

**T.C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI BAŐKANLIĐI**

**DENEYSSEL KOLİTTE METİLEN MAVİSİ, MESALAZİN VE
MİZOPROSTOLÜN PROTEKTİF ETKİLERİ**

**T.C. YÜKSEKÖĐRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

UZMANLIK TEZİ

**Fahri YILMAZ
Dz.Tbp.Yzb.**

99403

ANKARA – 2000

ÖNSÖZ

Bu uzmanlık tezinin konusu GATA Komutanlığının 3 Nisan 1997 gün ve PL. EĞT. ÖĞR. ŞB: 4033-47-97/ Mz.Sn (798) sayılı emri gereği verildi ve çalışma başlatıldı.

İnflamatuvar barsak hastalıkları, tüm dünyada görülebilen etyolojisi belli olmayan kronik hastalıklardır. İnflamatuvar barsak hastalıklarının tıbbi tedavisinde kesin etkili ve tedavide yerini almış bir ilaç arayışı devam etmektedir.

Bu çalışmada metilen mavisi, mesalazin (5-ASA) ve mizoprostolün (PGE₁) ratlarda asetik asit ile oluşturulan deneysel kolit modelinde kolit oluşum sürecine önleyici etkileri araştırılmıştır.

Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Derviş ŞEN'e ve bu tez konusunu vererek çalışma olanağı sağlayan ve asistanlık eğitimimde büyük emekleri geçen hocam Doç. Dr. Orhan KOZAK'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Cerrahi eğitimimde ve tez çalışmalarında büyük yardımlarını gördüğüm başta Prof. Dr. Mesut PEKCAN olmak üzere, Prof. Dr. Ümit SARIKAYALAR, Prof. Dr. Turgut TUFAN, Prof. Dr. Ali AKDENİZ, Prof. Dr. İsmail ARSLAN, Prof. Dr. Köksal ÖNER, Prof. Dr. Saadettin ÇETİNER, Doç. Dr. Mehmet YILDIZ, Doç. Dr. Yusuf PEKER, Doç. Dr. Ali İhsan UZAR, Op. Dr. Müjdat BALKAN, Op. Dr. Cengiz KAYAHAN, Yrd. Doç. Dr. Bülent GÜLEÇ ve Yrd. Doç. Dr. Cengizhan YİĞİTLER'e, deneysel çalışmalar sırasındaki değerli yardımlarından dolayı GATA Patoloji A.D.' dan Uzm. Dr. Güzin DEVECİ ve Uzm. Dr. Salih DEVECİ'ye, GATA Araştırma ve Geliştirme Merkezi'nden Vet.Hekim Tayfun İDE'ye, GATA Biyokimya ve Klinik Biyokimya A.D.'ndan Yrd. Doç. Dr. Muhittin A.SERDAR'a, GATA Eczacılık Bilimleri Merkezi'nden Yrd. Doç. Ecz. Yalçın ÖZKAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Dört yıl boyunca sürekli birlikte olduğumuz ve birlikte çalışmaktan büyük zevk aldığım bütün uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma, Genel Cerrahi Kliniği'nin tüm hemşirelerine ve personeline, ayrıca benimle birlikte her türlü güçlüğü katlanan ve her zaman bana destek olan eşim Emine'ye teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ.....	1
II. GENEL BİLGİLER.....	4
A. İnflamatuvar barsak hastalıkları.....	4
B. İnflamatuvar barsak hastalıklarında tıbbi tedavi.....	13
C. İnflamatuvar barsak hastalıklarında topikal tedavi.....	15
D. Metilen Mavisi, Mesalazin ve Misoprostol.....	18
E. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Deneysel Hayvan Modelleri.....	20
F. Asetik Asit Modeli.....	21
G. Deneysel Kolit Modelinde Değerlendirme Kriterleri.....	23
III. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
IV. BULGULAR.....	31
V. TARTIŞMA.....	37
VI. SONUÇ.....	44
VII. ÖZET.....	45
VIII. İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY).....	46
IX. KAYNAKLAR.....	47

GİRİŞ

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), tüm dünyada görülebilen etyolojisi belli olmayan kronik hastalıklardır. Ülseratif kolit, kolon ve rektum mukozasının idiyopatik, nonspesifik, inflamatuvar bir hastalığıdır. Hastalığın kanlı-cerahatli ishal, karın ağrısı ve tenezm gibi genel semptomlarla karakterli, spontan iyileşme ve şiddetlenmeler gösteren klinik bir seyri vardır. Crohn hastalığı gastrointestinal sistemin, ağızdan anal kanala kadar tüm bölümlerini tutabilen granümatöz, kronik, inflamatuvar bir hastalığıdır. Hastalık sadece kolonu tuttuğu zaman granümatöz kolit adını alır. Crohn hastalığı ve ülseratif kolit, hastalanan barsak segmentleri ve histopatolojik özellikleri farklı olmasına karşın çoğu kez belirti ve bulguları ile seyirleri açısından birbirlerine benzerlik gösterirler. Ülseratif kolitin cerrahi tedavisi dışında hastalara günümüzde uygulanan tedavilerin hemen hepsi, geçici iyileşmeler sağlamaktadır ve henüz tam iyileşme sağlayabilecek bir tedavi yöntemi geliştirilememiştir⁵⁵.

