., Hibi, T. and Sands, B. E. (2012). Development of the first disability index for inflammatory bowel disease based on the international classification of functioning, disability and health. *Gut*, 61 (2), 241-247.

Phillipson, M. and Kubes, P. (2011). The neutrophil in vascular inflammation. *Nature Medicine*, 17 (11), 1381–1390.

Piechota-Polanczyk, A. and Fichna, J. (2014). Review article: The role of oxidative stress in pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 387, 605-620.

Podolsky, D. K. (1991). Inflammatory bowel disease. *New England Journal of Medicine*, 325 (13), 928-937.

Popov, S., Markov, P., Nikitina, I.-R., Petrishev, S., Smirnov, V. and Ovodov, Y. (2006). Preventive effect of a peptic polysaccharide of the common cranberry *Vaccinium oxycoccos* L. on acetic acid-induced colitis in mice. *World Journal of Gastroenterology*, 12, 6646-6651.

Pourrat, H., Texier, O. and Barthomeuf, C. (1990). Identification and assay of anthocyanin pigments in *Malva sylvestris* L. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 65 (3), 93-96.

Prakash, O., Medhi, B., Saikiab, U. and Pandhi, P. (2011). Effect of combination of thalidomide and sulfasalazine in experimentally induced inflammatory bowel disease in rats. *Indian Journal of Experimental Biology*, 49 (9), 672-678.

Prantera, C. (2008). What role do antibiotics have in the treatment of IBD? *Nature Clinical Practice Gastroenterology and Hepatology*, 5 (12), 670-671.

Prudente, A. S., Loddi, A. M. V., Duarte, M. R., Santos, A. R. S., Pochapski, M. T., Pizzolatti, M. G., and Otuki, M. F. (2013). Pre-clinical anti-inflammatory aspects of a cuisine and medicinal millennial herb: *Malva sylvestris* L. *Food and Chemical Toxicology*, 58, 324-331.

Qin, X. (2012). Etiology of inflammatory bowel disease: A unified hypothesis. *World Journal of Gastroenterology*, 18 (15), 1708-1722.

Racine, A., Carbonnel, F., Chan, S. S. M., Hart, A. R., Bas Bueno-De-Mesquita, H., Oldenburg, B. and Boutron-Ruault, M. C. (2016). Dietary patterns and risk of ınflammatory bowel disease in europe: results from the EPIC Study. *Inflammatory Bowel Diseases*, 22 (2), 345-354.

Rahier, J. F., Ben-Horin, S., Chowers, Y., Conlon, C., De Munter, P., D'Haens, G. and Colombel, J. F. (2009). European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 3 (2), 47-91.

Rahman, A., Fahlgren, A., Sitohy, B., Baranov, V., Zirakzadeh, A., Hammarström, S., and Hammarström, M.-L. (2007). β-defensin production by human colonic plasma cells: A new look at plasma cells in ulcerative colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 13 (7), 847-855.

Rahman, A., Fahlgren, A., Sundstedt, C., Hammarström, S., Danielsson, Å. and Hammarström, M.-L. (2011). Chronic colitis induces expression of β-defensins in murine intestinal epithelial cells. *Clinical and Experimental Immunology*, 163 (1), 123-130.

Randhawa, P. K., Singh, K., Singh, N. and Jaggi, A. S. (2014). A review on chemical-induced inflammatory bowel disease models in rodents. *Korean Journal of Physiology and Pharmacology*, 18 (4), 279–288.

Rausch, P., Rehman, A., Künzel, S., Häsler, R., Ott, S. J., Schreiber, S. and Baines, J. F. (2011). Colonic mucosa-associated microbiota is influenced by an interaction of crohn disease and FUT2 (Secretor) genotype. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108 (47), 19030-19035.

Ray, M. F. (1998). New combinations in *Malva* (Malvaceae: Malveae). *Novon*, 8 (3), 288-295.

Razavi, S. M., Zarrini, G., Molavi, G. and Ghasemi, G. (2011). Bioactivity of *Malva sylvestris* L., a medicinal plant from Iran. *Short Communication Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 14 (6), 574–579.

