

## Crohn Hastalığı ile Oksidatif Stres Arasındaki İlişki nedir?

Halis Gökyer<sup>1</sup>

Maşallah Ermaya<sup>2</sup>

Muhammed Yusuf Akgeyik<sup>3</sup>

Halit Demir<sup>4</sup>

Can Ebiri<sup>5</sup>

### Özet

Crohn hastalığı (CD) ciddi komplikasyonlara neden olan kronik bir bağırsak hastalığıdır. CD'nin genetik duyarlılık ve çeşitli çevresel ve konakçı risk faktörlerinin patojenik katkılarının kombinasyonundan kaynaklanan çok faktörlü bir hastalıktır. CD'nin prevalansı artmaktadır. Daha önce yapılan bir çok çalışmada, hastalığın davranışının kararlı olmadığını ve zamanla davranış değişikliğine sekonder ciddi komplikasyonlar olduğunu göstermiştir. Patogenezde birçok faktörün rol oynadığına inanılmaktadır ancak kesin nedeni hala bilinmemektedir. Son araştırmalar oksidatif stres ile birçok hastalık arasındaki ilişkiye odaklanmıştır. Oksidatif stres, vücuttaki serbest radikaller ile antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Hücrelerdeki oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengesizlik olan oksidatif stres (OS), CD'nin patogenezinde önemli rol oynayan birçok faktörden biridir. CD'nin esas olarak seyri sırasında hastaların yaklaşık üçte ikisinde komplikasyon geliştirir. CD ile ilişkili ana komplikasyonlar arasında enflamatuvar veya fibrotik darlıkların gelişimi ve karın içi veya perianal fistül ve apselerin gelişimi bulunur. İlginçtir ki CD'nin işletim sistemi birçok bozukluk ve hastalıkla ilişkilendirilebilir. Bu çalışma, CD'nin OS'nin

- 1 SBÜ.Van Eğitim ve Araştırma hastanesi Biyokimya laboratuvarı ,Van Türkiye
- 2 SBÜ.Van Eğitim ve Araştırma hastanesi Biyokimya laboratuvarı,Van Türkiye
- 3 Hacı Ömer Sabancı Ortaokulu Tuşba ,Van Türkiye
- 4 Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyokimya AD,Van Türkiye
- 5 Can Ebiri çocuk sağlığı ve hastalıkları özel kliniği İpekyolu ,Van Türkiye

karakteristik belirteçlerine ve insülin direnci (IR), hiperandrojenemi, obezite, kronik inflamasyon, kardiyovasküler hastalık ve kanser bağlamında CD ile OS arasındaki ilişkiye odaklanmıştır. İlginçtir ki, CD hastalarında bağırsak komplikasyonları ortaya çıkmadan önce artan oksidatif durum ve artan antioksidan durum için yetersiz telafi gözlenmektedir. Ek olarak serbest radikaller CD hastalarında kanser gelişimini teşvik etmektedir. Oksidatif stres (OS) ile CD'nin arasında genetik, epigenetik ve çevresel bağlantılar vardır ve bu ilişki karmaşık bir klinik profile yansımaktadır. Serbest oksijen radikallerinin vücut üzerindeki etkisini azaltmak ve toksinleri uzaklaştırmak için antioksidanların etkili bir şekilde kullanılması gerekir. Bu çalışma metabolik, bağırsak problemleri ve kanser komplikasyonlarına odaklanarak OS'nin CD'nin patogeneziindeki rolünü özetlemekte ve tartışmaktadır. Ancak bu verilere rağmen bağırsak komplikasyonlarına daha yüksek ilerleme riski olan hastaları tahmin etmek ve biyolojik ajanlar artı erken mukozal iyileşme sağlayarak doğal seyri değiştirme potansiyeline sahip immünomodülatörler ile erken agresif bir kombinasyon tedavisi başlatmak çok önemlidir. Sonuç olarak, Crohn hastalığı (CD) ile oksidatif stres arasındaki ilişki incelenmiş ve CD'nin önlenmesine yardımcı olabilecek yeterli antioksidan içeren gıdaların ve takviyelerin tüketilmesinin faydalı olabileceği sonucuna varıldı.

## GİRİŞ

Crohn hastalığı (CD), genetik duyarlılık ve çeşitli çevresel ve konakçı risk faktörlerinin patojenik katkılarının kombinasyonundan kaynaklanan çok faktörlü bir hastalıktır [1]. Hastalığın çok heterojen klinik prezentasyonu ve seyri vardır. CD'nin seyri sırasında hastaların yaklaşık üçte ikisi komplikasyon geliştirir [2]. CD ile ilişkili ana komplikasyonlar arasında enflamatuvar veya fibrotik darlıkların gelişimi ve karın içi veya perianal fistül ve apselerin gelişimi bulunur. Nüfus ve sevk temeli çalışmalarda gerçek yaşam kohortlarından elde edilen yayınlanmış verilere göre, nispeten stabil bir hastalık konumuna sahipken, hastalığın seyri boyunca darlık penetrasyon komplikasyonlarının davranışında ve gelişiminde bir değişiklik yaşamak çok yaygındır [3-5]. Ne yazık ki, immünomodülatörlerin veya biyolojilerin yaygın kullanımı hastalığın doğal seyrini önemli ölçüde değiştirmede ve CD'li hastaların çoğunda komplikasyonların gelişmesi nedeniyle uzun vadede ameliyat gerekir [6-7]. Bu nedenle, bağırsak komplikasyonlarına daha yüksek ilerleme riski olan hastaları tahmin etmek ve biyolojik ajanlar artı erken mukozal iyileşme sağlayarak doğal seyri değiştirme potansiyeline sahip immünomodülatörler ile erken agresif bir kombinasyon tedavisi başlatmak çok önemlidir [8]. Hastalığın doğal seyrini ve prognozunu değerlendiren çalışmalar, ilk cerrahiye zaman, hastalık devre dışı bırakma, karmaşık hastalık, tekrarlayan hastalık veya hastalık davranışı fenotipte değişiklik olarak farklı şiddet tanımlarını kullandı. Tanımdaki bu çeşitlilik