İBH'nin etyopatogenezi günümüzde tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bugüne kadar çeşitli infeksiyöz ajanlar ile bozulmuş hücresel bağışıklık ve monosit-makrofaj fonksiyon bozukluğu gibi çeşitli immün mekanizmaların hastalığın etyopatogenezinde rol oynadığı öne sürülmüştür¹⁶⁻¹³. İBH'nda oluşan hasara yanıt olarak barsak duvarını çeşitli fagositik hücrelerin infiltre ettiği bilinmektedir⁵⁶⁻²⁶. Bu hücrelerin ortama saldırdığı reaktif oksijen metabolitlerinin (ROM) dokuda oksidatif hasara, barsak geçirgenliğinde artışa ve dokuda birtakım displastik değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir²⁷⁻⁶. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, başta araşidonik asit kaskadının siklooksijenaz ve lipoksijenaz yollarının çeşitli ürünleri ve nitrik oksit (NO) olmak üzere, endotoksin, interlökin (IL)-1, IL-6, tümör nekroz faktörü (TNF), δ-interferon gibi sitokinlerin de hasar mekanizmasında rollerinin olabileceği öne sürülmüştür⁷¹⁻⁸.

İnflamatuvar barsak hastalıklarının öncelikli tedavisi tıbbidir. Ülseratif kolitli

hastaların büyük çoğunluğu yaşamları boyunca tıbbi tedavi ile idare edebilirler. Hastaların dörtte birinde, hastalıklarının bir döneminde tıbbi tedavi yetersiz kalır. Ağır bir alevlenmede hastanın durumu tıbbi tedaviye rağmen kötüye gidiyorsa ya da perforasyon, şiddetli toksik megakolon veya nadiren görülen masif kanama gibi bir komplikasyon ortaya çıkmışsa ameliyat gerekir⁷⁻³².

Tıbbi tedavi ülseratif kolitte ve Crohn kolitinde aynıdır. Optimal beslenmenin sağlanması, antibakteriyel ve antiinflamatuvar ilaçlar, steroidler, immünosüpressif ilaçlar ve genel destekleyici tedaviyi içerir. Crohn hastalığı daha kronik bir inflamasyon yaptığından tıbbi tedavisi de daha uzun sürer. Her iki hastalıkta da multipl nütrisyonel eksiklikler sık görülür. Ayrıca humoral ve hücrel (sellüler) immünite azalmış bulunur³.

Sulfasalazin; inflamatuvar barsak hastalıklarında en çok kullanılan ilaçtır. Sulfasalazin'in ülseratif kolit ve Crohn hastalığında yararlı etkisi net olarak açıklanamamıştır. Son yıllarda aynı amaçla Sulfalazin'in parçalanma ürünü olan ve asıl etkin madde olduğu belirlenmiş bulunan 5-Amino salisilik asit (5-ASA) içeren Mesalazine kullanılmaya başlanmıştır. Aktif komponent olan 5-ASA'nın tedavideki etkinliğini topikal olarak göstermesi nedeniyle rektal lavman ya da supozituar olarak kullanılması ön plana çıkmıştır⁴⁻³.

Kortikosteroidler her iki hastalığın da aktif döneminde çabuk etkili ilaçlardır. Kortikosteroidler oral, parenteral ya da topikal (lavman) yolla kullanılır. Ancak glukokortikoid tedavisine iyi yanıt veren hastalarda bile bu ilaçların yan etkileri ameliyat kararını verdirebilir⁴⁴.

Mercaptopurine, azathioprine, cyclosporine gibi immunsüpressif ilaçların steroidlere yanıt vermeyen şiddetli aktif ülseratif kolit tedavisinde etkili oldukları

bildirilmektedir. Bunların olumlu etkilerinin mekanizması tam olarak açıklanamamıştır

48-3

Görülüyor ki inflamatuvar barsak hastalıklarının tıbbi tedavisinde kesin etkili ve tedavide yerini almış bir ilaç arayışı devam etmektedir. Araştırmacılar hergün literatürde yerini almış ya da almamış ilaç ya da maddeleri özellikle deney hayvanlarında oluşturdukları kolit üzerinde denemekte ve etkilerini gözlemlemektedirler.

Bu çalışmada metilen mavisi, mesalazin (5-ASA) ve mizoprostolün (PGE₁) ratlarda asetik asit ile oluşturulan deneysel kolit modelinde kolit oluşum sürecine önleyici etkileri araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

İnflamatuvar barsak hastalıkları:

İBH, gastrointestinal sistemin akut ve kronik inflamasyonu ile karakterize hastalıklar spektrumundan oluşur. Bazı yazarlar yalnızca Crohn hastalığı ile ülseratif koliti İBH olarak tanımlarlar. Diğer bir grup ise bakteriyel, viral, fungal ve parazitik infeksiyonlara bağlı oluşan veya ilaç (antibiyotik) ve irradyasyonun meydana getirdiği inflamasyonları da bu grup hastalık içerisinde tanımlamaktadırlar. Crohn hastalığı ve ülseratif kolit, süresi ve şiddeti değişken alevlenmeler ve remisyonlar ile karakterizedirler. Genel olarak klinik seyirlerini tahmin edebilmek oldukça güçtür. Crohn hastalığı primer olarak ince barsağı, özellikle de ileumu tutarken, ülseratif kolit ise kolon hastalığı olarak ortaya çıkar. Her iki hastalık da gerek belirti ve bulguları, gerekse seyirleri açısından genel olarak birbirlerine benzerler. Her ikisi de barsak dışı birçok organda oluşturabildikleri komplikasyonlar ve malignite potansiyelleri nedeniyle, kolon ve rektum hastalıkları arasında önemli yer tutmaktadırlar⁴².

İnflamatuvar barsak hastalıkları, diyareyle seyreden bütün hastalıkların enfeksiyöz dizanteri olarak kabul edilmesi nedeniyle tıp literatürüne oldukça geç girmiştir. İshalli hastalıkların Hipokrat'ın ilk yazılarından beri bilinmesine rağmen barsağın inflamatuvar lezyonlarının en eski tanımı 1769'da Morgagni tarafından yapılmıştır. 1859'da Wilkes, bir hastanın kolonundaki görüntülere ilişkin düşünceleri ile inflamatuvar koliti enfeksiyöz kolitten farklı bir hastalık olarak tanımlamıştır⁷⁻⁴⁵. Wilks ve Moxon ise 1875'te ülseratif koliti tanımlamışlardır⁷³.

