

Deneyel Sıçan Kolit Modelinde Alfa Lipoik Asit Tedavisinin SOD ve NLRP3 Seviyesi Üzerine Etkisi

Effect of Alpha Lipoic Acid Treatment on SOD and NLRP3 Levels in Experimental Rat Colitis Model

Gülbeyaz ÖZKAN¹
Derya DEMİR¹
İrem TANER¹
Nur Banu BAL²
Mürşide Ayşe DEMİREL³



¹Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Türkiye.

²Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.

³Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Eczacılık Temel Bilimleri Anabilim Dalı Ankara, Türkiye.



Öz

Ülseratif kolit, kolonun mukozal ve submukozal tabakalarının kronik inflamasyonu ile seyreden bir hastalıktır. Kolon inflamasyonu, immün sistem hücrelerinin aşırı aktivasyonuna yol açarak reaktif oksijen ve nitrojen türevlerinin salınmasına ve oksidatif strese sebep olmaktadır. Çalışmamızda, sıçanlarda asetik asitle oluşturulmuş kolit modelinin serum ve kolon dokusu NOD benzeri reseptör proteini 3 (NLRP3) ile kolon süperoksit dismutaz (SOD) düzeyleri üzerine etkileri araştırılmıştır. Ayrıca, güçlü bir antioksidan olan alfa lipoik asitin (ALA) bu parametreler üzerine düzenleyici etkilerinin araştırılması da amaçlanmıştır. Araştırmamızda, 8-10 haftalık 200-250 g ağırlığında sağlıklı 34 adet erkek Wistar Albino ırkı sıçan kullanıldı. Hayvanlar kontrol grubunda 6, deney gruplarında 7 hayvan olacak şekilde 5 gruba ayrıldı. Kontrol grubu dışındaki hayvanlara kolit indüksiyonu amacıyla %4 asetik asit intrarektal olarak uygulandı. Daha sonra ALA, mesalamin ve her ikisinin birlikte kullanılmasıyla tedaviye başlandı ve 14 gün süreyle devam edildi. Tedavi prosedürü boyunca hayvanların diyare skorları kaydedildi. Deney sonrası sıçanların serum ve kolon dokularındaki NLRP3 seviyeleri ile kolon SOD aktivitesi değerlendirildi. Diyare skorunun kolit grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak yükseldiği; mesalamin+ALA grubunda ise anlamlı olarak azaldığı saptandı. Kolit grubunda, serum ve kolon dokusu NLRP3 seviyesinin en yüksek, kolon SOD aktivitesinin ise en düşük seviyede olduğu belirlendi. Mesalamin+ALA grubunda bu parametrelerin diğer gruplara göre anlamlı olarak düzeldiği belirlendi. Sonuç olarak, kolit olgularında NLRP3 inflamazomunun arttığı, SOD aktivitesinin azaldığı; ALA'nın mesalamin ile olan kombinasyonun bu değerler üzerine düzenleyici etkilerinin tek başına kullanımına göre daha iyi olduğu kanaatine varıldı.

Anahtar kelimeler: Alfa lipoik asit, Diyare, Kolit, İnflamazom, Oksidasyon.

ABSTRACT

Ulcerative colitis is a disease accompanied by chronic inflammation of the mucosa and submucosa layers of the colon. Colon inflammation causes the release of reactive oxygen and nitrogen derivatives due to excessive activation of immune system cells, and oxidative stress. In our study, the serum and colon NOD-like receptor protein 3 (NLRP3) levels and colon superoxide dismutase (SOD) levels were investigated in the acetic acid-induced colitis model in rats. Furthermore, this study aims to investigate the regulatory effects of alpha-lipoic acid (ALA), a potent antioxidant, on these parameters. In our study, 34 healthy 8-10 week-old male Wistar Albino rats weighing 200-250 g were used. The animals were divided into 5 groups with 6 in the control group and 7 in each study group. To induce colitis, 4% acetic acid was administered intrarectally to the animals, except for the control group. Subsequently, treatment was initiated with ALA, mesalamine, and a combination of both, continuing for 14 days. Diarrhea scores of the animals were recorded throughout the treatment procedure. After the experiment, serum and colon tissue NLRP3 levels, as well as SOD activity in the colon were evaluated. The diarrhea score was observed to significantly increase in the colitis group compared to the other groups, while it significantly decreased in the mesalamine+ALA group. In the colitis group, NLRP3 levels in the serum and colon tissue were the highest, while colon SOD activity were the lowest. These parameters were significantly regulated in the mesalamine+ALA group compared to the other groups. In conclusion, it was determined that NLRP3 inflammasome activity increases and SOD activity decrease in cases of colitis; moreover, the combination of ALA with mesalamine had a more pronounced regulatory effect on these values compared to their use alone.

Keywords: Alpha lipoic acid, Diarrhea, Colitis, Inflammation, Oxidation.

Geliş Tarihi/Received :11.10.2024
Kabul Tarihi/Accepted :27.01.2025
Yayın Tarihi/Publication Date :17.03.2025

Sorumlu Yazar/Corresponding author:

Mürşide Ayşe Demirel

E-mail: aysedemirel@gazi.edu.tr

Cite this article: Özkan, G., Demir, D.,
Taner, İ., Bal, N. B., Demirel, M. A. (2025).
Effect of Alpha Lipoic Acid Treatment on
SOD and NLRP3 Levels in Experimental Rat
Colitis Model. *Journal of Laboratory Animal
Science and Practices*. 5(1), 38-48.
<https://doi.org/10.62425/jlasp.1565052>



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

Giriş

Ülseratif kolit, rektumda başlayıp proksimal kolona kadar ilerleyen, kolonun mukozal ve submukozal tabakalarında inflamasyon ve ülserasyon gelişmesi ile karakterize bir hastalıktır (Çağatay, 2022, Farid ve ark., 2022). Hastalığın etiyojisi net olarak bilinmemekle beraber genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir (Tahvilian ve ark., 2021, Preda & Istratescu, 2022). Yapılan prelinik ve klinik çalışmalarda, oksidatif stresin, hastalığın patogeneğinde etkili olduğu görülmüştür (Rana ve ark., 2014a; Rana ve ark., 2014b; Tian ve ark., 2017; Dizakar & Demirel, 2022; Muro ve ark., 2024). Kolit olgularında, kolonda meydana gelen inflamasyona bağlı aktive olmuş bağışıklık hücreleri, reaktif oksijen ve nitrojen türevleri üreterek oksidatif strese neden olmaktadır. Bu durum, mukozal bağışık bariyerinin geçirgenliğinin artmasına, homeostazın bozulmasına ve inflamasyonun yayılmasına yol açmaktadır (Tian ve ark., 2017; Krzystek-Korpacka ve ark., 2020). Reaktif oksijen ve nitrojen türevlerinin yol açtığı bu inflamasyona karşı ilk savunma hattını enzimatik antioksidanlar oluşturmaktadır. Enzimatik antioksidanların ana görevi serbest radikallerin oluşumunu engellemek ve onları nötralize etmektir. Dokuları oksidatif strese karşı korumada önemli bir görevi olan süperoksit dismutaz (SOD) bu antioksidanlar arasındadır. Ayrıca, son yıllarda birçok hastalık üzerine yapılan çalışmalarda, inflamasyon, oksidasyon ve inflamazomların aktivasyonu arasında bir ilişki olduğu da ortaya konulmuştur (Sharma ve ark, 2018; de Deus ve ark, 2023). NOD benzeri reseptör proteini 3 (NLRP3) inflamazomunun, bağışık homeostazında önemli bir görevi olduğunun belirlenmesiyle birlikte, bu inflamazomu hedefleyen birçok yeni tedavi seçenekleri üzerinde araştırmalar yapılmaktadır. Bu nedenle, bir bağışık hastalığı olan ülseratif kolit tedavisinde de NLRP3 inflamazomunun umut verici bir hedef olduğu düşünülmektedir (Wagatsuma & Nakase, 2020; Xue ve ark., 2023b).