ve kohortlardaki farklılıklar nedeniyle, her çalışma, tanı koymada genç yaş, ileal, [9] veya ileokolonik tutulum [11] perianal hastalık, [4] rektal tutulum, üst gastrointestinal tutulum, [10] striktür penetran hastalık fenotipi, ilk kortikosteroid ihtiyacı, [12] sigara alışkanlığı yüksek C-reaktif protein, [13] anti- *Saccharomyces cerevisiae* antikorları (ASCA) pozitifliği ve genetik faktörler [14]. Bu çalışmada, CD ile OS hastalarda, prognostik son noktası olarak daha standardize tanımıdır. CD'nin, OS ile değişimiyle ilişkili prognostik risk faktörlerinin araştırılması, CD'nin tartışılan nedenlerinden biri oksidatif stres (OS) [6]. Bu çalışmanın amacı OS ile CD'nin arasındaki ilişkiye ilişkin önceki ve güncel bulguları özetlemek ve tartışmaktır.

## 1.Oksidatif Stres

Biyolojik sistemlerde serbest radikaller ile bunlara karşı süpürücü etkiye sahip antioksidanlar arasındaki homeostaz (dengenin bozulması) oksidatif stres olarak tanımlanır. Reaktif oksijen türleri oldukça yüksek reaktiviteye sahip moleküller olup başta mitokondriyum olmak üzere hücre organellerinde meydana gelen normal metabolizmanın sonucu olarak veya iskemi-reperfüzyon, yaşlanma, radyasyon, yüksek oksijen basıncı, inflamasyon ve kimyasal ajanlara maruz kalma gibi sebeplere bağlı olarak üretilirler [15],[16],[17]. Oksidatif stres, başta kanser olmak üzere diyabet, kardiyovasküler ve nörolojik hastalıklar, ateroskleroz ve inflamatuvar bozukluklar gibi birçok hastalığın oluşumu ve patogenezinin sorumludur [18],[19]. OS, vücuttaki oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki fizyolojik bir dengesizliktir. Kararsız ve oldukça reaktif olan oksidanlar (serbest radikaller), antioksidan olan diğer moleküllerden elektron çalarak kararlılık kazanırlar. Aksi takdirde serbest radikaller hücre hasara ve hatta ölüme yol açar. Bu nedenle, hem oksidanların (serbest radikaller veya reaktif türler) artan seviyeleri hem de antioksidan savunma mekanizmalarındaki azalma OS'ye neden olabilir [20].

### 1.1.Serbest radikal

Dış yörüngelerinden birinde eşleşmemiş elektron içeren bileşiklerdir. Reaktif ve kısa ömürlüdürler. Serbest radikaller, normal bir metabolizmanın devamı olarak veya hücrede enerji üretimi için gerekli olan birçok reaksiyon tarafından üretilmektedir. Serbest radikallerin başlıca 3 yolla meydana geldiği kabul edilmektedir. Üretilen bu radikaller membran lipidlerine, hücre içi proteinlere ve nükleik asitlere etki ederek bu makromoleküllerin yapı ve fonksiyonları üzerinde değişikliklere yol açtığı ve hücre hasar meydana getirdiği iyi bilinmektedir [21].

## 1.2.Reaktif oksijen türleri (ROS)

Atmosferde bulunan oksijen, moleküler oksijen ( $O_2$ ) veya dioksijen olarak adlandırılır. Normal oksijenin az bir kısmı başlıca mitokondri olmak üzere hücresel kompartımanlardaki metabolizma sırasında indirgenerek reaktif oksijen türlerine dönüşür. Başlıca reaktif oksijen türleri Süperoksit radikali ( $O_2^{\cdot-}$ ), Hidroksil radikali ( $OH^{\cdot}$ ) ve Hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) 'dır. Bunlardan ilk ikisi serbest radikal olup hidrojen peroksit ise prooksidan'dır [18].

### 1.2.1.Süperoksit radikaleri ( $O_2^{\cdot-}$ )

Aerobik hücrelerde moleküler oksijenin ( $O_2$ ) bir elektron alarak indirgenmesi sonucunda oluşurlar. Özellikle elektronca zengin bir ortam olan iç mitokondri zarında ve ksantinoksidaz gibi flavo enzimlerce endojen olarak oluşturulur. Ayrıca indirgenmiş geçiş metallerinin oto oksidasyonu süperoksit radikali meydana getirebilir [21].

### 1.2.2.Hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ )

Serbest radikal olmadığı halde ROS kapsamına girer ve serbest radikal oluşumunda önemli rol oynar. Hücresel kompartımanlarda bulunan üratoksidaz, glukozoksidaz ve D-aminoasit oksidaz gibi birçok enzim iki elektronun oksijene transferi ile direk olarak hidrojen peroksit oluşturulur.  $Fe^{2+}$ veya diğer geçiş metallerinin (Fenton reaksiyonu) ve süperoksit radikalinin ( $O_2^{\cdot-}$ ) varlığında (Haber-Weiss reaksiyonu) en güçlü radikal olan hidroksil radikali ( $OH^{\cdot}$ ) oluşturur. Hidrojen peroksit, süperoksit radikalinden farklı olarak yağda çözünür olduğundan olduğu yerden uzakta olan ve  $Fe^{2+}$ içeren hücresel membranlarda da hasar oluşturabilir [22], [23].

### 1.2.3.Hidroksil radikalleri ( $OH^{\cdot}$ )

Son derece reaktif radikallerdir, yarılanma ömrü 10-9 saniye olup oldukça kısadır ve ROS'ların en güçlüsüdürler [24]. Hidroksil radikali, geçiş metallerinin varlığında Fenton reaksiyonu ve Haber-Weiss reaksiyonu sonucu hidrojen peroksitten oluşmaktadır. Oluştığı yerde tiyoller ve yağ asitleri gibi çeşitli moleküllerden bir proton kopararak yeni radikaller oluşturur ve sonuçta hücrede hasara neden olur [25].