Granülomatöz inflamatuvar barsak hastalığı ayrı bir antite olarak 1932'de Crohn ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Bu bildiride terminal ileumda sınırlı hastalığı bulunan 14 hasta sunulmuştur⁷³. Yine aynı yıllarda Bargen ve Weber 23 hastada

bölgesel gezici kronik ülseratif kolit olarak tanımlanan hastalıkların Crohn hastalığı olabileceği kanaatine varmışlardır⁷³.

1960'da Lockhard-Mummery ve Morson granüloamatöz koliti ülseratif kolitten tamamıyla ayırmış, herbirinin ayırıcı tanısı için gerekli kriterleri ortaya koymuşlardır⁵⁰.

Türkiye'de ilk olgu 1945 yılında Ord. Prof. Dr.Kazım İsmail Gürkan tarafından Türk Tıp Cemiyeti Mecmuası'nda "Yarı ileus tablosu gösteren nadir bir barsak lezyonu" isimli makalede yayınlanmıştır³³.

İBH'nin insidens ve prevalansı coğrafi lokalizasyona bağlı olarak önemli ölçüde değişkenlik göstermektedir. Tablo 1'de verilen oranlar kuzey Avrupa ve kuzey Amerika'da yaşayan Kafkas popülasyonuna aittir. Orta ve güney Avrupa'ya ait oranlar düşük, güney Amerika, Asya ve Afrika'ya ait oranlar ise daha düşüktür. Coğrafi bölgeler içinde de etnik ve ırksal varyasyonlar, inflamatuvar barsak hastalıklarının (İBH) insidensinde de kendini gösterir⁷²⁻²⁵. Crohn hastalığı Yahudi'lerde Yahudi olmayanlara göre 3-8 kat yüksektir. Benzer şekilde ülseratif kolit insidensi de Yahudi'lerde 2-4 kat yüksektir. Fakat İsrail Yahudileri'nin insidensi Amerikan ve Avrupa Yahudileri'nden daha düşüktür. İsrail'de de Sefardik ve Orta Doğulu veya Asya ve Afrika orijinli Yahudi'lerin insidensi Avrupa veya Amerika kökenli Askenazik Yahudileri'nin insidensinden çok daha düşüktür²⁵. Amerika Birleşik Devletleri'nde ülseratif kolit ve Crohn Hastalığı insidensi Afrika kökenli Amerikanlarda Kafkas popülasyonunun insidensinin 1/5-1/2'si kadardır ancak son yıllarda aradaki fark kapanmaktadır¹².

Zaman içinde İBH'nin insidensindeki değişiklikler hakkında değerlendirme yapmak zordur, fakat insidensteki değişikliklerin bir kısmı bu hastalıkların daha dikkatle ele alınmasına, daha iyi tanı yöntemlerine ve kayıtların düzenli tutulmasına

bağlı olabilir. Ayrıca önceki yıllarda ülseratif kolit tanısı almış bazı hastalar şimdi Crohn hastalığı tanısı almaktadırlar. Bu arada bazı eğilimler de göze çarpmaktadır⁶⁹⁻⁵³. Bu hastalıkların insidensinin az olduğu coğrafi bölgelerde şimdi insidenste artış başlamıştır. Kuzey Avrupa ve kuzey Amerika'da her iki hastalığın insidensi de önemli seviyede yüksektir. Ülseratif kolit insidensinde duraklama gözlenmektedir ancak Crohn hastalığı insidensi hala yükselmektedir.

Bazı serilerde bayanlar ve erkeklerde her iki hastalığın insidensi eşit olarak gösterilmiştir. Bazı serilerde ise insidens bayanlarda %30 kadar yüksektir¹². Her iki hastalık için pik insidensi 15-25 yaşları arasındadır. Bazı serilerde ise 55-65 yaşlar arasında daha düşük bir pik insidensi görülmektedir¹². Her ne kadar her iki hastalık ta çocuklukta da görüle de insidens 15 yaşından önce çok düşüktür. 10 yaşından küçüklerde ülseratif kolit insidensi Crohn hastalığından daha fazladır. Coğrafi dağılım, ırksal ve etnik dağılım, cinsiyete göre dağılım ve başlangıç yaşı gibi parametreler de Crohn ve ülseratif kolit arasındaki benzerlikler iki hastalığın birbiriyle ilişkili olduğu hipotezini desteklemektedir¹².

Bu iki hastalığa sahip hastalar arasındaki ilginç ancak açıklanamayan bir fark ise sigara kullanım insidensindedir. Ülseratif kolitli hastaların sigara kullanım insidensi normal popülasyonun altındadır. Çeşitli çalışmalarda ülseratif kolit gelişme riski hem sigara içmeyenlerde hemde eskiden sigara içmişlerde; şu anda sigara içenlere göre daha yüksektir³⁴⁻⁴³. Bunun tam aksine Crohn hastaları arasında sigara kullanma insidensi genel popülasyon kadar veya daha yüksektir¹¹. Sigarayı bırakmanın Crohn hastalığı kliniğini düzeltip düzeltmediği veya sigaraya başlamanın ülseratif kolitte klinik durumu iyileştirip iyileştirmediği bilinmemektedir. Pekçok doktor sigara kullanmaya devam eden Crohn hastalarının medikal tedaviye daha az cevap verdiğini düşünmektedir. Ülseratif kolit insidensini düşüren sigaradaki aktif maddenin ne olduğu ve etki mekanizması henüz bilinmemektedir. Nikotinin sigaradaki aktif madde olduğu

düşünülmektedir transdermal veya sakızda nikotin kullanılarak ülseratif kolit hastalarında bazı çalışmalar yapılmıştır. Bir çalışmada transdermal nikotinin bir miktar olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir ⁶³.