Ülseratif kolit tedavisinde, semptomların giderilmesi ve inflamasyonun önlenmesi amacıyla 5-aminosalisilatlar (mesalamin, olsalazin, balsalazid), steroidler, pürin analogları, takrolimus, metotreksat, siklosporin, metronidazole, rifaksimim gibi ajanlar (Dignass ve ark, 2012; Nitzan & ark., 2016; Tripathi & Feuerstein, 2019; Li ve ark.,

2022) ve dirençli olgularda monoklonal tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) inhibitörleri kullanılmaktadır (Ferretti ve ark., 2022). Günümüzde kullanılan bu ajanların, maliyeti yüksek, etkinliği düşük ve önemli yan etkilere sahip olması nedeniyle ülseratif kolitte alternatif olabilecek yeni tedavi yöntemleri araştırılmaktadır (Hirten & Sands, 2021; Barber & Gubatan, 2023; Long, 2024).

Alfa lipoik asit (ALA), tiyotik asit olarak da bilinen, yapısında kısa zincirli yağ asiti ve iki adet kükürt molekülü içeren enzimatik bir antioksidandır (Ergene, 2018). Antioksidan etkilerini serbest radikalleri yakalayarak, ağır metallerle şelat oluşturarak ve glutatyon, E vitamini, C vitamini gibi diğer antioksidanların yeniden kullanılabilirliğini sağlayarak gerçekleştirmektedir (Dalmış & Ekici, 2024). ALA'nın, güçlü antioksidan özelliği nedeniyle gastrointestinal sistem ülserleri, meme kanseri, intoksikasyon, diyabetik nöropati AIDS, Alzheimer, parkinson ve katarakt gibi birçok hastalığın tedavisindeki kullanım alanı araştırılmıştır (Biewenga ve ark., 1997; Bilska & Wlodek, 2005; Karakoyun ve ark., 2009; Öztan ve ark., 2019; Kaur ve ark., 2021; Tripathi ve ark., 2023).

Bu çalışmanın amacı, sıçan kolit modelinde serum ve kolon dokusu NLRP3 seviyesi ile kolon SOD aktivitesi üzerine ALA'nın tek başına veya mesalaminle kombinasyonunun etkilerinin karşılaştırmalı olarak araştırılmasıdır.

Yöntemler

Deney Hayvanları

Araştırmamızda 8-10 haftalık 200-250 g ağırlığında pubertasa ulaşmış sağlıklı 34 adet erkek Wistar albino ırkı sıçan kullanıldı. Hayvanlar 12 saat gece/gündüz periyodunda, 21-24 °C ve %45-55 nem oranı olan barınma yerlerinde, standart sıçan yemi ve musluk suyuyla ad libitum olarak beslendi. Sıçanlarda yapılan tüm işlemler ve deneklerin izlenmesi Gazi Üniversitesi Hayvan Denepleri Yerel Etik Kurulu tarafından gerekli onay (30.04.2024, G.Ü.ET-24.037) alındıktan sonra Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Deney Hayvanları Bakım ve Araştırma Ünitesinde yapıldı. Üniteye kabul edilen hayvanlar bir hafta adaptasyon sürecini geçirdikten sonra kontrol grubunda altı, deney gruplarında ise yedi hayvan olacak şekilde Tablo 1'de belirtildiği gibi beş gruba ayrıldı.

Tablo 1. Deney grupları**Table 1.** Experimental groups

Gruplar	n sayısı	Deney Modeli	Tedavi	Deney süresi
Kontrol Grubu	6	-	1mL distile su(<i>per os</i>)	14 gün
Kolit Grubu	7	İntrarektal %4 Asetik asit	1mL distile su(<i>per os</i>)	14 gün
Mesalamin Grubu	7	İntrarektal %4 Asetik asit	1mL mesalamin 50 mg/kg/gün (<i>per os</i>)	14 gün
ALA Grubu	7	İntrarektal %4 Asetik asit	1 mL alfa lipoik asit 100 mg/kg/gün (<i>per os</i>)	14 gün
Mesalamin+ALA Grubu	7	İntrarektal %4 Asetik asit	1mL mesalamin 50 mg/kg/gün+alfa lipoik asit 100 mg/kg/gün (<i>per os</i>)	14 gün

Kolit İndüksiyonu

Kontrol Grubu dışındaki hayvanlara kolit indüksiyonu amacıyla %4 asetik asit intrarektal olarak uygulandı. Modeli oluşturmak amacıyla 12 saat boyunca yiyecekte yoksun bırakılan sıçanlara ksilazin (8 mg/kg/i.p.) ve ketamin (75 mg/kg/i.p.) anestezisi uygulandı. Sıçanlara yumuşak pediatrik sonda rektal yolla 6 cm ileriye ulaşacak şekilde yerleştirildi. Hayvanlar bu işlem sırasında *trendelenburg* pozisyonuna getirilip 2 mL volümde %4 asetik asit çözeltisi yavaş şekilde intrarektal yoldan verildi. Daha sonra verilen maddenin anüsten dışarıya çıkmasını önlemek amacıyla ratlar 2 dakika *trendelenburg* pozisyonunda bekletildi (Shahid ve ark., 2022).

Diyare Skoru

Deney prosedürü boyunca hayvanlar kafeslerde bireysel bir şekilde barındırıldı. Altlık materyali olarak filtre kâğıdı kullanıldı ve her 24 saat sonunda değiştirildi. Hayvanların dışkı yapıları deneyin sonuna kadar günlük olarak incelendi. Diyare skorlaması, 0 (normal dışkı), 1 (hafif şiddette, yumuşak dışkı), 2 (orta şiddette sulu, düzensiz yapılı dışkı) ve 3 (şiddetli sulu dışkı) puanlama sistemine göre yapıldı (Liao ve ark., 2022).

Tedavi Protokolü

Asetik asit uygulamasından 24 saat sonra gruplara göre tedavi protokolüne başlandı ve 14 gün süreyle devam edildi. Test materyalleri 5 mL/kg volümde distile su içerisinde çözdürülerek gavaj yardımıyla oral yolla verildi. Kolit modeli indüksiyonu yapılmayan Kontrol Grubu ile kolit indüksiyonu yapıp tedavi almayan Kolit Grubu hayvanlarına distile su verildi. Mesalamin Grubu hayvanlara kolit indüksiyonu sonrası 14 gün boyunca 50 mg/kg/gün dozda mesalamin (MedChem Express; Katalog no: HY-15027) (Rao ve ark., 2022) uygulandı. ALA Grubu hayvanlarına kolit modeli sonrası ALA (MedChem Express; Katalog no: HY-N0492) 100 mg/kg/gün (Moura ve ark., 2016) dozda 14 gün boyunca *per os* verildi. Mesalamin+ALA Grubu hayvanlarına kolit modeli sonrası 50 mg/kg/gün dozda mesalamin ile ALA (100 mg/kg/gün) 14 gün boyunca uygulandı.

Deneysel Prosedürün Sonlanması

Kolit indüksiyonu sonrası 14 günlük tedavi prosedürünü takiben tüm hayvanlar ksilazin (8 mg/kg/i.p.) ve ketamin (75 mg/kg/i.p.) ile genel anestezisi altına alındı ve kardiyak ponksiyon yöntemiyle kan alınarak sakrifiye edildi.

Kan Analizi

Sakrifikasyon öncesi kardiyak ponksiyonla toplanan kan örnekleri *BD vacutainer* biyokimya tüpüne alındı. Daha sonra 3.000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıştırıldı ve eppendorf tüplerine alınarak analizler yapıldı. Elde edilen serum örneklerinde *NLRP3* seviyesi türe spesifik ticari bir kit (BT-lab; Katalog No: E1627Ra) kullanılarak Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) yöntemi ile analiz edildi. Bu amaçla, mikropalaklarda rat *NLRP3* antikoru ile önceden kaplanmış kuyucuklara serum örnekleri eklendi. Ardından streptavidin-HRP *NLRP3* eklenerek inkübe edildi. Daha sonra bağlanmamış antikorumun yıkaması yapılarak uzaklaştırıldı. Substrat solüsyonu eklenerek tekrar inkübe edildi. Reaksiyon asidik durdurma solüsyonunun eklenmesiyle sonlandırıldı ve Biotek ELx 800 Microplate Reader cihazı kullanılarak 450 nm dalga boyunda okutuldu. Elde edilen verilerin optik yoğunluk değerleri hesaplandı.