## 1.3.Nitrik oksit (NO)

Nitrik oksit sentazdenilen hücre içi bir enzimin faaliyeti sonucu oluşur. NO kendisi serbest radikal olmasına rağmen bazı durumlarda antioksidan görevi de görebilmektedir [26].

## **2.Oksidanlar**

Serbest radikallerin veya oksidanların iki ana sınıfı vardır: reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif azot türleri (RNS) [27]. Ancak diğer oksidanlar arasında ileri glikasyon son ürünleri (AGE'ler) bulunur. İlginç bir şekilde AGE'ler birden fazla mekanizma aracılığıyla ROS ve RNS oluşumunu destekler [28]. Fizyolojik olarak, oksidanlar çoğalma, farklılaşma, gelişme, göç, sitoskeletal dinamikler ve metabolizma dahil olmak üzere çeşitli hücresel süreçleri düzenler. Patolojik durumlarda, oksidanlar aşırı miktarda bulunur. Lipitler, proteinler ve nükleik asitlerle reaksiyona girerek hedef moleküllerin yapısal ve işlevsel özelliklerini değiştirirler. OS, özellikle DNA ve mitokondri olmak üzere hücresel yapılara zarar verir ve yaygın hücre, doku ve organ işlev bozukluğuna ve hasarına yol açabilir [27]. OS'nin uzun vadeli etkileri arasında dejeneratif hastalıklar, vücudun bağışıklığında azalma ve ateroskleroz ve felç veya kalp krizi gibi birçok tehlikeli hastalığa yakalanma riskinin artması yer alır. Bilim insanlarının OS ile ilişkili olduğuna inandığı bir diğer hastalık grubu ise Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklardır. Ek olarak OS, esas olarak melanom olmak üzere neoplazmaların gelişimini destekleyebilir. OS ayrıca PCOS, CD, akciğer, mide, böbrek ve idrar sistemi hastalıklarının gelişmesinde de önemli [27], [29].

### **2.1.Antioksidanlar**

Biyokimyasal sınıflandırmaya göre antioksidanlar iki ana kategoriye ayrılır: enzimatik ve enzimatik olmayan. Enzimatik antioksidanlar, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidaz dahil olmak üzere aşırı ROS ve RNS'yi detoksifiye edebilen doğal, anahtar enzimlerdir. Buna karşılık, enzimatik olmayan antioksidanlar glutatyon, tiyoredoksin, C vitamini, A vitamini, E vitamini, selenyum ve çinko (Zn) gibi ekzojen ve endojen moleküllerdir [27],[29]. OS, nitrozasyon stresi ve glikasyonun etkisi, spesifik oksidan ve antioksidanların düzeylerinin ölçülmesi veya farklı oksidan ve antioksidan tipleri arasındaki karşılıklı etkileşimin değerlendirilmesi ile değerlendirilebilir.

### **2.2. CD'nin Oksidatif Stres ve Antioksidanlarla ilişkisi**

OS farklı şekillerde değerlendirilebilir ancak en ilginç olanlardan biri CD hastalarında OS arasındaki ilişkidir. Birçok araştırmacı CD hastalarının işletim sisteminin obezite, IR, bağırsak rahatsızlıkları kardiyovasküler hastalık ve kanserde önemli ölçüde arttığını bulmuştur [30], [31]. İlginçtir ki, bu bozukluklar ayrı ayrı, farklı hastalık durumlarında veya birbirleriyle kombinasyon halinde ortaya çıkabilir. Bu durum tanı ve tedaviyi zorlaştırmaktadır. OS ile ilişkili CD'nin patogenezi sadece moleküler ve

biyokimyasal süreçleri değil aynı zamanda organel yıkımını da içerebilir. En alakalı örnek, mitokondriyal disfonksiyon ile OS'yi içerebilecek CD arasındaki ilişkidir [32]. CD hastalarında mitokondriyal O<sub>2</sub> tüketiminin azalmasının, glutatyonun ve ROS'un artmasının mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunduğu öne sürülmüştür [33]. OS, nitrozoatif stres ve glikasyonun etkileri, spesifik oksidanların ve antioksidanların içeriği veya farklı oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki etkileşim etkileri ölçülerek değerlendirilebilir. Oksidatif ve antioksidan belirteçler OS ile ilişkili bozuklukların gelişimi ve tedavisi hakkında fikir sağlar [34]. OS belirteçleri genellikle serumda ve foliküler sıvıda tespit edilebilir [35]. İlginç bir şekilde, bu belirteçler OS ile ilişkili bozuklukların gelişimi ve tedavisine ilişkin fikir sağlamak için kullanılabilir [36].

### 2.3. CD'ye antioksidan belirteçlerin etkisi

SOD bir metaloenzim olduğundan demir (Fe-SOD), çinko (Zn-SOD), bakır (Cu-SOD) ve mangan (Mn-SOD) gibi metal takviyeleri gereklidir. Bir faktör faaliyetleri SOD, hücrelerdeki ilk detoksifiye edici enzim ve en güçlü antioksidandır. SOD temel bir antioksidan olarak kabul edilir. Son çalışmalar CD'nin SOD düzeylerinin çalışmadan çalışmaya değiştiğini gösterse de [37], [38], CD'nin, OS'nin neden olduğu hücre hasarıyla mücadele eden bir grup enzimatik olmayan antioksidandır ve antioksidanların yeteneklerini gösterir.