Diğer çevresel faktörler, oral kontraseptif kullanımı ve bebeklikte meme ile beslenmenin olmayışı da İBH'nda risk faktörü kabul edilmektedir. Bazı çalışmalarda Crohn hastalığıyla in utero dönemde geçirilen kızamık hastalığı arasında veya barsaklarda devam eden kızamık hastalığı arasında ilişki araştırılmıştır ¹⁷⁻⁷⁸. Şu anda Crohn hastalığı ile kızamık enfeksiyonu arasındaki ilişkiyi ortaya çıkaracak yeterli veri yoktur.

Tablo 1. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarının Epidemiyolojisi ⁷²

FAKTÖR	ÜLSERATİF KOLİT	CROHN HASTALIĞI
İnsidens (100,000'de)	2-10	1-6
Prevalans (100,000'de)	35-100	10-100
İrksal insidans	Kafkas ırkında yüksek	Kafkas ırkında yüksek
Etnik insidans	Yahudilerde yüksek	Yahudilerde yüksek
Cinsiyet	Bayanlarda hafif yüksek predispozisyon	Bayanlarda hafif yüksek predispozisyon
Başlangıç yaşı	15-25 ?55-65	15-25 ?55-65
Sigara içimi	Beklenenden daha az sayıda sigara içenlerde görülüyor	Beklenenden daha fazla sayıda sigara içenlerde görülüyor

Crohn hastalığı, ağızdan anüse kadar sindirim sisteminin herhangi bir kısmını tutabilen kronik granülomatöz inflamatuvar bir hastalıktır. En sık olarak ileum ve kolonun birlikte tutulması görülmektedir. İnflamasyon, barsak duvarının tamamını ve

çevredeki mezenter ve lenf bezlerini de içine alabilmektedir. Hastalığın bir özelliği de lezyonların transmural olarak barsağı tutması ve lezyonlar arasında sağlam segmentlerin bulunmasıdır. Uzun dönemde bu lezyonlar barsakta kısalmalara ve striktür oluşmasına yol açabilmektedir. Crohn hastalığındaki temel bulgular karın ağrısı, diyare, iştahsızlık ve sıklıkla ateştir. Rektal kanama, ülseratif kolitte olduğu kadar sıklıkla görülmez. Mesane, üreter, barsak segmentleri gibi diğer karın içi organlar ile hastalıklı barsak segmentleri arasında fistüller oluşması ve perianal hastalıkların sıklıkla görülmesi hastalığın özellikleri arasındadır¹⁶. Mikroskopik olarak granülomların görülmesi, akut ve kronik inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu ile birlikte transmural lezyonların olması tanı koymaya yardımcı olmaktadır⁵⁵. Tablo 2.

Tablo 2. Kolonun İnflamatuvar Hastalıkları⁴²

	Ülseratif Kolit	Crohn Koliti
Olağan lokalizasyon	Rektum, sol kolon	Herhangibir yer
Rektal kanama	Sıklıkla, sürekli	Nadiren, aralıklı
Rektal tutulum	Genellikle her zaman	Yaklaşık %'50 si
Fistül	Nadir	Sık
Ülser	Kaba, düzensiz, devamlı tarzda dağılmış	Kaldırım taşı tarzında
Barsak Striktürü	Nadir	Sık
Karsinoma	Yüksek insidans	Ü.K.'den düşük
Kolonun toksik dilatasyonu	Her ikisinde de görülür.	

Ülseratif kolit ise, adından da anlaşılacağı gibi rektum başta olmak üzere kolonun herhangi bir segmentinin veya tümünün hastalığıdır. Hastalık akut ve ağır hastalık

durumları dışında yalnızca mukoza ile sınırlıdır. Hastalıklı dokuların histopatolojik incelenmesinde akut ve kronik inflamatuvar hücrelerin mukozayı infiltre ettikleri, goblet hücrelerinin azaldığı ve çok sayıda kript abselerinin bulunduğu görülmektedir. Ancak ağır durumlarda ülserler transmural olabilmekte ve Crohn hastalığında görülen lezyonlardan ayırdedilebilmeleri güçleşmektedir. Uzun süreli hastalıkta kolon mukozasında displastik değişiklikler görülebilmektedir⁵⁵. En önemli bulgular diyare, karın ağrısı, ateş ve iştahsızlıktır. Burada görülen diyare daha çok kanlı olmaktadır. Ülseratif kolitin önemli komplikasyonları arasında yer alan kolon kanseri, özellikle hastalık 10 yıldan uzun süreli olarak mevcut ise görülmektedir. Ülseratif kolitte görülen kanser riski Crohn hastalığında görülenden 4 misli daha fazladır¹³.

Her iki hastalığın etyoloji ve gelişme mekanizmaları bugüne kadar açıklığa kavuşturulamamıştır. Bu nedenle bu hastalık grubu daha çok idiyopatik olarak tanımlanmaktadır. Hastalıkların etyoloji ve seyrinde rol oynadığı düşünülen önemli faktörler arasında genetik yatkınlık, infeksiyon ajanları (bakteriler, özellikle “mycobacteria” ve virüsler), organizmadaki otoimmün değişiklikler (bozulmuş hücresel bağışıklık, bozulmuş nötrofil ve T hücresi supresör aktivitesi ve monosit-makrofaj disfonksiyonu) bulunmaktadır¹⁶⁻¹³. Her iki hastalığın tedavisinde de öncelik ilaç tedavisine verildiği halde, hastalık tam olarak iyileşmemekte, ancak remisyonlar olabilmektedir. Ülseratif kolitin cerrahi tedavisi hastalığı ortadan kaldırabilmektedir. Ancak Crohn hastalığının cerrahi tedavisi yalnız komplikasyonları giderici tipte palyatif girişimlerle sınırlı kalmaktadır⁵⁵⁻⁴².