Doku analizi

Hayvanların sakrifikasyonundan hemen sonra uygun diseksiyon yöntemi ile çıkarılan distal kolon (anüsten 8 cm uzakta) eppendorf tüplerine alınarak analizleri yapıldı. Elde edilen örnekler homojenize edildikten sonra *NLRP3* düzeyleri ve SOD aktiviteleri değerlendirildi. Kolon dokusu homojenizasyonu amacıyla; 1 g doku 9 mL çalışma solüsyonunda (140 mmol Potasyum

Klorür tamponu) homojenizatör yardımıyla homojenize edildi. Daha sonra, elde edilen homojenat 7.000 rpm'de 4 °C'de 5 dakika boyunca santrifüj edilerek süpernatantları toplandı. Süpernatantlar analizlerde serum gibi çalışıldı. Elde edilen süpernatant örneklerinde *NLRP3* seviyesi türe spesifik ticari bir kit (BT-lab; Katalog No: E1627Ra) kullanılarak serum örneklerinde çalışıldığı gibi ELISA yöntemi ile bakıldı.

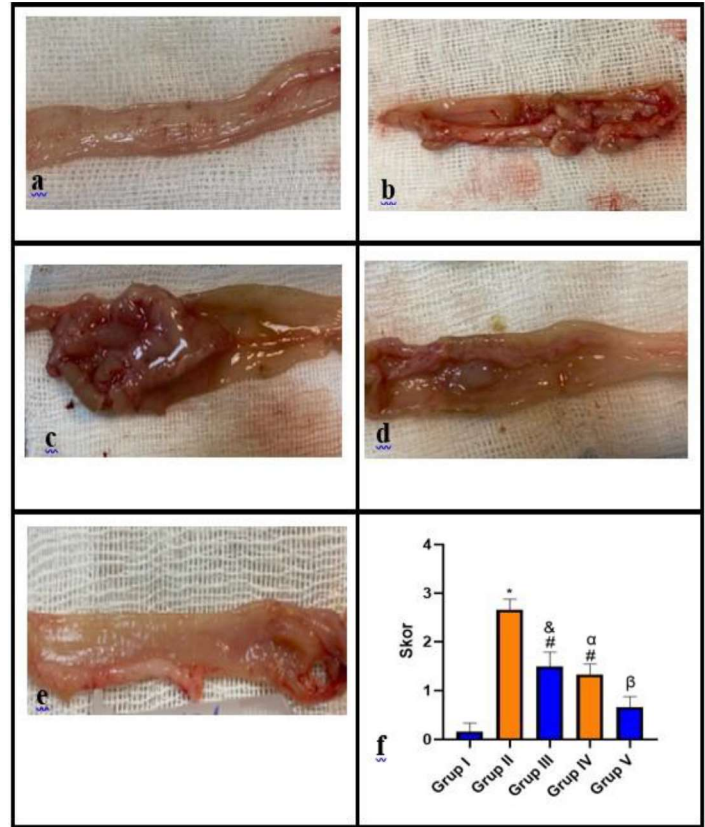
Kolon dokusu homojenizasyonundan elde edilen süpernatantlarda SOD aktivitesi Otto Scientific kit (Otto 3047) kullanılarak kolorimetrik yöntemle değerlendirildi. SOD'un rolü, oksidatif enerji süreçleri sırasında üretilen toksik süperoksit radikalin hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dismutasyonunu (dönüştürme) hızlandırmaktır. Bu yöntem, süperoksit radikallerinin oluşturulması amacıyla ksantin ve ksantin oksidazın kullanılması ve 2(4-iyodofenil)-3-(4-nitrofenol)-5-feniltetrazolyum klorür ile reaksiyona giren kırmızı formazan boyasının oluşturulması prensibine göre yapıldı. SOD aktivitesi tam otomatik cihazda (Mindray BS400) reaksiyon türü endpoint olarak ölçüldü.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler GraphPad Prism 8.0 kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama \pm ortalamanın standart hatası (SEM) olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki farklılıkların önemini belirlemek için tek yönlü ANOVA ve Tukey post-hoc testleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılıklar $p < ,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Deney prosedürü boyunca hayvanların dışkı yapısından elde edilen diyare skorunun kolit grubunda, mesalamin ($p < ,05$), ALA ($p < ,01$) ve mesalamin+ALA ($p < ,0001$) gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlendi. Ayrıca, diyare skorunun kolit ($p < ,0001$), mesalamin ($p < ,01$) ve ALA ($p < ,01$) gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı görüldü. Tedavi grupları arasında mesalamin+ALA grubunun diğer gruplara göre azaldığı, kolit grubu ile arasındaki farklılığın anlamlı ($p < ,0001$) olduğu dikkati çekti (Şekil 1.). Deney protokolü sonrası kolit grubundaki hayvanların kolon dokusunda değişen şiddette ülserasyon, hiperemi ve mukozal ödeme bağlı doku hasarı meydana geldiği görüldü. Tedavi gruplarında ise, bu hasarın azaldığı dikkati çekti (Şekil 1.).

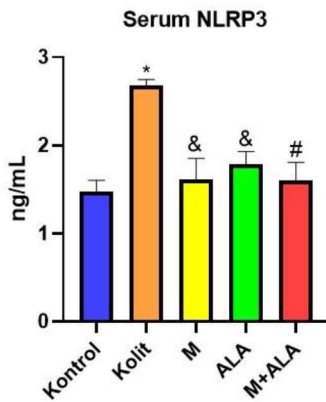


Şekil 1. Grup I (a), Grup II (b), Grup III (c), Grup IV (d) ve Grup V (e)'e göre kolonun makroskobik görüntüsü ve diyare skoru (f).

Figure 1. Macroscopic appearance of the colon and diarrhoea score (f) according to Group I (a), Group II (b), Group III (c), Group IV (d) and Group V (e).

Sonuçlar ortalama \pm standart hata olarak ifade edilmiştir. *Grup I'e göre anlamlı farklılığı ($p < ,0001$); #Grup I'e göre anlamlı farklılığı ($p < ,01$); &Grup II'ye göre anlamlı farklılığı ($p < ,05$); αGrup II'ye göre anlamlı farklılığı ($p < ,01$); βGrup II'ye göre anlamlı farklılığı ($p < ,0001$) göstermektedir.

Deney sonrası sıçanların serum ve kolon dokularındaki *NLRP3* seviyeleri sırasıyla Şekil 2 ve Şekil 3'de sunulmuştur. Serum *NLRP3* seviyesinin en yüksek kolit grubunda ($2,67 \pm 0,07$ ng/mL) olduğu belirlendi. Kolit (Grup II) grubundaki *NLRP3* seviyesinin kontrol ($1,47 \pm 0,13$ ng/mL; $p < ,0001$), mesalamin ($1,60 \pm 0,25$ ng/mL; $p < ,01$), ALA ($1,78 \pm 0,15$ ng/mL; $p < ,01$) ve mesalamin+ALA ($1,61 \pm 0,21$ ng/mL; $p < ,0001$) gruplarına göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlendi. Serum *NLRP3* seviyesinin kontrol grubu ve tedavi grupları arasındaki farklılığının anlamlı olmadığı görüldü ($p > ,05$).

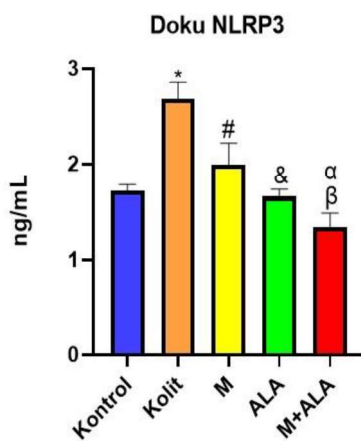


Şekil 2. Serum *NLRP3* seviyeleri.