Reinisch, W., Sandborn, W. J., Hommes, D. W., D'Haens, G., Hanauer, S., Schreiber, S. and Thakkar, R. (2011). Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: Results of a randomised controlled trial. *Gut*, 60 (6), 780-787.

Roberts, C. L., Keita, Å. V., Duncan, S. H., O'Kennedy, N., Söderholm, J. D., Rhodes, J. M. and Campbell, B. J. (2010). Translocation of Crohn's disease *Escherichia coli* across M-cells: Contrasting effects of soluble plant fibres and emulsifiers. *Gut*, 59 (10), 1331-1339.

Rogier, E. W., Frantz, A. L., Bruno, M. E. C., Wedlund, L., Cohen, D. A., Stromberg, A. J. and Kaetzel, C. S. (2014). Lessons from mother: Long-term impact of antibodies in breast milk on the gut microbiota and intestinal immune system of breastfed offspring. *Gut Microbes*, 5 (5), 663-668.

Romier, B., Schneider, Y.-J., Larondelle, Y. and During, A. (2009). Dietary polyphenols can modulate the intestinal inflammatory response. *Nutrition Reviews*, 67 (7), 363-378.

Rosario, M., Dirks, N. L., Milch, C., Parikh, A., Bargfrede, M., Wyant, T. And Fox, I. (2017). A Review of the Clinical Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Immunogenicity of Vedolizumab. *Clinical Pharmacokinetics*, 56 (11), 1287-1301.

Rutgeerts, P., Sandborn, W. J., Feagan, B. G., Reinisch, W., Olson, A., Johanns, J. and Colombel, J. F. (2005). Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *New England Journal of Medicine*, 353 (23), 2462-2476.

Sabri, F. Z., Belarbi, M., Sabri, S. and Muneer, A. (2012). Phytochemical screening and identification of some compounds from Mallow. *Journal of Natural Products and Plant Resources*, 2, 512-516.

Safdi, M., DeMicco, M., Sninsky, C., Banks, P., Wruble, L., Deren, J. and Wiita, B. (1997). A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *American Journal of Gastroenterology*, 92 (10), 1867-1871.

Saija, A., Tomaino, A., Trombetta, D., De Pasquale, A., Uccella, N., Barbuzzi, T. and Bonina, F. (2000). In vitro and in vivo evaluation of caffeic and ferulic acids as topical photoprotective agents. *International Journal of Pharmaceutics*, 199 (1), 39-47.

Saijo, F., Milsom, A.B., Bryan, N. S., Bauer, S.M., Vowinkel, T., Ivanovic, M. and Feelisch, M. (2010). On the dynamics of nitrite, nitrate and other biomarkers of nitric oxide production in inflammatory bowel disease. *Nitric Oxide - Biology and Chemistry*, 22 (2), 155-167.

Saldanha, E., Saxena, A., Kaur, K., Kalekhan, F., Venkatesh, P., Fayad, R. and Baliga, M. S. (2019). Polyphenols in the prevention of ulcerative colitis: a revisit. *Dietary Interventions in Gastrointestinal Diseases*, 277-287.

Watson, R.R. and Preedy, V.R. (Eds.). (2019). Dietary interventions in gastrointestinal diseases: foods, nutrients, and dietary supplements. New York: Academic Press, 102-108.

Saleem, U., Khalid, S., Zaib, S., Anwar, F., Ahmad, B., Ullah, I. and Ayaz, M. (2020). Phytochemical analysis and wound healing studies on ethnomedicinally important plant *Malva neglecta* Wallr. *Journal of Ethnopharmacology, 249*.

Samavati, V. and Manoochehrizade, A. (2013). Polysaccharide extraction from *Malva sylvestris* and its anti-oxidant activity. *International Journal of Biological Macromolecules*, 60, 427-436.

Sandborn, William J., Van Assche, G., Reinisch, W., Colombel, J., D'Haens, G., Wolf, D. C. And Thakkar, R. B. (2012). Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 142 (2), 257-265.