İBH'nın aktif zamanlarında histolojik ve klinik olarak akut ve kronik inflamasyon bulguları ortaya çıkmaktadır. Bu hastalıkların nedenini anlamak için inflamasyonun oluşum mekanizmalarının daha iyi anlaşılması gerekmektedir.

İnflamasyon vaskülarize dokuların lokal yanıtı olarak tanımlanabilir ⁶⁶. İBH seyri göz önünde bulundurulursa inflamasyonu yaratan nedenin sürekli, kalıcı ve tekrarlayıcı bir hasar meydana getirmesi gerekmektedir. Bu yanıtın başlaması, devamı ve sonlanması ile ilgili çok sayıda çalışma olmasına rağmen konu halen tam olarak anlaşılammıştır. İnflamatuvar olaylardaki akut evre kısa sürelidir; bu evrede sıvı ve protein eksüdasyonu (ödem oluşumu) ve lökosit migrasyonu (en çok nötrofiller) oluşmaktadır. Diğer taraftan kronik inflamasyonda nötrofillerin tersine lenfositler ve makrofajlar histolojiye hakimdir. Aynı zamanda kan damarlarının arttığı, bağ dokusunun ve mast hücresi migrasyonunun belirginleştiği görülür. İnflamatuvar yanıtı oluşturan mekanizmalar endojen veya eksojen olarak iki ana başlık altında toplanabilir. Eksojen bir inflamatuvar ajanın etkili olabilmesi için öncelikle dokularda doğal olarak bulunan savunma mekanizmalarını aşması gerekmektedir. Gastrointestinal sistemin mukozayla kaplı olması nedeniyle mukozal savunmanın inflamasyonun başlama aşamasında etkili olduğu düşünülebilir. Müsin ve bikarbonat sekresyonu mukozal savunma açısından iki önemli mekanizmadır. Müsin bariyeri aynı zamanda fizyolojik olarak antioksidan bir işlev görmektedir. Ancak müsinin devamlı toksik oksijen metabolitlerine maruz kalması veya müsin sekresyonundaki bozukluklar sonucunda alttaki epitelin hasar görme şansı artmaktadır ¹⁴.

Dokuda inflamatuvar mekanizmanın tetiği çekildiğinde birbiri ardısıra gelen olaylar zinciri başlamaktadır. Bu olaylarda önemli bir rol de inflamatuvar hücrelere düşmektedir. Bu hücrelerin antiinflamatuvar fonksiyonlarının yanısıra, inflamasyon bölgelerinde nötrofil ve makrofajların neden olduğu doku hasarından önemli oranda sorumlu oldukları düşünülmektedir ⁷⁹. Polimorfonükleer lökosit (PNL) ve makrofaj kaynaklı toksik oksijen metabolitlerinin, hücrelerin bakterisidal etkileri için gerekli olduğu bilinmektedir. Eğer bu toksik oksidanların üretimi endojen anti-oksidan savunma mekanizmalarının kapasitesini aşarsa doku hasarına neden olabilmektedir ²⁹. Sindirim sistemindeki bu hasar, endotel hücreleri üzerindeki etkisiyle mikrovasküler

ve mukozal permeabilitede artışa neden olabilmektedir. Daha şiddetli formlarında ise mukozal erozyonlar, ülserasyonlar ve kanamalar görülebilmektedir ⁵⁷. Ülseratif kolit hastalarından alınan biyopsi örneklerinde yapılan in vitro kemilünisans ölçümlerinde reaktif oksijen metabolitleri (ROM) kaynağının nötrofiller olduğu gösterilmiştir ⁷⁰. Daha yeni çalışmalarda, lökosit-endotel hücresi ilişkisinin parankimal infiltratın oluşmasında etkili olduğu üzerinde durulmaktadır ⁶⁷. Lökositlerin parankime migrasyonu için öncelikle endotel hücrelerine bağlanması ve endoteli geçmesi gerekmektedir. Aktive olmuş makrofajların ve T-lenfositlerinin ürünleri olan interlökin 1 (IL-1), tümör nekroz faktörü (TNF) ve intersellüler lökosit adhezyon molekülü-1 (ICAM-1), interferon- τ lökositlerin endotel hücrelerine bağlanma özelliğini artırmaktadır ⁶⁷⁻⁶¹. Sitokinler ile endotel hücrelerinin etkileşimi sonucu ortaya çıkan ajanlar inflamasyonun başlamasında ve devamında rol oynamaktadır.

Hastalığın patogeneğinde etkili olduğu düşünülen bir diğer hücre grubu da mast hücreleridir. Mast hücrelerinden kaynaklanan histaminin İBH'nın kronik evresinde patogeneğinde önemli rol oynamadığı düşünülmektedir ²²⁻⁸⁰. Histaminin de serbest radikalleri üreten bir enzim olan ksantin oksidazı stimule ettiği bilinmektedir. İBH'da mukoza ve submukozadaki mast hücresi sayısının arttığı gösterilmiştir. Eliakim ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bir antiastma ilacı olan ketotifenin mast hücrelerini stabilize ederek asetik asit ile kolit oluşturulan sıçanlarda mukozal hasarı önlediğini göstermişlerdir ¹⁸.