Figure 2. Serum *NLRP3* levels

Sonuçlar ortalama \pm standart hata olarak ifade edilmiştir. *Kontrol Grubuna göre anlamlı farklılığı ($p < ,0001$); &Kolit Grubuna göre anlamlı farklılığı ($p < ,01$); #Kolit Grubuna göre anlamlı farklılığı ($p < ,001$); göstermektedir. M: Mesalamin Grubu; ALA: Alfa lipoik asit Grubu; M+ALA: Mesalamin+Alfa lipoik asit Grubu

Kolon dokusu *NLRP3* seviyesinin en yüksek kolit grubunda ($2,68 \pm 0,18$ ng/mL) olduğu belirlendi. Kolit grubundaki *NLRP3* seviyesinin kontrol ($1,71 \pm 0,06$ ng/mL; $p < ,001$) grubuna göre önemli düzeyde yüksek olduğu bulundufarklılığın anlamlı olduğu bulundu. Tedavi uygulanan gruplarda ise, doku *NLRP3* seviyesinin azaldığı dikkati çekti. Mesalamin ($1,99 \pm 0,22$ ng/mL; $p < ,05$), ALA ($1,65 \pm 0,07$ ng/mL; $p < ,001$) ve mesalamin+ALA ($1,34 \pm 0,14$ ng/mL; $p < ,0001$) gruplarının kolon dokusu *NLRP3* seviyesinin kolit grubuna göre anlamlı olarak azaldığı görüldü. Ayrıca, tedavi grupları arasında doku *NLRP3* seviyesi en düşük mesalamin+ALA grubunda belirlenirken, Mesalamin grubu arasındaki farklılığının anlamlı olduğu ($p < ,05$) saptandı.



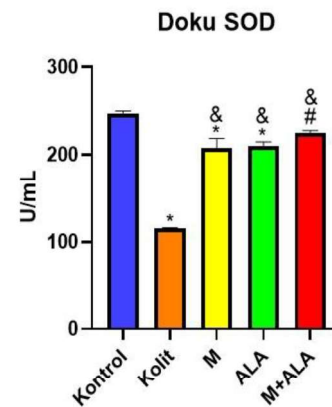
Şekil 3. Kolon dokusunda *NLRP3* seviyeleri

Figure 3. *NLRP3* levels in colon tissue

Sonuçlar ortalama \pm standart hata olarak ifade edilmiştir.

*Kontrol Grubuna göre anlamlı farklılığı ($p < ,001$); #Kolit Grubuna göre anlamlı farklılığı ($p < ,05$); &Kolit Grubuna göre anlamlı farklılığı ($p < ,001$); α Mesalamin Grubuna göre anlamlı farklılığı ($p < ,05$); β Kolit Grubuna göre anlamlı farklılığı ($p < ,0001$) göstermektedir. M: Mesalamin Grubu; ALA: Alfa lipoik asit Grubu; M+ALA: Mesalamin+Alfa lipoik asit Grubu

Deney sonrası sıçanların kolon dokularındaki SOD aktiviteleri Şekil 4' de verilmiştir. Kolon dokusu SOD aktivitesinin kontrol grubunda ($246,82 \pm 3,01$ ng/mL) diğer gruplara göre daha yüksek olduğu görüldü. Kolit indüksiyonu ile birlikte SOD aktivitesinin düştüğü saptandı. Kolit ($114,97 \pm 1,10$ ng/mL), mesalamin ($207,66 \pm 11,00$ ng/mL; $p < ,05$), ALA ($209,77 \pm 4,71$ ng/mL; $p < ,05$) ve mesalamin+ALA ($224,56 \pm 3,00$ ng/mL; $p < ,05$) gruplarında SOD aktivitesinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı belirlendi. Ancak, tedavi gruplarında SOD aktivitesinin kolit grubuna göre anlamlı olarak artış gösterdiği ($p < ,0001$) dikkati çekti. SOD aktivitesindeki bu artışın mesalamin+ALA grubunda daha fazla olduğu belirlense de tedavi grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü.



Şekil 4. Kolon dokusunda SOD seviyeleri

Figure 4. SOD levels in colon tissue

Sonuçlar ortalama \pm standart hata olarak ifade edilmiştir. *Kontrol Grubuna göre anlamlı farklılığı ($p < ,0001$); #Kontrol Grubuna göre anlamlı farklılığı ($p < ,05$); &Kolit Grubuna göre anlamlı farklılığı ($p < ,0001$) göstermektedir. M: Mesalamin Grubu; ALA: Alfa lipoik asit Grubu; M+ALA: Mesalamin+Alfa lipoik asit Grubu

Tartışma

Ülseratif kolitin, etiopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, kolon dokusu inflamasyonu ve oksidasyonu ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (Kobayashi ve ark., 2020; Tahvilian ve ark., 2021). Yapılan çalışmalarda, hastalığın güncel tedavisinin dışında antioksidan ajanların da etkili olduğu belirlenmiştir (Tian ve ark., 2017; Dziąbowska-Grabias ve ark., 2021). Asetik asit nedenli ülseratif kolit sıçan modeli kullanılarak yapılan bu çalışmada, güçlü bir antioksidan olduğu bilinen ALA'nın serum ve kolon dokusu

NLRP3 ile kolon dokusu SOD aktivitesini düzenlediği görülmüştür.

Yapılan *in vivo* çalışmalarda, asetik asit, dekstran sülfat sodyum (DSS), 2, 4, 6-trinitrobenzen sülfonik asit 34 (TNBS), oksazon, cartagena iyodoasetamid ve indometasin gibi kimyasal ajanlar kullanılarak ülseratif kolit indüksiyonu yapılabildiği bildirilmiştir. Bu araştırmalarda, %4 asetik asitin intrarektal yoldan uygulanmasıyla mukozal inflamasyondan bağırsak fibrozuna kadar ilerleyen ülseratif kolit modelinin oluşturulabildiği gösterilmiştir. Ayrıca, bu modelle insan ülseratif kolit patolojisine benzer sonuçlar elde edilebildiği ortaya konulmuştur (Hartmann ve ark., 2012; Al-Rejaie ve ark., 2013; Subramanian ve ark., 2022). Bu bilgiler ışığı altında, çalışmamız kapsamında, sıçanlarda kolit modeli indüksiyonu %4 asetik asitin intrarektal yoldan uygulanması ile yapılmış ve literatür bilgisine paralel olarak, tüm hayvanlarda klinik olarak kolit modeli geliştiği gözlenmiştir.

Ülseratif kolitin ana semptomları arasında diyarenin yer alması nedeniyle deneysel kolit modelinde diyare skoru değerlendirilmektedir (Liao ve ark., 2022; Wang ve ark., 2023). Sıçanlarda ülseratif kolit modeli indüksiyonu sonrası ALA uygulaması yapılan çalışmalarda, diyare bulgularının iyileştiği bildirilmiştir (Kolgazi ve ark., 2007; Özbeyli ve ark., 2017; Ergül ve ark., 2019; Öztan ve ark., 2019). Bu çalışma kapsamında da, kolit modeli indüksiyonu sonrası hayvanlarda değişen şiddette diyare belirtileri görülmüştür. Deney prosedürünün sonunda, diyare skorunun tedavi uygulanan gruplarda kolit grubuna göre düştüğü; ALA uygulamasının etkili olduğu; özellikle mesalamin+ALA uygulaması yapılan grupta bu skorun anlamlı derecede azaldığı belirlenmiştir.