### 3. CD Hastalığının tanımları ve sınıflandırılması

Bilim insanları tarafından yapılan bir çalışmada alınan hastaların ailesinde demografik özellikler (tanı yaşı, cinsiyet) ve CD varlığı kaydedilmiş. Tanı yaşı, hastalığın yeri ve tipi ve perianal hastalık varlığı Montreal Sınıflamasına göre belirlenmiş. [39], Hastalığın tipi, striktür, fistül ve / veya apse oluşumu gibi bağırsak komplikasyonlarının varlığına göre enflamatuvar, striktür ve penetran olmak üzere üç kategoride tanımlanmış. [40], Perianal fistül veya apse gelişimi, Montreal Sınıflamasına göre bir hastalık modifiye edici olarak tanımlanmış. [41], Sigara içmek haftada yedi veya daha fazla sigara tüketmek olarak tanımlanmış. Sigara öyküsü olan tüm hastalara sigarayı bırakma konusunda danışmanlık yapılmış. CD'li hastalarda ekstra bağırsak belirtilerinin (EIM'ler) varlığı belirlenmiş. Kas-iskelet sistemi, mukokutanöz, oküler, hepatobiliyer ve çeşitli bulguları içeren EIM'ler ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

#### 4. Crohn Hastalığının başlangıç konumuna göre Bağırsak komplikasyonlarının olasılığı

Ölümlülük: Bilimsel bir çalışmada çalışmaya dahil edilen 31 hasta ölmüş. Mortalite nedeni üç ayrı grup olarak değerlendirilmiş: hastalıkla ilişkili, muhtemelen hastalığa bağlı ve hastalıkla ilgisiz. 11 hastanın ölümleri hastalık ile ilişkili olduğu (sekiz hastada bağırsak cerrahisi sonrası sepsis, bir hastada amiloidoz nedeniyle malnütrisyon, iki hastada kolorektal kanser vardı). Üç hastanın ölümü muhtemelen hastalığa bağlıydı (bir tanesi böbrek yetmezliği ve sepsisli, biri pulmoner emboli, biri karaciğer sirozuna bağlı komplikasyonlar). On yedi hasta, hastalık nedenleri ile ilgisi olmayan (akciğer, trakea, kolanjiokarsinom, yumurtalık ve serviks dahil olmak üzere gastrointestinal sistem malignitesinden beş hasta, ikisi serebrovasküler olaylardan, ikisi kardiyovasküler hastalıklardan ve biri kazadan) nedeniyle ölmüş. Mortalite ile hastalık tipi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; Enflamatuvar grupta hastalığa bağlı sekiz, muhtemelen hastalığa bağlı üç ve hastalıkla ilgisiz dokuz hasta olmak üzere 20 hasta vardır. Beş hasta stenoz grubundaydı, ikisi hastalıkla ilişkili, üçü hastalıkla ilgisi yoktu. Altı hasta penetran gruptaydı, bunlardan biri hastalık ile ilgiliydi ve beşi hastalıkla ilgisi yoktu [39].

#### 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Yapılan bir çalışmada, ROS'un yaygın CD'nin, üzerindeki karmaşık rolünü araştırmak, anlamak için genel ve yeni bilgiler sağlayarak önemli bir katkı sağlayacağı belirtilmiştir. Yapılan bir bilimsel çalışmada, Üç yüz otuz hasta (ortalama yaş,  $30.6 \pm 11.1$  yıl; 148 kadın) çalışmaya dahil edilmiş. Ortalama takip süresi  $7.4 \pm 5.3$  yıl (dağılım: 1.0-25.0 yıl) idi. Başlangıçta 273 hastada enflamatuvar tipte bir hastalığı olan hastalar, 57 hastada tanı öncesi veya sırasında striktüring / penetran bağırsak komplikasyonları varmış. Karmaşık hastalık geliştirme kümülatif olasılığı 5 yılda% 37.4, 10 yılda% 54.3, 25 yılda% 78.8 imiş. Bağırsak komplikasyonlarına ilerlemeyle ilişkili bağımsız prediktörler, mevcut sigara kullanımı, perianal hastalık, bağırsak dışı belirtiler ve hastalığın yeri imiş. Aynı zamanda çalışmada genç yaş ileal tutulum ile ilişkili olan ve hastalığın yeri takip boyunca neredeyse stabil durmuş, burada önceki çalışmalarla da desteklenmiştir. Ancak literatürde tanı yaşı ve CD prognozu arasındaki ilişkiye ilişkin çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Çalışmanın tanısında 40 yaşın altındaki hastaların erken bağırsak komplikasyonları geliştirme olasılığı daha yüksek olduğu ileri sürülmüştür [10]. Birçok bilimsel çalışma bu ilişkiyi sadece penetran hastalık için bulunmuş, [2-4] ve bazılarında herhangi bir ilişki bulunamamıştır [3-5-40]. Bu çalışmanın sonuçları, tanı sırasında daha