Sandborn, W.J., Regula, J., Feagan, B. G., Belousova, E., Jojic, N., Lukas, M. and Hanauer, S. B. (2009). Delayed-release oral mesalamine 4.8 g/day (800-mg tablet) is effective for patients with moderately active ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 137 (6), 1934-1943.

Sandborn, W.J., Rutgeerts, P., Feagan, B. G., Reinisch, W., Olson, A., Johanns, J. and Colombel, J. F. (2009). Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology*, 137 (4), 1250-1260.

Sands, B. E. and Kaplan, G. G. (2007). The role of TNFα in ulcerative colitis. *Journal of Clinical Pharmacology*, 47 (8), 930-941.

Sang, L.-X., Chang, B., Zhang, W.-L., Wu, X.-M., Li, X.-H. and Jiang, M. (2010). Remission induction and maintenance effect of probiotics on ulcerative colitis: A meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*, 16 (15), 1908-1915.

Schreiber, S., Nikolaus, S. and Hampe, J. (1998). Activation of nuclear factor κB inflammatory bowel disease. *Gut*, 42 (4), 477-484.

Schweigert, N., Zehnder, A. J. B. and Eggen, R. I. L. (2001). Chemical properties of catechols and their molecular modes of toxic action in cells, from microorganisms to mammals: minireview. *Environmental microbiology*, 3 (2), 81-91.

Seibold, F., Brandwein, S., Simpson, S., Terhorst, C. and Elson, C. O. (1998). pANCA represents a cross-reactivity to enteric bacterial antigens. *Journal of Clinical Immunology*, 18 (2), 153-160.

Shahid, M., Raish, M., Ahmad, A., Bin Jardan, Y. A., Ansari, M. A., Ahad, A. and Al-Jenoobi, F. I. (2022). Sinapic acid ameliorates acetic acid-ınduced ulcerative colitis in rats by suppressing ınflammation, oxidative stress, and apoptosis. *Molecules*, 27 (13), 4139.

Shahram, A., Kashi, Y., Mofid, B., Rezaeizadeh, H., Jaladat, A. M., Atarzadeh, F. and Rakhsha, A. (2015). Preventive effect of Malva on urinary toxicity after radiation therapy in prostate cancer patients: A multi-centric, double-blind, randomized clinical trial. *Electronic Physician*, 7 (5), 1220-1226.

Shapiro, H., Singer, P., Halpern, Z. and Bruck, R. (2007). Polyphenols in the treatment of inflammatory bowel disease and acute pancreatitis. *Gut*, 56 (3), 426–435.

Sharifi-Rad, J., Melgar-Lalanne, G., Hernández-Álvarez, A. J., Taheri, Y., Shaheen, S., Kregiel, D. and Martins, N. (2020a). Malva species: Insights on its chemical composition towards pharmacological applications. *Phytotherapy Research*, 34 (3), 546-567.

Sharma, H., Chauhan, S., Singh, P. P. and Goel, R. K. (2017). The role of antioxidants and free radicals in the healing effects of Bacopa monniera on acetic acid-induced colitis in rats. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, 6 (10), 2388.

Shaw, S. Y., Blanchard, J. F. and Bernstein, C. N. (2010). Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. *American Journal of Gastroenterology*, 105 (12), 2687-2692.

Sikorska, M., Matławska, I. and Fra ski, R. (2004). 8-Hydroxyflavonoid glucuronides of Malope trifida. *Acta Physiologiae Plantarum*, 26 (3), 291-297.

Sleiman, N. H. and Daher, C. (2009). *Malva sylvestris* water extract: A potential anti-inflammatory and anti-ulcerogenic remedy. *Planta Medica*, 75(9), 85-92.

Sodagari, H. R., Farzaei, M. H., Bahramsoltani, R., Abdolghaffari, A. H., Mahmoudi, M. and Rezaei, N. (2015). Dietary anthocyanins as a complementary medicinal approach for management of inflammatory bowel disease. *Expert review of gastroenterology & hepatology*, 9 (6), 807-820.