Ülseratif kolit tedavisinde anti-inflamatuvar etkinliğin sağlanması amacıyla 5-aminosalisilik asit, sülfasalazin, mesalazin, osalazin ve balsalazid gibi ilaçlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, kolitin akut atağının giderilmesinde metilprednizolon, prednizolon, budesonid gibi glukokortikoid ajanlar da tercih edilmektedir (Gupta ve ark., 2022). Son yıllarda, *Janus Kinaz İnhibitörleri* (tofasitinib, upadasitinip), *fosfodiesteraz inhibitörleri* (apremilast), *sfinjozin reseptör modülatörleri* (etrasimod, ozanimod), *anti-interlökin antikorumları* (ustekinumab, mirikizumab), *adezyon önleyici moleküller* (vedolizumab, etrolizumab) de tedaviye dirençli ülseratif kolit olgularında kullanım alanı bulmuştur (Kasapoğlu & Türkay, 2023). Ancak, ülseratif kolit tedavisinde kullanılacak ajanların çeşitliliğine rağmen istenilen yanıtın alınamaması ve ilaçların yan etkileri nedeniyle alternatif yöntemler araştırılmaktadır. Özellikle, bağırsak florasının düzenlenmesi ülseratif kolit tedavisinde önemli stratejiler

arasında yer almaktadır. Günümüzde probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotik içeren mikrobiyal ekolojik ajanlar kolit tedavisinde sıklıkla tercih edilmektedir (Li ve ark., 2022). Yapılan çalışmalarda, *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* türlerinin kolit olgularında inflamasyonu azalttığı, bağırsak bariyeri üzerine koruyucu etkiler gösterdiği ve klinik semptomları giderdiği belirtilmektedir (Bozkurt & Kara, 2020; Jakubczyk ve ark., 2020). Bunun yanı sıra, kateşinler, flavonoidler, terpenler, alkaloidler, antosiyantinler ve kininler gibi bitkisel biyoaktif bileşenlerin de ülseratif kolit tedavisindeki etkinliği araştırılmıştır. Çalışmalar sonucunda elde edilen bulgulara göre, bu bileşenlerin, TNF- α , interlökin 1-beta (IL-1 β), siklooksijenaz, lipoksijenaz ve nükleer faktör kappa beta (NF- κ B) gibi inflamatuvar sinyalleri baskılayarak etki gösterdiği belirlenmiştir (Gupta ve ark., 2022; Li ve ark., 2022; Xue ve ark., 2023a; Rodriguez & Johnson, 2023). Çalışmamızda, güçlü antioksidan özelliğinin yanı sıra anti-inflamatuvar etkinliği de olduğu bilinen ALA'nın, tek başına ve mesalamin ile kombinasyonunda SOD aktivitesi ve *NLRP3* seviyeleri üzerindeki düzenleyici rolü araştırılmıştır. Elde edilen bulgular doğrultusunda, ALA'nın mesalamin ile kombinasyonunun bu parametrelerin modülasyonunda tek başına ALA veya mesalamin uygulamasına göre daha etkili olduğu görülmüştür.

NLRP3 inflamazomu enfeksiyon ve yaralanma gibi endojen ve ekzojen uyaranlara karşı doğal bağışıklık sisteminin bir parçası olarak üretilen protein kompleksidir ve pro-inflamatuvar sitokin üretimini artırarak inflamatuvar cevabın şiddetlenmesine yol açmaktadır (Wagatsuma & Nakase, 2020). Bu kompleks yapı, immün sistem hücrelerindeki uyarıcı sinyalleri tanıyan *NLRP3* proteini, apoptoz ilişkili benek benzeri protein (ASC) ve pro-kaspaz-1'den oluşmaktadır. Antioksidan enzimlerin yetersizliği nedeniyle artan reaktif oksijen türevleri de *NLRP3* inflamazom kompleksinin oluşumunu tetiklemektedir. Aktive edildiğinde, pro-kaspaz-1 aktif kaspaz-1 formuna dönüşerek pro-interlökin (IL)-1beta ve pro-IL-18'i aktif formları olan IL-1 β ve IL-18'e dönüştürür (Ge ve ark., 2021). Daha önce yapılan araştırmalarda, *NLRP3* inflamazom aktivasyonunun ülseratif kolitin patogenezinde rolü olabileceği bildirilmiştir (Concoran ve ark., 2021; Xue ve ark., 2023b). Bu çalışmada da, inflamazom kompleksinde stres sensörü görevi yapan *NLRP3* protein düzeyinin kolit grubundaki sıçanların hem serum hem kolon dokusunda yükseldiği gözlenmiştir. Bu bulgular önceki çalışmaları destekler niteliktedir ve *NLRP3*'ün kolit patogenezinde önemli işlevi olabileceğine işaret etmektedir. Son yıllarda, *NLRP3* inflamazom aktivasyonunun engellenmesi de kolit tedavisinde öne çıkan terapötik yaklaşımlar arasındadır (Concoran ve ark., 2021; Xue ve ark., 2023b). Ayrıca,

polifenollerden flavanoidlere farklı yapıdaki birçok doğal bileşiğin tek başına veya mevcut tedavi ile kombine verildiğinde yararlı etkileri olduğu ileri sürülmüştür (Xue ve ark., 2023b). ALA'nın deneysel ülseratif kolit modellerinde antioksidan, anti-inflamatuvar, anti-apoptotik ve anti-fibrotik etkiler gösterdiği bildirilmiştir (Sun ve ark., 2015; Trivedi ve ark., 2013; Jiang ve ark., 2024; Samman ve ark., 2018). Bu çalışmada da, ALA'nın kolit grubunda artan NLRP3 seviyesini hem serumda hem kolon dokusunda anlamlı olarak düşürdüğü ve bu etkinin mesalaminle olan kombinasyonunda daha belirgin olduğu gözlemlendi. Bu veriler ALA'nın hem sistemik hem lokal anti-inflamatuvar etkisinde *NLRP3* seviyelerini azaltmasının rolü olduğuna işaret etmektedir.

Memeli hücre canlılığı için gerekli olan reaktif oksijen türleri, hipokloröz asit (HOCl), hidrojen peroksit (H₂O₂), peroksil (RO₂), hidroksil radikalleri (H.O.) ve süperoksit olarak bilinen serbest radikallerdir (Martemucci ve ark., 2022; Ashique ve ark., 2023). Reaktif oksijen türleri ve reaktif nitrojen türleri, hücrede nükleik asitler, lipitler, proteinler ve karbonhidratlara zarar veren, gastrointestinal sistemdeki immünolojik aktiviteden sorumlu gen transkripsiyonunu düzenleyen iki önemli bileşendir. Aşırı miktarda üretilen reaktif oksijen türleri, özellikle de süperoksit, membran fosfolipitleri ve nükleik asit bileşenlerinde makromoleküler hasara neden olabilir (Ashique ve ark., 2023). SOD, doğrudan süperoksit ile birleşerek reaktif nitrojen ve oksijen türlerinin miktarlarını düzenleyen birincil katalizör temel sinyal araçlarıdır. SOD, metabolik süreçler sonucu oluşan süperoksit radikallerinin hidrojen peroksite dönüşümünü katalize ederek antioksidan etkinlik gösteren bir enzim sistemidir (Hwang ve ark., 2020; Ashique ve ark., 2023). Yapılan çalışmalarda, SOD aktivitesinin ülseratif kolit derecesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ülseratif kolitte, reaktif oksijen türleri üretiminin fazla olmasının ve SOD düzeyinin azalmasına bağlı oksidatif stresin artmasının hastalığı temel sebeplerinden biri olduğu bildirilmiştir (Hwang ve ark., 2020; Ashique ve ark., 2023). Araştırmalar, ülseratif kolitte antioksidan ajanlar kullanılarak azalan SOD seviyesinin artırılması yoluyla tedaviye katkı sağlanabileceğini ortaya koymuştur (Zhou ve ark., 2006; İspiroğlu ve ark., 2021; Ashique ve ark., 2023; Blagov ve ark., 2023; Li ve ark., 2023). Alfa lipoik asitin keçi oosit maturasyonu üzerinde SOD enzim düzeylerini arttırarak oksidatif stresi dengelediği; oosit kalitesi ve verimliliği üzerinde olumlu etki gösterdiği belirlenmiştir (Al-Anshori ve ark., 2023). Yapılan başka bir çalışmada da, alfa lipoik asitin glutatyon peroksidaz, miyeloperoksidaz ve SOD gibi antioksidan enzim seviyelerini arttırarak Tip 2 *Diyabetes mellitus* tanılı