Grisham ve Granger, yaptıkları çalışma ışığında İBH'nın başlangıç patogeneğinde iskeminin potansiyel rolü üzerinde alternatif bir hipotez öne sürmüşlerdir. Buna göre, stres ile sempatik sinir sistemi aktive olup kolonik kan akımı azalınca, ksantin dehidrogenaz ve aldehid dehidrogenaz gibi NAD⁺- indirgeyici enzimler oksidasyon veya sınırlı proteoliz ile O₂ indirgeyici enzimlere (ksantin oksidaz, aldehid oksidaz) çevrilmektedir. Bu "oksidaz aktivasyonu", geçici iskemik safha ortadan kalkınca kolon

epiteli ve endotel tarafından ROM üretimine yol açmaktadır. ROM üretimindeki bu artış ise kapiller ve mukozal membran geçirgenliğindeki artışa neden olmaktadır. Kolon epitelinin apikal kesiminde oluşan ROM'leri koruyucu müsin tabakasını yıkarak mukozal bariyeri ortadan kaldırmakta ve bunun sonucunda çeşitli bakteriyel ürünler lamina propriyaya difüze olarak burada fagositik lökositlerin infiltrasyonuna ve aktive olmalarına neden olmaktadır. Reperfüzyon esnasında süperoksit bağı kemotaktik ajanlar lamina propriyaya daha fazla lökosit akümülyasyonuna neden olmaktadır. Lökosit infiltrasyonu ve aktivasyonu, ROM'lerin üretimini daha da artırarak fagositik hücrelerin granülleri içerisinde bulunan katyonik protein, elastaz, kollajenaz gibi nonoksidatif toksinlerin de ortama salınmalarına yol açmaktadır. En son olarak, bu ürünlerin lipid peroksidasyonu ise hyalüronik asit ve kollajen yıkımı yaparak mukozada ülserler oluşturmaktadır ³⁰. Benzer şekilde, erken dönemde gelişen mikrovasküler hasar ile hemen sonrasında gelişen ödem oluşumundan bölgeye ulaşan nötrofil ve makrofajların sorumlu oldukları ortaya konulmuştur ⁸². Bu hücrelerin kolonik hasarın etyopatogenezinde bizzat rol oynamamalarına rağmen, bloke edilmelerinin daha ileri hasarı önleyebilecekleri düşünülmüştür ¹⁰. Bunun da PNL tarafından ortama salınan ROM'lerinin engellenmesi ile oluştuğu sanılmaktadır. Benzer çalışmalarda ROM'lerinin ortamdaki kaldırılmaları ile deneysel kolitte doku hasarının hafifletildiği gösterilmiştir ⁶⁴.

İBH ve deneysel kolit modellerinin patogenezinde yer alan medyatörler arasında araşidonik asit kaskadının siklooksijenaz ve lipooksijenaz yollarının çeşitli ürünleri (ökozanoidler) de bulunmaktadır. İBH'lı hastaların rektal diyalizatlarında veya kolorektal mukoza biyopsi örneklerinde birçok ökozanoid ürünlerinin artmış olduğu saptanmıştır. Prostaglandin E₂ (PGE₂), tromboksan B₂ (TxB₂), prostasiklin (PGI₂), lökotriyen B₄ (LTB₄) ve lökotriyen C₄ (LTC₄) düzeylerinin inflame dokularda sağlıklı olanlara oranla artmış olduğu saptanmıştır ⁴⁶⁻⁸³. Daha da ötesi bu ürünlerin düzeyi ile inflamasyonun şiddeti arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır ⁷¹. Bu maddeler

biyolojik aktif ajanlar olarak inflamasyon ile ilişkili birtakım parakrin etkilere sahiptirler. Örneğin, nötrofiller için kuvvetli bir kemotaktik ajan olan ve nötrofil degranülasyonunu stimüle eden LTB₄ seviyesi bu hastalarda yüksek bulunmakta ve yine nötrofil infiltrasyonunun bir göstergesi olan myeloperoksidazin aktivasyonu ile korelasyon göstermektedir²¹⁻⁴⁹. LTB₄'ün in vitro olarak insan mononükleer hücrelerinde TNF, IL-2 ve δ-interferon gibi maddelerin üretimini artırma gibi proinflamatuvar özelliklerinin mevcut olduğu saptanmıştır⁷⁴. Lipooksijenaz yolunun ürünlerinin proinflamatuvar özelliklere sahip olmasının yanında siklooksijenaz yolunun ürünleri olan prostaglandinlerin ise antiinflamatuvar özelliklere sahip olduğu yolunda bir takım veriler elde edilmiştir. PGE₂'nin birçok deneysel in vivo kolit modelinde inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir⁶⁸. Ökozanoidlerin kolit gelişim mekanizmasındaki rollerini ortaya koyan bir başka kanıt ise sülfasalazin, mesalazin ve glukokortikoidlerin bu maddelerin ortamda azalmalarına yol açarak İBH tedavisinde kullanılıyor olmasıdır⁶⁸⁻²⁴. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) dokulardaki ökozanoid miktarını azaltmasına rağmen İBH'lı hastalarda hastalığın alevlenmesine yol açtığı bilinmektedir³⁸. Bu da, NSAİİ'ların proinflamatuvar özellikleri olan ökozanoidleri oluşturan lipooksijenaz yolunu etkilemeyerek yalnızca siklooksijenaz yolunu inhibe ettiği ve tüm substratın lipooksijenaz yolunda kullanılması sonucu inflamasyonda artışa neden olduğu şeklinde açıklanabilmektedir.