Solberg, I. C., Lygren, I., Jahnsen, J., Aadland, E., Høie, O., Cvancarova, M. And Moum, B. (2009). Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: Results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 44 (4), 431-440.

Spanos, G. A., and Wrolstad, R. E. (1990). Influence of processing and storage on the phenolic composition of Thompson seedless grape juice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 38 (7), 1565-1571.

Spor, A., Koren, O. and Ley, R. (2011). Unravelling the effects of the environment and host genotype on the gut microbiome. *Nature Reviews Microbiology*, 9 (4), 279-290.

Steel, A.W., Mela, C. M., Lindsay, J.O., Gazzard, B.G. and Goodier, M.R. (2011). Increased proportion of $CD16^+$ NK cells in the colonic lamina propria of inflammatory bowel disease patients, but not after azathioprine treatment. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 33 (1), 115-126.

Sutherland, L. and Macdonald, J. K. (2006). Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*, 3, 45-62.

Taylor, C. T. and Colgan, S.P. (2017). Regulation of immunity and inflammation by hypoxia in immunological niches. *Nature Reviews Immunology*, 17, 774-785.

Thippeswamy, B.S., Mahendran, S., Biradar, M.I., Raj, P., Srivastava, K., Badami, S. and Veerapur, V.P. (2011). Protective effect of embelin against acetic acid induced ulcerative colitis in rats. *European Journal of Pharmacology*, 654 (1), 100-105.

Thornton, J. R., Emmett, P. M. and Heaton, K. W. (1979). Diet and Crohn's disease: Characteristics of the pre-illness diet. *British Medical Journal*, 2 (6193), 762-764.

Tian, T., Wang, Z. and Zhang, J. (2017). Pathomechanisms of oxidative stress in ınflammatory bowel disease and potential antioxidant therapies. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, 4535194.

Tomoda, M., Gonda, R., Shımızu, N. and Yamada, H. (1989). Plant mucilages. XLII.: an anti-complementary mucilage from the leaves of *Malva sylvestris* var. mauritiana. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 37 (11), 3029-3032.

Topcu-Tarladacalisir, Y., Akpolat, M., Uz, Y. H., Kizilay, G., Sapmaz-Metin, M., Cerkezkayabekir, A. and Omurlu, I. K. (2013). Effects of curcumin on apoptosis and oxidoinflammatory regulation in a rat model of acetic acid–induced colitis: The roles of c-Jun N-terminal kinase and p38 mitogen-activated protein kinase. *Journal of Medicinal Food*, 16 (4), 296-305.

Travis, S. P. L., Farrant, J. M., Ricketts, C., Nolan, D. J., Mortensen, N. M., Kettlewell, M. G. W. and Jewell, D. P. (1996). Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut*, 38 (6), 905-910.

Travis, S. P. L., Stange, E. F., Lémann, M., Øresland, T., Bemelman, W. A., Chowers, Y. and Gassull, M. (2008). European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2 (1), 24-62.

Triantafillidis, J. K., Triantafyllidi, A., Vagianos, C. and Papalois, A. (2016). Favorable results from the use of herbal and plant products in inflammatory bowel disease: evidence from experimental animal studies. *Annals of Gastroenterology*, 29 (3), 268-281.

Turell, L., Radi, R. and Alvarez, B. (2013). The thiol pool in human plasma: The central contribution of albumin to redox processes. *Free Radical Biology and Medicine*, *65*, 244-253.

Turner, D., Walsh, C.M., Steinhart, A.H. and Griffiths, A.M. (2007). Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 5 (1), 103-110.

Turner, J. R. (2009). Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nature Reviews Immunology*, *9* (11), 799-809.

Tysk, C., Lindberg, E., Jarnerot, G. and Floderus-Myrhed, B. (1988). 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*, 29 (7), 990-996.

Ungaro, R., Mehandru, S., Allen, P.B., Peyrin-Biroulet, L. and Colombel, J.-F. (2017). Ulcerative colitis. *The Lancet*, 389 (10080), 1756-1770.