hastalarda oksidatif stresi azalttığı ve böylece tedaviye katkı sağladığı bildirilmiştir (Mendoza-Nunez ve ark., 2019). Farelerde TNBS ile indüklenen ülseratif kolit modelinde yedi günlük ALA tedavisinin kolon dokusunda SOD ve GSH düzeyini artırıp MDA düzeyini azaltarak yararlı etki gösterdiği bildirilmiştir (Sun ve ark., 2015). Bu bilgilerden hareketle, çalışmamızda, sıçanlarda asetik asit ile indüklenen ülseratif kolit modelinde ALA'nın kolon dokusu SOD düzeyi üzerinde modüle edici etkisi araştırılmıştır. Literatür bulgularıyla uyumlu olarak bu çalışmada da, kolit grubunda SOD seviyesinin diğer gruplara göre anlamlı olarak azaldığı görüldü. Ayrıca, ALA uygulamasının SOD düzeyini anlamlı olarak artırması da hipotezimizi doğrulamış, meselamin ile birlikte kullanımının daha etkili olduğu görülmüştür.

Sonuç

Sonuç olarak, ALA'nın kolon dokusunda azalan SOD aktivitesini artırarak, reaktif oksijen bileşiklerinin azalmasına ve dolayısıyla NLRP3 seviyesinin düşmesine yol açtığı belirtilebilir. ALA'nın mesalamin ile kombinasyonunun bu parametreler üzerindeki düzenleyici etkisinin tek başına kullanımına göre tedaviye daha iyi katkı sağlayabileceği kanaatine varıldı.

Etik Kurul Onayı: Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan G.Ü.ET-24.037 onay numarası ve 30.04.2024 tarihiyle alınmıştır.

Yazar Katkıları: Fikir- MAD, NBB; Tasarım- MAD, NBB, GÖ; Denetleme- MAD, NBB; Kaynaklar- GÖ, DD, İT; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi MAD, GÖ, DD, İT; Analiz ve/veya Yorum- MAD, NBB; Literatür Taraması- MAD, GÖ, DD, İT; Yazıyı Yazan- MAD, NBB, GÖ, DD; Eleştirel İnceleme- MAD, NBB.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız

Finansal Destek: Bu araştırma Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) 2209-A ve Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB) A Grubu Ar-Ge Proje Destek Programı (2023-A4-01/31742) tarafından desteklenmiştir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was obtained from Gazi University Animal Experiments Local Ethics Committee (G.Ü.ET-24.037; 30.04.2024)

Author Contributions: Concept- MAD, NBB; Design- MAD, NBB, GÖ; Supervision- MAD, NBB; Resources- GÖ, DD, İT; Data Collection and/or Processing- MAD, GÖ, DD, İT; Analysis and/or Interpretation- MAD, NBB; Literature Search- MAD, GÖ, DD, İT; Writing Manuscript- MAD, NBB, GÖ, DD; Critical Review- MAD, NBB.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Funding: This study was financially supported by the Scientific and Technological Research Institution of Turkey (TUBITAK) 2209-A and the Health Institutes of Türkiye (TÜSEB) A Group Project Program (2023-A4-01/31742).

Declaration of Interests: The authors declare that they have no competing interest.

Kaynaklar

- Al-Anshori, A. A., Luqman, E. M., & Widjiati, W. (2023). Effect of Alpha Lipoic Acid (ALA) Supplementation in Goat Oocyte In Vitro Maturation Media on Superoxide Dismutase (SOD) and 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine (8-OHdG) Levels. *World journal of advanced research and reviews*, 20(2), 397-403. <https://doi.org/10.30574/wjarr.2023.20.2.2292>
- Al-Rejaie, S. S. (2013). Protective effect of naringenin on acetic acid-induced ulcerative colitis in rats. *World journal of gastroenterology*, 19(34), 5633. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i34.5633>
- Ashique, S., Mishra, N., Garg, A., Sibuh, B. Z., Taneja, P., Rai, G., Djearmane, S., Wong, L. S., Al-Dayyan, N., Roychoudhury, S., Kesari, K. K., Slama, P., Roychoudhury, S., & Gupta, P. K. (2023). Recent updates on correlation between reactive oxygen species and synbiotics for effective management of ulcerative colitis. *Frontiers in nutrition*, 10. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1126579>
- Barber, G. E., & Gubatan, J. (2023). Editorial: treat-to-target in ulcerative colitis clinical management—a small price to pay? *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 57(5), 569-570. <https://doi.org/10.1111/apt.17298>
- Biewenga, G. Ph., Haenen, G. R. M. M., & Bast, A. (1997). The pharmacology of the antioxidant lipoic acid. *General pharmacology: the vascular system*, 29(3), 315-331. [https://doi.org/10.1016/S0306-3623\(96\)00474-0](https://doi.org/10.1016/S0306-3623(96)00474-0)
- Bilska, A., & Wlodek Lidia. (2005). Lipoic acid-the drug of the future? . *Pharmacological Reports.*, 57, 570-7.
- Blagov, A. V., Orekhova, V. A., Sukhorukov, V. N., Melnichenko, A. A., & Orekhov, A. N. (2023). Potential Use of Antioxidant Compounds for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Pharmaceuticals*, 16(8), 1150. <https://doi.org/10.3390/ph16081150>
- Bozkurt, H. S., & Kara, B. (2020). A new treatment for ulcerative colitis: Intracolonic Bifidobacterium and xyloglucan application. *European journal of inflammation*, 18, 205873922094262. <https://doi.org/10.1177/2058739220942626>
- Çağatay, C. (2022). 2011-2021 arasında ülseratif kolit tanısı konulan hastalarda tanı anındaki tutulum yeri, premalign lezyonlar ve Mayo skorunun retrospektif olarak değerlendirilmesi (Tıpta uzmanlık tezi). Bursa Uludağ Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.
- Corcoran, S.E., Halai, R., Cooper, M.A. (2021). Pharmacological Inhibition of the Nod-Like Receptor Family Pyrin Domain Containing 3 Inflammasome with MCC950. *Pharmacological reviews*, 73(3):968-1000. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.120.000171>
- Dalmış, U., & Ekici, E. M. (2024). Diyabet Tedavisinde Antioksidan Etki: Alfa Lipoik Asit. *Avrasya sağlık bilimleri dergisi*, 7(1), 68-74. <https://doi.org/10.53493/avrasyasbd.1344385>
- de Deus, I. J., Martins-Silva, A. F., Fagundes, M. M. de A., Paula-Gomes, S., Silva, F. G. D. e, da Cruz, L. L., Abreu, A. R. R. de, & de Queiroz, K. B. (2023). Role of NLRP3 inflammasome and oxidative stress in hepatic insulin resistance and the ameliorative effect of phytochemical intervention. *Frontiers in pharmacology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1188829>
- Dignass, A., Lindsay, J. O., Sturm, A., Windsor, A., Colombel, J.-F., Allez, M., D'Haens, G., D'Hoore, A., Mantzaris, G., Novacek, G., Öresland, T., Reinisch, W., Sans, M., Stange, E., Vermeire, S., Travis, S., & Van Assche, G. (2012). Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. *Journal of crohn's and colitis*, 6(10), 991-1030. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.002>
- Dizakar, S. O. A., & Demirel, M. A. (2022). Histopathological investigation of the effect of coenzyme q10 on intestinal mucosa and tight junction proteins in experimental colitis model. *Eurasian journal of veterinary sciences*, 38(3), 199-205. <https://doi.org/10.15312/EurasianJVetSci.2022.383>
- Dziąbowska-Grabias, K., Sztanke, M., Zajac, P., Celejewski, M., Kurek, K., Szkutnicki, S., Korga, P., Bulikowski, W., & Sztanke, K. (2021). Antioxidant Therapy in Inflammatory Bowel Diseases. *Antioxidants*, 10(3), 412. <https://doi.org/10.3390/antiox10030412>
- Ergene, E. (2018). Alfa Lipoik Asit ve Metabolik Etkileri Üzerine Bir Araştırma. *Adnan menderes üniversitesi sağlık bilimleri fakültesi dergisi*, 2(3), 159-165.
- Ergül, B., Doğan, Z., Sarıkaya, M., Filik, L., Utku, Ö. G., Gönültaş, M. A., Hücümenoğlu, S., Güven, B., & Can, M. (2019). Antioxidative and Immunomodulatory Effects of A-Lipoic Acid in Rat Colitis Model Induced by Acetic Acid. *Gazi medical journal*, 30(2), 125-129. <https://doi.org/10.12996/gmj.2019.33>
- Farid, A., Sheibani, M., Shojaii, A., Noori, M., & Motevalian, M. (2022). Evaluation of anti-inflammatory effects of leaf and seed extracts of Plantago major on acetic acid-induced ulcerative colitis in rats. *Journal of ethnopharmacology*, 298, 115595. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115595>
- Ferretti, F., Cannatelli, R., Monico, M. C., Maconi, G., & Ardizzone, S. (2022). An Update on Current Pharmacotherapeutic Options for the Treatment of Ulcerative Colitis. *Journal of clinical medicine*, 11(9), 2302. <https://doi.org/10.3390/jcm11092302>
- Ge, Q., Chen, X., Zhao, Y., Mu, H., & Zhang, J. (2021). Modulatory mechanisms of NLRP3: Potential roles in inflammasome activation. *Life sciences*, 267, 118918. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118918>
- Gupta, M., Mishra, V., Gulati, M., Kapoor, B., Kaur, A., Gupta,