genç yaşın, hastalık seyri üzerinde doğrudan etkisi yerine hastalığın yeri ile ilişkili bir faktör olduğunu düşündürülmüştür. Farklı popülasyon ortamlarında inflamatuvar tip fenotipi olan CD hastalarında davranış değişikliğini birincil son nokta olarak inceleyen çalışmalar vardır. Louis *ve ark* , ilk kez Viyana sınıflandırması kullanan 297 CD hastasında davranış değişikliğini retrospektif olarak değerlendirmiş. Tanıda 219 (% 73.7) hastada, takip sırasında 25 yıla kadar önemli ölçüde azalan inflamatuvar hastalık belirlemiş [3]. Hastalık davranışının CD fenotipini belirlemek için kararlı bir gösterge olmadığını göstermiştir. Hastalığın yeri, bu değişen hastalık fenotipi ile ilişkili tek faktör olarak bulunmuş. Spesifik olarak, bu ilişkinin striktürlü ince bağırsak hastalığı ile penetran fenotipli kolon hastalığı arasında olduğu bulunmuştur. Sonraki bir çalışmada, Cosnes *ve ark*. [2]. Fransa'dan gelen büyük bir hasta grubunda darlık veya delici komplikasyonların gelişmesine kadar geçen zamanla ilişkili risk faktörlerini araştırmıştır. Viyana sınıflandırması 2002 yılı da dahil olmak üzere bu kohorttaki hastalık davranışını belirlemek için kullanılmış ve araştırmacılar, hastaların yaklaşık %88'inin 20 yıllık takipte karmaşık bir hastalığa evrildiğini bildirmişler. Hastalık davranışını belirlemek için en önemli faktörün yine hastalığın yeri olduğunu bulmuşlardır. Tanıda ince bağırsak ve anoperineal tutulum, striktür ve/veya penetran komplikasyon için zaman göstergeleriye, üst Gastrointestinal sistem (GI) ve kolonik hastalık zıt bir etkiye sahip olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada, kolon hastalığı bağırsak komplikasyonlarına karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Hastalık fenotipinin genetik ve çevresel belirleyicileri, CD için duyarlılık genlerinin tanınmasından bu yana ilgi konusu olmuştur. Louis bir raporda *ve arkadaşları*, [41] hastalık davranış evrimi ve NOD2 / CARD15 ile ilişkisi ve ASCA durumu iltihaplı CD 163 hastanın kendi kohort araştırılmıştır. 5 yıllık takipten sonra 18 (%11) ve 35 (%2.5) hastada sırasıyla striktür ve penetran bir fenotip gelişmiş. Beş yılda striktür veya penetran davranışın gelişimi, hastalık yeri, alev sayısı ve hastaların sigara içme alışkanlığı ile bağımsız olarak ilişkiliymiş, ancak NOD2 / CARD15 veya ASCA statüsü ile *ilişkili* değilmiş. Daha sonraki bir çalışmada Smith *ve ark*. [44] 20 yıllık izlemde klinik özellikler, ASCA ve NOD2 / CARD15 durumu ile hastalık davranışının gelişimi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için 231 CD hastasını (% 70'inde B1 hastalığı vardı) incelemişlerdir. İleal hastalık, ASCA pozitifliği ve tanı yaşının ilerlemeyle ilişkili bağımsız değişkenler olduğunu göstermişler. [42-43] Aldhous *ve ark*. [44] üst GI veya ileal tutulumu olan hastalarda striktür hastalığı ve cerrahiye ilerlemenin daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Üst GI ve ileokolonik hastalığı olan hastalarda bağırsak delici hastalık riski, ileal veya kolon hastalığı olanlara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. İlginç bir

şekilde, sigara kullanımı hastalığın yeri ile ilişkiliymiş, ancak bağırsak komplikasyonları ile ilişkili değilmiş. Sigara içen veya içmeyenlerde yazarlar, bağırsak komplikasyonlarına karşı koruyucu bir özellik olduğu kanıtlanmış daha yüksek bir kolon hastalığı sıklığı bildirmişlerdir. Hastalığın yeri, davranış değişikliğinin güçlü bir göstergesi olduğundan, regresyon modelindeki çoklu doğrusallık etkisi nedeniyle sigara içme durumunun etkisini baskılamış olabilir [44]. Ayrıca Zheng *ve ark.* [45]; enflamatuvar bağırsak hastalığı olmayan popülasyonda anal apse ve anal fistül hastalıklarının gelişimi için potansiyel bir risk faktörü olmaktadır. Çalışmada hastalığın yeri farklı sigara içme alışkanlığı olan hastalar arasında eşit olarak dağılmış ve mevcut sigara içiminin bağımsız olarak bağırsak komplikasyonları ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Yeni Zelanda'dan Montreal sınıflandırmasını kullanan popülasyon temelli bir çalışmada, inflamatuvar hastalık davranışı olan 404 hasta, 10 yıllık bir takip sırasında davranış değişikliği açısından değerlendirilmiştir [4]. Perianal hastalık, 1.62 (%95 CI: 1.28-2.05) HR değeri ile davranış değişikliği için tek bağımsız belirlenmiş ve bu da yeni bir gözlem olduğu ortaya koymuş. Diğer çalışmaların aksine, hastalığın yeri sonraki hastalık davranışını sadece tek değişkenli analizde etkilemiştir. Thia *ve arkadaşlarının* yakın tarihli bir çalışması, hastalık sınıflandırması ve Montreal sınıflandırmasını kullanarak bağırsak komplikasyonları riski arasındaki ilişkiyi bir kez daha doğrulamışlar [40]. Bu çalışmada bazı sınırlamalar vardır. İlk olarak, çalışmada hastalık ilerlemesi ve komplikasyonlarının öngörülmesinde yardımcı olacak genetik ve serolojik testler mevcut değilmiş. Çalışmada retrospektif tek merkezli tasarımı ve çalışma döneminde CD için tanı ve tedavi araçlarının evrimi gibi başka kısıtlamaları da vardır. Bu çalışmada sevk temelli ortam, popülasyon temelli bir çalışmaya kıyasla bağırsak komplikasyonları riskini abartabilir; yine de bu, önemli risk faktörlerini belirlemek için analizin hassasiyetini artırabiliyor. Bu çalışma sonucunda, genel kümülatif kanıtlar, tartışmasız bir şekilde, hastalığın konumunun bağırsak komplikasyonlarının gelişimi için en kararlı ve güçlü gösterge olduğunu göstermektedir. Her ne kadar sonuçlar farklı ortamlara bağlı olarak çalışmalar arasında farklılık gösterse de, CD prognozu değerlendirilirken popülasyonlar ve analiz yöntemleri, perianal hastalık ve sigara içme durumu dikkate alınmalıdır. Sigarayı bırakma, hastalığın seyrini değiştirmek için çok önemlidir. EIM'ler ve hastalık davranışı arasında daha önce tanımlanmamış bir ilişki, bu çalışmada EIM'lerin bir lümen hastalığı seyrini tahmin edebileceğini gösteren ilginç bir bulgudur. EIM'ler ve inflamatuvar hastalık kursu arasındaki ilişkiyi doğrulamak ve değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bağırsak komplikasyonları geliştirme riski daha yüksek olan hastalar. Hastalığın yeri enflamatuvar tip hastalıklarda