İnflamatuvar barsak hastalıklarında tıbbi tedavi:

İBH'da geleneksel ilaç tedavisi kortikosteroidleri ve sulfasalazini içermektedir. Son yıllarda sulfasalazinin mesalamin türevleri kullanılmaya başlanmıştır. Bu türevler aktif tedavide minimal yan etkiyle birlikte doz artırımına olanak sağlamaktadırlar. Halen araştırılmakta olan daha yeni steroid preparatları prednizona benzer etkinlik göstermelerine rağmen daha az yan etki profiline sahiptirler. 6-Mercaptopürine, azathioprine ve methotrexate içeren immünsüpressif ajanlar, dirençli İBH'da, özellikle

de steroide kronik olarak bağımlı hastalarda yararlı olmaktadır. Cyclosporine' in şiddetli ülseratif kolitli hastalarda kolektomiye geciktirme bakımından oldukça etkin olduğu gösterilmiştir. Fakat bu ilacın uzun dönemdeki rolü tam olarak bilinmemektedir.

Metronidazol tedavisinin ise aktif ülseratif kolit haricinde Crohn ileokolit ve kolitinde, perineal Crohn hastalığında klinik iyileşmeye katkıda bulunduğu bilinmektedir ⁵⁸.

Crohn hastalığı ve ülseratif kolitte cerrahi prosedür oldukça farklı olmasına rağmen, bu iki hastalığın medikal tedavisi sıklıkla birbirine benzer. Ülseratif kolit veya daha az sıklıkla distal kolonda sınırlı Crohn hastalığı için topikal tedavi, enema veya supozituar formlar da uygulanabilir. İBH kolonun tamamını veya ince barsağın tamamını tutmuşsa, bu durumda oral veya intravenöz tedavi gerekmektedir.

İBH'da standart tıbbi tedavi, esas olarak oral veya topikal steroid preparatları ile aminosalisilatların kullanımını içermektedir. Prednizolon ve sulfasalazinin etkinliği 40 yıldır bilinmektedir. Son yıllarda sulfasalazinin yeni aminosalisilat türevleri kullanıma girmiştir. Bu yeni ilaçlar orta dereceli aktif İBH kadar idame tedavisi için de yeni bir tedavi stratejisi sağlamışlardır. Daha az yan etki profiline sahip lokal etkili steroid preparatları üzerine olan araştırmalar halen devam etmektedir. Ek olarak dirençli İBH'da immünsüpressif ilaç kullanımını destekleyen deliller de gittikçe artmaktadır.

İBH'da tıbbi tedavi etkinliğinin değerlendirildiği birçok parametreler vardır. Bunlar; klinik iyileşme, klinik remisyon, endoskopik iyileşme, histolojik düzelme veya Crohn hastalığı aktivite indeksi gibi sayısal parametrelerdir.

Ülseratif kolit hastalarında cerrahi tedavi endikasyonları;

- Massif kanama
- Toksik megakolon
- Kolon perforasyonu
- Tıbbi tedaviye dirençli aktif hastalık
- Malignite riski
- Obstrüksiyon bulguları
- Steroide bağlı komplikasyonların ortaya çıkması
- Çocuklarda gelişme geriliği, yaşlılarda süratli seyir durumlarında,

Crohn hastalarında cerrahi tedavi endikasyonları;

- Toksik megakolon
- Obstrüksiyon
- Perforasyon
- Abse
- Tıbbi tedaviye direnç
- İnternal fistül
- Perianal komplikasyonların gelişmesi durumlarında endikedir¹⁵.

İnflamatuvar barsak hastalıklarında topikal tedavi:

Steroidler: Akut ülseratif kolitin tedavisinde topikal hidrokortizonun etkinliği 1950'den beri kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir. ABD ve Avrupa'da distal ülseratif kolit için kullanılan preparatlar hidrokortizon ve prednizolondur. Bu ilaçların klinik etkinliği % 60-80'dir. Steroid enema için gerek duyulan 1-4 arası doz, oral dozlara benzemektedir (100 mg. hidrokortizon, 20-40 mg prednizon). Bu dozlarla verilen enema formunun % 60 oranında biyoyararlılığı söz konusudur. 5 doz verilmesi durumunda ise sistemik yan etkiler ve adrenal süpresyon ortaya çıkmaktadır. Sistemik yan etki riskini azaltmak için çeşitli steroid preparatları geliştirilmiştir.

Pednizolon metasülfabenzoat, beklometazon dipropiyonat ve tiksokortol pivalat azalmış sistemik yan etkiler nedeniyle daha önce araştırılmıştır. Kontrollü çalışmalarda bu ilaçların hepsinin hidrokortizon ve prednizolon enemalarına ekivalan etki sağladıkları gösterilmiştir. Kontrollü olmayan çalışmalar ise yüksek doz tiksokortolün diğer ajanlara dirençli distal ülseratif kolitte etkili olduğunu düşündürmektedir.

Budezonid hidrokortizondan 200 kat daha fazla topik potense sahiptir. Bu ilacın % 90'ı karaciğerden ilk geçişle metabolize olmaktadır. Distal ülseratif kolit tedavisinde budezonid enemanın kullanıldığı klinik çalışmalar, budezonid enemanın 5-aminosalisilik asitle oluşan endoskopik iyileşmeye ekivalan veya daha iyi etki yaptığını göstermiştir²⁸.

Aminosalisilatlar:

Sülfasalazinin aktif terapötik kısmının 5-ASA olduğunu gösteren başlangıç çalışmaları, 5-ASA ve sülfapiridin enema preparatları kullanılarak yapılmıştır. Birçok çalışma aktif distal ülseratif kolit tedavisinde 5-ASA enemanın plasebodan açıkça üstün olduğunu, steroid enemaya ise eşit veya steroid enemadan daha üstün olduğunu göstermiştir. Başlangıç tedavisi olarak kullanılan 5-ASA enemaya olan cevap oranının % 60-93 oranında olduğu bildirilmiştir. Daha önce steroid enemaya dirençli olduğu düşünülen hastalar 5-ASA enema ile sıklıkla remisyona girmektedir. 5-ASA supozituarları ise enema kullanımında günlük çeken ülseratif proktitli hastalarda alternatif bir tedavi formudur. Etkinliği 5-ASA etkinliği ile kıyaslanabilir ve 4-6 haftada % 80-90 arasında klinik düzelme sağlamaktadır²⁸.