- R., & Tambuwala, M. M. (2022). Natural compounds as safe therapeutic options for ulcerative colitis. *Inflammopharmacology*, 30(2), 397-434. <https://doi.org/10.1007/s10787-022-00931-1>
- Hartmann, R. M., Morgan Martins, M. I., Tieppo, J., Fillmann, H. S., & Marroni, N. P. (2012). Effect of *Boswellia serrata* on Antioxidant Status in an Experimental Model of Colitis Rats Induced by Acetic Acid. *Digestive diseases and sciences*, 57(8), 2038-2044. <https://doi.org/10.1007/s10620-012-2134-3>
- Hirten, R. P., & Sands, B. E. (2021). New Therapeutics for Ulcerative Colitis. *Annual review of medicine*, 72(1), 199-213. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-052919-120048>
- Hwang, J., Jin, J., Jeon, S., Moon, S. H., Park, M. Y., Yum, D.-Y., Kim, J. H., Kang, J.-E., Park, M. H., Kim, E.-J., Pan, J.-G., Kwon, O., & Oh, G. T. (2020). SOD1 suppresses pro-inflammatory immune responses by protecting against oxidative stress in colitis. *Redox biology*, 37, 101760. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101760>
- İspiroğlu, M., Kantarçeken, B., Çıralık, H., & Bulbuloglu, E. (2021). Ratlarda Deneysel Olarak Oluşturulan Kolit Modelinde N-Asetil Sistein ve β -Glukanın Etkileri. *KSU medical journal*, 16(3), 357-364. <https://doi.org/10.17517/ksutfd.817235>
- Jakubczyk, D., Leszczyńska, K., & Górska, S. (2020). The Effectiveness of Probiotics in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease (IBD). A Critical Review. *Nutrients*, 12(7), 1973. <https://doi.org/10.3390/nu12071973>
- Jiang, P., Zhai, Z., Zhao, L., Zhang, K., & Duan, L. (2024). α -Lipoic acid alleviates dextran sulfate sodium salt-induced ulcerative colitis via modulating the Keap1-Nrf2 signaling pathway and inhibiting ferroptosis. *Journal of the science of food and agriculture*, 104(3), 1679-1690. <https://doi.org/10.1002/jsfa.1305>
- Karakoyun, B., Yüksel, M., Ercan, F., Erzik, C., & Yeğen, B. Ç. (2009). Alpha-Lipoic Acid Improves Acetic Acid-Induced Gastric Ulcer Healing in Rats. *Inflammation*, 32(1), 37-46. <https://doi.org/10.1007/s10753-008-9100-4>
- Kasapoğlu, B., & Türkay, C. (2023). Ülseratif Kolit Tedavisinde Güncel Gelişmeler. *Güncel gastroenteroloji dergisi*, 25(3), 166-172.
- Kaur, D., Behl, T., Sehgal, A., Singh, S., Sharma, N., Chigurupati, S., Alhowail, A., Abdeen, A., Ibrahim, S. F., Vargas-De-La-Cruz, C., Sachdeva, M., Bhatia, S., Al-Harrasi, A., & Bungau, S. (2021). Decrypting the potential role of α -lipoic acid in Alzheimer's disease. *Life sciences*, 284, 119899. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119899>
- Kobayashi, T., Siegmund, B., Le Berre, C., Wei, S. C., Ferrante, M., Shen, B., Bernstein, C. N., Danese, S., Peyrin-Biroulet, L., & Hibi, T. (2020). Ulcerative colitis. *Nature reviews disease primers*, 6(1), 74. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0205-x>
- Kolgazi, M., Jahovic, N., Yüksel, M., Ercan, F., & Alican, İ. (2007). α -Lipoic acid modulates gut inflammation induced by trinitrobenzene sulfonic acid in rats. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 22(11), 1859-1865. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2006.04504.x>
- Krzystek-Korpaczka, M., Kempieński, R., Bromke, M. A., & Neubauer, K. (2020). Oxidative Stress Markers in Inflammatory Bowel Diseases: Systematic Review. *Diagnostics*, 10(8), 601. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10080601>
- Li, C., Wang, J., Ma, R., Li, L., Wu, W., Cai, D., & Lu, Q. (2022). Natural-derived alkaloids exhibit great potential in the treatment of ulcerative colitis. *Pharmacological research*, 175, 105972. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105972>
- Li, Q., Li, H., Guo, J., Zhu, Z., Teng, W., Hu, Y., Luo, Y., Wang, M., & Liu, S. (2023). Ameliorative Effect of Orally Administered Nano-Superoxide Dismutase Liposomes on Ulcerative Colitis in Mice. *Food science*, 44(1), 166-174. <https://doi.org/10.7506/spkx1002-6630-20220313-141>
- Liao, C., Wang, D., Qin, S., Zhang, Y., Chen, J., Xu, R., Xu, F., & Zhang, P. (2022). Inflammatory-Dependent Bidirectional Effect of Bile Acids on NLRP3 Inflammasome and Its Role in Ameliorating CPT-11-Induced Colitis. *Frontiers in pharmacology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.677738>
- Long, D. (2024). Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches. *Biomedicines*, 12(3), 689. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12030689>
- Martemucci, G., Costagliola, C., Mariano, M., D'andrea, L., Napolitano, P., & D'Alessandro, A. G. (2022). Free Radical Properties, Source and Targets, Antioxidant Consumption and Health. *Oxygen*, 2(2), 48-78. <https://doi.org/10.3390/oxygen2020006>
- Mendoza-Núñez, V. M., García-Martínez, B. I., Rosado-Pérez, J., Santiago-Osorio, E., Pedraza-Chaverri, J., & Hernández-Abad, V. J. (2019). The Effect of 600 mg Alpha-lipoic Acid Supplementation on Oxidative Stress, Inflammation, and RAGE in Older Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019, 1-12. <https://doi.org/10.1155/2019/3276958>
- Moura, F. A., De Andrade, K. Q., Araújo, O. R. P. De, Nunes-Souza, V., Santos, J. C. D. F., Rabelo, L. A., & Goulart, M. O. F. (2016). Colonic and Hepatic Modulation by Lipoic Acid and/or N-Acetylcysteine Supplementation in Mild Ulcerative Colitis Induced by Dextran Sodium Sulfate in Rats. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016.