Ungaro, R., Bernstein, C.N., Gearry, R., Hviid, A., Kolho, K. L., Kronman, M. P. and Atreja, A. (2014). Antibiotics associated with increased risk of New-Onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: A meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology*, 109 (11), 1728-1738.

Uzun, E., Sariyar, G., Adsersen, A., Karakoc, B., Ötük, G., Oktayoglu, E. and Pirildar, S. (2004). Traditional medicine in Sakarya province (Turkey) and antimicrobial activities of selected species. *Journal of Ethnopharmacology*, 95 (2-3), 287-296.

Van Klinken, B. J.-W., Van Der Wal, J.-W. G., Einerhand, A. W. C., Büller, H. A. and Dekker, J. (1999). Sulphation and secretion of the predominant secretory human colonic mucin MUC2 in ulcerative colitis. *Gut*, 44 (3), 387-393.

Veshkurova, O., Golubenko, Z., Pshenichnov, E., Arzanova, I., Uzbekov, V., Sultanova, E. And Stipanovic, R. D. (2006). Malvone A, a phytoalexin found in *Malva sylvestris* (family Malvaceae). *Phytochemistry*, 67 (21), 2376-2379.

Vezza, T., Rodríguez-Nogales, A., Algieri, F., Utrilla, M. P., Rodriguez-Cabezas, M. E. and Galvez, J. (2016). Flavonoids in inflammatory bowel disease: a review. *Nutrients*, 8 (4), 211.

Waetzig, G. H., Seegert, D., Rosenstiel, P., Nikolaus, S. and Schreiber, S. (2002). p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Is Activated and Linked to TNF-Signaling in Inflammatory Bowel Disease 1. *The Journal of Immunology*, 168 (10), 5342-51.

Walana, W., Ye, Y., Li, M., Wang, J., Wang, B., Cheng, J.-W. and Li, F. (2018). IL-8 antagonist, CXCL8(3-72)K11R/G31P coupled with probiotic exhibit variably enhanced therapeutic potential in ameliorating ulcerative colitis. *Biomedecine & Pharmacotherapie*, 103, 253-261.

Wang, X., Bunkers, G. J., Walters, M. R. and Thoma, R. S. (2001). Purification and characterization of three antifungal proteins from cheeseweed (Malva parviflora). *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 282 (5), 1224-1228.

Watson, C. J., Hoare, C. J., Garrod, D. R., Carlson, G. L. and Warhurst, G. (2005). Interferon-γ selectively increases epithelial permeability to large molecules by activating different populations of paracellular pores. *Journal of Cell Science*, 118 (22), 5221-5230.

Wirtz, S., Popp, V., Kindermann, M., Gerlach, K., Weigmann, B., Fichtner-Feigl, S. and Neurath, M. F. (2017). Chemically induced mouse models of acute and chronic intestinal inflammation. *Nature Protocols*, 12 (7), 1295-1309.

Wong, V. K. C., Yu, L. and Cho, C. H. (2008). Protective effect of polysaccharides from Angelica sinensis on ulcerative colitis in rats. *Inflammopharmacology*, 16 (4), 162-167.

Wu, X., Conlin, V. S., Morampudi, V., Ryz, N. R., Nasser, Y., Bhinder, G. And Jacobson, K. (2015). Vasoactive intestinal polypeptide promotes intestinal barrier homeostasis and protection against colitis in mice. *PLoS ONE*, 10 (5), e0125225.

Xu, L., Lochhead, P., Ko, Y., Claggett, B., Leong, R. W. and Ananthakrishnan, A. N. (2017). Systematic review with meta-analysis: breastfeeding and the risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 46 (9), 780-789.

Yamada, T., Marshall, S., Specian, R. D. ve Grisham, M. B. (1992). A comparative analysis of two models of colitis in rats. *Gastroenterology*, 102 (5), 1524-1534.

Yang, D. J., Moh, S. H., Son, D. H., You, S., Kinyua, A. W., Ko, C. M. and Kim, K. W. (2016). Gallic acid promotes wound healing in normal and hyperglucidic conditions. *Molecules*, 21 (7), 899.