stenoz ve penetran komplikasyonların gelişimi için en güçlü göstergedir. İleal tutulumu olan hastalar daha agresif immünsüpresif tedavi için düşünülmelidir. CD'nin üzerine uzun bir çalışma geçmişine rağmen etiyojisi hala bilinmemektedir. Ancak, son araştırmalar CD'nin sağlam epigenetik ve çevresel etkilere sahip karmaşık birçok genli bozukluk olabileceğini öne sürmektedir. Çok sayıda çalışma CD hastalarında daha anlamlı OS belirteç seviyeleri göstermiştir. CD hastalarında oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengesizlik olan OS, metabolik sendrom, IR, hiperandrojenemi, artış riskine katkıda bulunabilir. Dahası, oksidan ve antioksidan durumu, diyet, BMI enzimatik, bağırsak kanseri, bağırsak hastalıkları ve diyet antioksidanlarındaki farklılıklar göz önünde bulundurulduğunda bireyler arasında değişmiştir [45].

Sonuç olarak, yapılan çalışmalarda CD de oksidatif stresin arttığı bildirilmiştir. Buna bağlı olarak, oksidatif stresi azaltabilecek etkili bir antioksidan terapi CD'de mevcut tedaviye ek bir tedavi seçeneği olabilir. Daha sonra yapılacak çalışmalarda, CD üzerinde kesin mekanizmanın anlaşılmasına yönelik gereken hedeflere ışık tutabilir. Her biyolojik belirtecin ölçümünü standardize etmek ve OS'nin patofizyolojisini ve CD'nin üzerindeki etkisini anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

- Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS. İnflamatuvar bağırsak hastalığı . *Annu Rev Immunol* 2010; 28 : 573–621 .. doi: 10.1146 / annurev-immunol-030409-101225. [ PMC ücretsiz makale ] [ PubMed ] [ Google Akademik ]
- Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, et al. Crohn hastalığının hastalık davranışının uzun vadeli evrimi . *Inflamm Barsak Dis* 2002; 8: 244-250. doi: 10.1097 / 00054725-200207000-00002. [ PubMed ] [ Google Akademik ]
- Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J. Viyana sınıflamasına göre Crohn hastalığının davranışı: hastalığın seyri boyunca değişen düzen . *Gut* 2001; 49 : 777-782 .. doi: 10.1136 / bağırsak.49.6.777. [ PMC ücretsiz makale ] [ PubMed ] [ Google Akademik ]
- Tarrant KM, Barclay ML, Frampton CM, Gearry RB. Perianal hastalık, inflamatuvar barsak hastalığı fenotipinin popülasyon temelli bir çalışmasının Crohn hastalığı fenotip sonuçlarındaki değişiklikleri öngörür . *J Gastroenterol* 2008; 103: 3082-3093.. doi: 10.1111 / j.1572-0241.2008.02212.x. [ PubMed ] [ Google Akademik ]
- Lovasz BD, Lakatos L, Horvath A, Szita I, Pandur T, Mandel M, et al. Yetişkin ve pediatrik başlangıçta hastalık fenotipinin evrimi, popülasyon temelli bir kohortta Crohn hastalığının başlangıcıdır . *Dünya J Gastroenterol* 2013; 19 : 2217–2226.. doi: 10.3748 / wjg.v19.i14.2217. [ PMC ücretsiz makale ] [ PubMed ] [ Google Akademik ]
- Burisch J, Kiudelis G, Kupcinskas L, Kievit HAL, Andersen KW, Andersen V, et al. Avrupa popülasyonuna dayalı bir başlangıç kohortunda tanıdan sonraki ilk 5 yıl boyunca Crohn hastalığının doğal hastalık seyri: Bir Epi-IBD çalışması . *Gut* 2018; 2017: 315568. Doi: 10.1136 / Gut-jnl-2017-315568. [ PubMed ] [ Google Akademik ]
- L.J, Yan and R.S, Sohal, Mitochondrial adenine nucleotide translocase is oxidatively altered during aging. *Proc Natl Acad Sci U S*, (1998) A;95:896-901.
- Vegh Z, Burisch J, Pedersen N, Kaimakliotis I, Duricova D, Bortlik M, et al. 2011 ECCO-epicom başlangıç kohortundan enflamatuvar barsak hastalıkları olan hastalarda izlemin ilk yılında tedavi adımları, cerrahi ve hastaneye yatış oranları . *J Crohns Colitis* 2015; 9 747-753.. doi: 10.1093 / ecco-jcc / jjv099. [ PubMed ] [ Google Akademik ]
- Lo B, Vester-Andersen MK, Vind I, Prosberg M, Dubinsky M, Siegel CA, et al. Yedi yıllık izlemden sonra Crohn hastalığı olan hastalarda hastalık davranışı ve lokasyonundaki değişiklikler: Danimarka popülasyonuna dayalı bir başlangıç kohortu . *J Crohns Colitis* 2018; 12 : 265-272 .. doi: 10.1093 / ecco-jcc / jjx138. [ PubMed ] [ Google Akademik ]