- <https://doi.org/10.1155/2016/4047362>
- Muro, P., Zhang, L., Li, S., Zhao, Z., Jin, T., Mao, F., & Mao, Z. (2024). The emerging role of oxidative stress in inflammatory bowel disease. *Frontiers in endocrinology*, 15, 1390351. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1390351>
- Nitzan, O., Elias, M., Peretz, A., & Peretz, A. (2016). Role of antibiotics for treatment of inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology*, 22(3), 1078. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i3.1078>
- Özbeyleli, D., Berberoglu, A. C., Özen, A., Erkan, O., Başar, Y., Şen, T., Akakin, D., Yüksel, M., & Kasımay Çakır, Ö. (2017). Protective effect of alpha-lipoic acid, aerobic or resistance exercise from colitis in second hand smoke exposed young rats. *Clinical and experimental pharmacology and physiology*, 44(1), 62-70. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12682>
- Öztan, M. O., Gürsoy, M. H., Karaca Özkısacık, S., Yazıcı, M., Çulhacı, N., & Büyüköztürk Karul, A. (2019). The effect of alpha lipoic acid on oxidative stress in the rat experimental colitis model. *The journal of tepecik education and research hospital*, 29(1), 47-55. <https://doi.org/10.5222/terh.2019.60134>
- Preda, C.-M., & Istrătescu, D. (2022). Etiology of Ulcerative Colitis. Ulcerative Colitis - Etiology, Diagnosis, Diet, Special Populations, and the Role of Interventional Endoscopy. *IntechOpen*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.106842>
- Rana, S. V., Sharma, S., Kaur, J., Prasad, K. K., Sinha, S. K., Kochhar, R., Malik, A., & Morya, R. K. (2014b). Relationship of cytokines, oxidative stress and GI motility with bacterial overgrowth in ulcerative colitis patients. *Journal of crohn's and colitis*, 8(8), 859-865. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2014.01.007>
- Rana, S. V., Sharma, S., Prasad, K. K., Sinha, S. K., & Singh, K. (2014a). Role of oxidative stress & antioxidant defence in ulcerative colitis patients from north India. *The indian journal of medical research*, 139(4), 568-571.
- Rao, K., Qin, S., Yang, Y., Zhan, K., Wu, H., Zheng, H., & Huang, S. (2022). Shenling Baizhu Powder Alleviates TNBS-Induced Colitis in Rats by Improving Intestinal Epithelial Permeability and Inhibiting Inflammation Through the TLR5/MyD88/NF-κB Pathway. *Frontiers in pharmacology*, 13, 883918. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.883918>
- Rodríguez, R. R., & Johnson, J. J. (2023). Terpenes: Modulating anti-inflammatory signaling in inflammatory bowel disease. *Pharmacology & therapeutics*, 248, 108456. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108456>
- Samman, F. S., Elaidy, S. M., Essawy, S. S., & Hassan, M. S. (2018). New insights on the modulatory roles of metformin or alpha-lipoic acid versus their combination in dextran sulfate sodium-induced chronic colitis in rats. *Pharmacological reports*, 70(3), 488-496. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2017.11.015>
- Shahid, M., Raish, M., Ahmad, A., Bin Jardan, Y. A., Ansari, M. A., Ahad, A., Alkharfy, K. M., Alaofi, A. L., & Al-Jenoobi, F. I. (2022). Sinapic Acid Ameliorates Acetic Acid-Induced Ulcerative Colitis in Rats by Suppressing Inflammation, Oxidative Stress, and Apoptosis. *Molecules*, 27(13), 4139. <https://doi.org/10.3390/molecules27134139>
- Sharma, A., Tate, M., Mathew, G., Vince, J. E., Ritchie, R. H., & de Haan, J. B. (2018). Oxidative Stress and NLRP3-Inflammasome Activity as Significant Drivers of Diabetic Cardiovascular Complications: Therapeutic Implications. *Frontiers in physiology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00114>
- Subramanian, S., Du, C., & Tan, X.-D. (2022). Can Rodent Model of Acetic Acid-Induced Colitis be Used to Study the Pathogenesis of Colitis-Associated Intestinal Fibrosis? *Journal of investigative surgery*, 35(1), 223-224. <https://doi.org/10.1080/08941939.2020.1821845>
- Sun, J., Zhang, H., Guan, L., Zhou, H., & Sun, M. (2015). Alpha-lipoic acid attenuates trinitrobenzene sulfonic acid-induced ulcerative colitis in mice. *International journal of clinical and experimental medicine*, 8(1), 358.
- Tahvilian, N., Masoodi, M., Faghihi Kashani, A., Vafa, M., Aryaeian, N., Heydarian, A., Hosseini, A., Moradi, N., & Farsi, F. (2021). Effects of saffron supplementation on oxidative/antioxidant status and severity of disease in ulcerative colitis patients: A randomized, <sc>double-blind</sc> , placebo-controlled study. *Phytotherapy research*, 35(2), 946-953. <https://doi.org/10.1002/ptr.6848>
- Tian, T., Wang, Z., & Zhang, J. (2017). Pathomechanisms of Oxidative Stress in Inflammatory Bowel Disease and Potential Antioxidant Therapies. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017(1). <https://doi.org/10.1155/2017/4535194>
- Tripathi, A. K., Ray, A. K., Mishra, S. K., Bishen, S. M., Mishra, H., & Khurana, A. (2023). Molecular and Therapeutic Insights of Alpha-Lipoic Acid as a Potential Molecule for Disease Prevention. *Revista brasileira de farmacognosia*, 33(2), 272-287. <https://doi.org/10.1007/s43450-023-00370-1>
- Tripathi, K., & Feuerstein, J. D. (2019). New developments in ulcerative colitis: latest evidence on management, treatment, and maintenance. *Drugs in context*, 8, 1-11. <https://doi.org/10.7573/dic.212572>
- Trivedi, P., & Jena, G. B. (2013). Role of α-lipoic acid in dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice: studies on inflammation, oxidative stress, DNA damage and fibrosis. *Food and chemical toxicology*, 59, 339-355. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.06.019>
- Wagatsuma, K., & Nakase, H. (2020). Contradictory Effects

- of NLRP3 Inflammasome Regulatory Mechanisms in Colitis. *International journal of molecular sciences*, 21(21), 8145. <https://doi.org/10.3390/ijms21218145>
- Wang, M., Liu, L., Wang, Y., Liang, Y., Li, G., Lu, X., Liu, M., Yang, H., Liu, Z., Lin, Z., Wang, Z., Zao, X., & Zhang, S. (2023). A new rat model of chronic relapsing ulcerative colitis with traditional Chinese medicine syndrome of Yang deficiency and dampness stagnation. *Pharmacological research - modern chinese medicine*, 8, 100295. <https://doi.org/10.1016/j.prmcm.2023.100295>
- Xue, J.-C., Yuan, S., Hou, X.-T., Meng, H., Liu, B.-H., Cheng, W.-W., Zhao, M., Li, H.-B., Guo, X.-F., Di, C., Li, M.-J., & Zhang, Q.-G. (2023b). Natural products modulate NLRP3 in ulcerative colitis. *Frontiers in pharmacology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1265825>
- Xue, J.-C., Yuan, S., Meng, H., Hou, X.-T., Li, J., Zhang, H.-M., Chen, L.-L., Zhang, C.-H., & Zhang, Q.-G. (2023a). The role and mechanism of flavonoid herbal natural products in ulcerative colitis. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 158, 114086. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.114086>
- Zhou, Y.-H., Yu, J.-P., Liu, Y.-F., Teng, X.-J., Ming, M., Lv, P., An, P., Liu, S.-Q., & Yu, H.-G. (2006). Effects of Ginkgo biloba Extract on Inflammatory Mediators (SOD, MDA, TNF- α , NF- κ Bp65, IL-6) in TNBS-Induced Colitis in Rats. *Mediators of Inflammation*, 2006(1). <https://doi.org/10.1155/MI/2006/92642>