Yang, J., Guo, J. and Yuan, J. (2008). *In vitro* antioxidant properties of rutin. *LWT*, 41 (6), 1060-1066.

Yeole, N. B., Sandhya, P., Chaudhari, P. S. and Bhujbal, P. S. (2010). Evaluation of *Malva sylvestris* and *Pedalium murex* mucilage as suspending agent. *International Journal of PharmTech Research*, 2 (1), 385-389.

Yeşilyurt, E. B., Şimşek, I., Tuncel, T., Akaydın, G. ve Yeşilada, E. (2017). Marmara bölgesi'nin bazı yerleşim merkezlerinde halk İlacı olarak kullanılan bitkiler. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 21 (1), 132-148.

Yilmaz, Y. and Toledo, R. T. (2004). Major flavonoids in grape seeds and skins: antioxidant capacity of catechin, epicatechin, and gallic acid. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52 (2), 255-260.

Zhang, F. X., Kirschning, C. J., Mancinelli, R., Xu, X.-P., Jin, Y., Faure, E. And Arditi, M. (1999). Bacterial lipopolysaccharide activates nuclear factor-κB through interleukin-1 signaling mediators in cultured human dermal endothelial cells and mononuclear phagocytes. *Journal of Biological Chemistry*, 274 (12), 7611-7614.

Zhang, L., Ravipati, A. S., Koyyalamudi, S. R., Jeong, S. C., Reddy, N., Smith, P. T. And Wu, M. J. (2011). Antioxidant and anti-inflammatory activities of selected medicinal plants containing phenolic and flavonoid compounds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59 (23), 12361-12367.

Zrelli, H., Kusunoki, M. and Miyazaki, H. (2015). Role of Hydroxytyrosol-dependent Regulation of HO-1 Expression in Promoting Wound Healing of Vascular Endothelial Cells via Nrf2 de Novo Synthesis and Stabilization. *Phytotherapy Research*, 29 (7), 1011-1018.

EKLER

EK-1. Deney hayvanları yerel etik kurul onayı

KOBAY
deney hayvanları laboratuarı a.ş.

KOBAY DHL A.Ş. YEREL ETİK KURULU BAŞVURU ONAYI		
BAŞVURU BİLGİLERİ	Protokol Numarası	275
	Protokol Adı	*Türkiye'de Enflamatuvar Bağırsak Enfeksiyonları Üzerinde Kullanılan Çeşitli Bitkilerin Etkilerinin Araştırılması*
	Başvuru Tarihi	13.03.2018
	Sorumlu Araştırmacı Adı-Unvanı	Prof.Dr.Hakkı Taştan
	Sorumlu Araştırmacı Çalıştığı Kurum	Gazi Üniversitesi
	Yardımcı Araştırmacılar	Prof. Dr. Esra Akkol
KARAR BİLGİLERİ	Onay Numarası	275
	Onay Tarihi	23.03.2018
	Onaylanan Hayvan Türü ve Sayısı	Wistar Albino Rat 102 Adet
	Onay Bilgileri	Proje amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntem yönünden incelenmiş ve çalışmanın gerçekleştirilmesinde Etik sakınca bulunmadığına karar verilmiştir.
KOBAY DHL A.Ş. YEREL ETİK KURUL ÜYELERİ	Etik Kurul Başkanı Veteriner Hekim A. Begüm BUĞDAYCI AÇIKKOL	
	Etik Kurul Üyesi Doç.Dr M.Orhan ULUDAĞ	
	Etik Kurul Üyesi Doç.Dr Güneş Esendağlı	
	Etik Kurul Üyesi Dr Buğra Adil BUYRUKÇU	
	Etik Kurul Üyesi Dr Can KOŞAL	
	Etik Kurul Üyesi Vet. Hekim Ergun KARAGENÇ	
	Etik Kurul Üyesi Veteriner Hekim Salih Salar	
	Etik Kurul Üyesi Diğdem Yöyen Ermiş	
	Etik Kurul Üyesi Turgut ALTUN	
	Etik Kurul Üyesi Adil Kış	
	Etik Kurul Üyesi Oğuz GÜRAY	



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..