- Smith BR, Arnott ID, Drummond HE, Nimmo ER, Satsangi J. Hastalık yeri, anti- *Saccharomyces cerevisiae* antikor ve NOD2 / CARD15 genotipi, Crohn hastalığında hastalık davranışının ilerlemesini etkiler . *Inflamm Barsak Dis* 2004; 10: 521–528.. doi: 10.1097 / 00054725-200409000-00005. [ PubMed ] [ Google Akademik ]
- Wolters FL, Russel MG, Sijbrandij J, Ambergen T, Odes S, Riis L, et al. Tanıdaki fenotip, Crohn hastalığında nüks oranlarını öngörür . *Gut* 2006; 55: 1124–1130.. doi: 10.1136 / gut.2005.084061. [ PMC ücretsiz makale ] [ PubMed ] [ Google Akademik ]
- Oostenbrug LE, van Dullemen HM, Meerman GJ, Jansen PL, Kleibeuker JH. Viyana sınıflandırmasına göre Crohn hastalığının klinik sonucu: hastalığın yeri hastalık seyrinin yararlı bir göstergesidir . *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18 :255-261.. doi: 10.1097 / 00042737-200603000-00005. [ PubMed ] [ Google Akademik ]
- Loly C, Belaiche J, Louis E. Şiddetli Crohn hastalığının belirleyicileri . *Scand J Gastroenterol* 2008; 43 : 948–954 .. doi: 10.1080 / 00365520801957149. [ PubMed ] [ Google Akademik ]
- Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Stray N, Sauar J, Vatn MH, et al. C-reaktif protein: inflamatuvar bağırsak hastalığında prediktif faktör ve inflamasyon belirteci. Prospektif popülasyon temelli bir çalışmanın sonuçları . *Gut* 2008; 57 : 1518–1523 .. doi: 10.1136 / bağırsak.2007. [ PubMed ] [ Google Akademik ]
- Beaugerie L, Sokol H. İnflamatuvar bağırsak hastalığı seyrinin klinik, serolojik ve genetik belirleyicileri . *Dünya J Gastroenterol* 2012; 18: 3806-3813. doi: 10.3748 / wjg.v18.i29.3806. [ PMC ücretsiz makale ] [ PubMed ] [ Google Akademik ]
- L.J, Yan and R.S, Sohal, Mitochondrial adenine nucleotide translocase is oxidatively altered during aging. *Proc Natl Acad Sci U S*, (1998) A;95:896-901.
- R. Dokuyucu, A.Karateke and H.Gokce, Antioxidant effects of erdosteine and lipoic acid in ovarian ischemia-reperfusion injury. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; 183:23-27. (2014)
- H. E. Yıldız, Investigation of photon interaction parameters of some premedication drugs. *Journal of Scientific Reports-A*, (061), 88-99.
- B.S, Berlett and ER, Stadtman, Protein oxidation in aging, disease and oxidative stress. *J Biol Chem.*; 272:20313-20316. Oxidative stress for sickle cell anemia. *Blood Cells*, (1997). *Mol Dis.*;52(4):230–5
- D.Y, Şahin, Z.Elbasan and M.Gür, Relationship between oxidative stress markers and cardiac syndrome X. *J Clin Exp Invest*;3:174-180.Valko M, Morris H, Cronin MT. (2005).
- Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem* (2012). ;12:11611208. Mohammadi M 2019Oxidative stress and polycystic ovary syndrome:

- a brief review. *International Journal of Preventive Medicine* 1086. ([https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM\\_576\\_17](https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_576_17)) Search in PubMed Google Scholar Export Citation
- K.Kılınç and A.Kılınç, Oxygen radicals as intermediate molecules of oxygen oxidation. *Hacettepe Medical Journal*; 33:110-118. (2002)
- M Valko, H.Morris and MT.Cronin, Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr-MedChem* ;12:1161-1208. (2005).
- S.Moncada, RM.Palmer and EA.Higgs, Nitricoxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev*; 43:109-142. (1991).
- K.Jomova and M.Valko, Metal-induced oxidative stress and developments in human diseases. *Toxicology*; (2011). 283:65-87.
- A.Ayala, MEMuñoz and S.Argüelles, Lipid peroxidation: production, metabolism and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev*; 2014:360438. (2014).
- H.Yin, L.Xu and NA.Porter, Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis. *Chem Rev*;111:5944-5972 (2011). [18] Pizzino G., Irrera N , Cucinotta M , Pallio G , Mannino F, Arcoraci V, Squadrito F, Altavilla D & Bitto A 2017Oxidative stress: consequences and benefits for human health. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 20178416763. (<https://doi.org/10.1155/2017/8416763>) Search PubMed Google Scholar Export Citation
- G.Pizzino , N.Irrera , M.Cucinotta , G.Pallio , F.Mannino , V.Arcoraci , F.Squadrito , D.Altavilla & A.Bitto Oxidative stress: consequences and benefits for human health. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 20178416763. 2017. (<https://doi.org/10.1155/2017/8416763> ) Search PubMed Google Scholar Export Citation
- Tatone C, Di Emidio G, Placidi M, Rossi G, Ruggieri S, Taccaliti Ch, D'Alfonso A, Amicarelli F & Guido M 2021They can be used with AGEs in PCOS: animal and clinical studies available. *Journal of Endocrinology* 251R1–R9. (<https://doi.org/10.1530/JOE-21-0143> ) Crossref Search PubMed Google Scholar Export Citation
- O.M.Ighodaro and O.A.Akinloye, First-line defense antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), and glutathione peroxidase (GPX): their essential roles in the entire antioxidant defense network. *Alexandria Medical Journal* 2018. 154287–293. (<https://doi.org/10.1016/j.ajme.2017.09.001>) Cross-reference Search in PubMed Google Scholar Export Citation
- J.K. Sandhu, A.Waqar , A ain, C.Joseph, K.Srivastava , O.Ochuba , T.Alkayyali , S.W. Ruo and S.Poudel, Effect of oxidative stress and antioxidant N-acetylcysteine on ovulation and functional activity in the treatment of

- polycystic ovary. *Cureus*13e17887. 2021. (<https://doi.org/10.7759/cureus.17887>) Search in PubMed Google Scholar Citation
- X.Cheng & B.He Clinical and biochemical potential of antioxidants in the treatment of polycystic ovary syndrome. *International Journal of Women's Health* 2022.14467–479. (<https://doi.org/10.2147/IJWH.S345853>) crossref Search PubMed Google Scholar Export Citation
- M.Malamouli , I.Levinger , A.J.McAinch , A.J.Trewin , Rodgers RJ and MorenoAsso A Mitochondrial profile in polycystic ovary syndrome: effect of exercise.*Journal of Molecular Endocrinology*2022.68R11–R23. (<https://doi.org/10.1530/JME-21-0177>) Crossref Search PubMed Google Scholar Export Citation
- P.Shukla & S.Mukherjee , Mitochondrial dysfunction: an emerging link in the pathophysiology of polycystic ovary syndrome.*Mitochondria* 2020. 5224–39. (<https://doi.org/10.1016/j.mito.2020.02.006>) Cross-reference Search PubMed Google Scholar Export Citation
- C.h.I.Enechukwu , A.J.Onuegbu , M.J. Olisekodiaka , G.U.Eleje , J.I.Ikechebelu , J.O.Ugboaja , U.K.Amah , J.E.Okwara and A.O.Igwegbe, Oxidative stress markers and lipid profiles in a tertiary polycystic ovary syndrome patient in Nigeria.*Obstetrics and Gynaecology*62335–343. 2019.( <https://doi.org/10.5468/ogs.2019.62.5.335>) Cross-reference Search PubMed Google Scholar Export Citation
- Y.Liu, Z.Yu, S.Zhao, L.Cheng, Y.Man , X.Gao and H.Zhao, Oxidative stress markers in follicular fluid of patients with polycystic ovary syndrome are associated with reduced embryo traits.*Journal of Assisted Reproduction and Genetics*38471–477. 2021.(<https://doi.org/10.1007/s10815-020-02014-y>) Crossref Search PubMed Google Scholar Export Citation
- H.J.Forman and H.Zhang, Targeting oxidative stress in disease: the promise and limitations of antioxidants.*Nature Reviews. Drug Discovery*20689–709. 2021.(<https://doi.org/10.1038/s41573-021-00233-1> ) Crossref Search PubMed Google Scholar
- M.Abudawood , H.Tabassum, A.H.Alanazi , F.Almusallam , F.Aljaser , M.N.Ali , N.D.Alenzi , S.T. Alanazi, M.A.Alghamdi and G.H.Altoum, Oxidative stress induced by metal excess in polycystic ovary syndrome (PCOS) Economic status.*Scientific Reports*1122935. et al.2021.(<https://doi.org/10.1038/s41598-021-02120-6>) Search PubMed Google Scholar Export Citation Export CitationL.J, Yan and R.S, Sohal, Mitochondrial adenine nucleotide translocase is oxidatively altered during aging. *Proc Natl Acad Sci U S*, (1998) A;95:896-901.
- R. Dokuyucu, A.Karateke and H.Gokce, Antioxidant effects of erdosteine and lipoic acid in ovarian ischemia-reperfusion injury. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*;183:23-27. (2014)

- Silverberg MS, atsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, vd. İnflamatuar bağırsak hastalığının entegre klinik, moleküler ve serolojik sınıflandırmasına doğru: 2005 Montreal Dünya Gastroenteroloji Kongresi bir Çalışma Grubunun raporu . *Can J Gastroenterol* 2005; 19 : 5–36 .. doi: 10.1155 / 2005/269076. [ PubMed ] [ Google Akademik ]
- Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D’Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. Crohn hastalığının basit bir sınıflandırması: Dünya Gastroenteroloji Kongreleri Çalışma Grubu raporu, Viyana 1998 . *Inflamm Barsak Dis* 2000; 6 : 8–15 .. doi: 10.1097 / 00054725-200002000-00002. [ PubMed ] [ Google Akademik ]
- Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus EV, Jr Popülasyon temelli bir kohortta Crohn hastalığının bağırsak komplikasyonlarına ilerlemeyle ilişkili risk faktörleri . *Gastroenteroloji* 2010; 139 : 1147-1155 .. doi: 10.1053 / j.gastro.2010.06.070. [ PMC ücretsiz makale ] [ PubMed ] [ Google Akademik ]
- Louis E, Michel V, Hugot JP, Reenaers C, Fontaine F, Delforge M, vd. Crohn hastalığında striktür veya penetran paternin erken gelişimi, hastalık yeri, işaret fişekleri ve sigara içiminden etkilenir, ancak NOD2 / CARD15 genotipinden etkilenmez . *Gut* 2003; 52 : 552-557 .. doi: 10.1136 / bağırsak.52.4.552. [ PMC ücretsiz makale ] [ PubMed ] [ Google Akademik ]
- Abreu MT, Taylor KD, Lin YC, Hang T, Gaiennie J, Landers CJ, vd. NOD2’deki mutasyonlar, Crohn hastalığı olan hastalarda fibrostenöz hastalık ile ilişkilidir . *Gastroenteroloji* 2002; 123 : 679-688 .. doi: 10.1053 / gast.2002.35393. [ PubMed ] [ Google Akademik ]
- Rieder F, Lawrance IC, Leite A, Sans M.Fibrostenotik Crohn hastalığının belirleyicileri . *Inflamm Barsak Dis* 2011; 17 : 2000–2007 .. doi: 10.1002 / ibd.21627. [ PubMed ] [ Google Akademik ]
- Aldhous MC, Drummond HE, Anderson N, Smith LA, Arnott ID, Satsangi J. Sigara içmek Crohn hastalığının fenotipini etkiler mi? Montreal sınıflandırmasını kullanarak analiz . *J Gastroenterol* 2007; 102 : 577-588 .. doi: 10.1111 / j.1572-0241.2007.01064.x. [ PubMed ] [ Google Akademik ]
- Zheng LH, Zhang AZ, Shi YY, Li X, Jia LS, Zhi CC ve diğ. Sigaranın anal apse ve anal fistül hastalıkları üzerine etkisi . *Chin Med J* 2018; 131 : 1034-1037 .. doi: 10.4103 / 0366-6999.230738. [ PMC ücretsiz makale ] [ PubMed ] [ Google Akademik ]

Kaynak: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6831066/>