P-aminosalisilik asit (PAS; 4-ASA):

PAS önceleri tüberküloz tedavisinde kullanılmıştır. Yapısal olarak 5-ASA'ya benzer. 5-ASA'dan sadece amino grubunun yerinin farklı oluşu ile ayrılır. PAS daha ucuzdur ve 5-ASA'dan daha stabil olduğu düşünülür. Birçok kontrollü klinik çalışmalarda PAS enemanın distal ülseratif kolit tedavisinde etkili olduğu bulunmuştur. Klinik düzelme oranı % 70-90 arasındadır ve 5-ASA ile elde edilen orana benzemektedir. Bununla birlikte PAS ürünlerinin klinik kullanımı hala sınırlıdır. Distal kolona sınırlı Crohn hastalığında 4-ASA enema veya supozituarlarının etkinliğini araştıran çalışmalar henüz yapılmamıştır.

Klinik pratikte mesalazin eneması distal kolitler için mükemmel bir tedavi seçeneğidir. Hidrokortizon enemaları da etkindir ve çok az oranda ucuzdur. Budezonid enemalarının distal kolit tedavisindeki kullanımının artıp artmayacağı henüz kesin değildir²⁸.

Kısa Zincirli Yağ Asitleri (KZYA):

KZYA'leri, özellikle bütirat, distal kolon epiteliyal hücreleri için tercih edilen bir enerji substratıdır. Ülseratif kolitli hastalarda gaitada KZYA konsantrasyonunun azaldığı gösterilmiştir. Bu durum Crohn kolitinde görülmemektedir. Aktif ülseratif kolitte KZYA'lerinin kullanımı ile % 50-90 arasında klinik cevap alınmıştır. Bu değer hidrokortizon ve mesalamin enema ile bildirilenlerden biraz daha düşüktür.

KZYA tedavisinin tahmin edilen etki mekanizması kolonun immün cevabını değiştirmekten çok kolonu beslemek olduğu düşünülmektedir. Diğer ajanlarla birlikte verilen KZYA'leri daha iyi etkinlik açısından heyecan verici görünmektedir. Yapılan kontrolsüz küçük bir çalışmada refrakter distal ülseratif kolitli hastaların KZYA+5-ASA enema kombinasyonuna % 100 cevap verdiği bildirilmiştir²⁸.

Metilen Mavisi, Mesalazin ve Misoprostol :

Metilen mavisi: Metilen mavisinin ($C_{16}H_{18}ClN_3S, 3H_2O$), methemoglobinemi ve nitrit zehirlenmesi yanında antiseptik, antiinflamatuvar ve antioksidan özellikleri nedeni ile oral mukozal aftöz lezyonlarda topikal olarak, üriner sistem enfeksiyonları, gastrointestinal sistem fistüllerinin belirlenmesi, depresyon ve sepsiste oral ya da intravenöz olarak kullanıldığı bilinmektedir⁶⁵. Kullanım dozu topikal uygulamada günde üç kez sürmek suretiyle veya gargara tarzında, intravenöz uygulamada 1-2 mg/kg/gün ve oral alımlarda 5-7 mg/kg/gün' dür. Yüksek dozlarda bulantı, kusma, baş ağrısı, mental konfüzyon, dispne, hipertansiyon ve hemolitik anemi oluşturur. Farelerde intraperitoneal 67 mg/kg dozunda 2-4 günde ölüme neden olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda metilen mavisinin guanilat siklaz (sGMP) inhibitörü olduğu, endotel prostasiklin üretimini, nitrik oksit sentezini ve ksantin oksidaz tarafından süperoksit oluşumunu inhibe ederek antioksidan ve antiinflamatuvar etki gösterdiği belirlenmiştir⁶²⁻⁶⁵⁻⁴⁰.

Mesalazin: Sulfasalazin, ülseratif kolit proktit ve Crohn hastalığı gibi idiyopatik inflamatuvar kalın barsak hastalıklarının ve romatoid artrit tedavisinde kullanılan ve bir aspirin türevi olan 5-aminosalisilik asite (5-ASA) "azo" bağı ile bağlanmış bir antibiyotiktir (Sulfapiridin; SP). Bu ilacın hem ülseratif kolit hem de Crohn hastalığının tedavisinde çok etkili olduğu insan çalışmalarında gösterilmiştir³⁹⁻⁹. Oral olarak verilen sulfasalazin ince barsakta çok az absorbe olmakta ve tamamına yakını çekuma geçmektedir. Burada "azo" bağı bakteriler tarafından parçalanmakta aktif kısmı (5-ASA) ortaya çıkmaktadır. Tedavi esnasında bu ilacı iki aydan daha uzun alan erkeklerde infertilite gelişebilir; bu sulfapiridin komponentine bağlıdır. Alanların yaklaşık % 20'sinde bulantı, dispepsi, baş ağrısı ve ciltte döküntü ve diğer bazı yan tesirler yapar. Özellikle yavaş asetilleyiciler de kemik iliğini deprese edebilir. Sulfapiridin'in toksik etkilerinden kurtulmak için aynı endikasyonlarda sulfasalazin

yerine kullanılmak üzere 5-aminosalisilatın kendisi (Mesalazin) veya azo bağı içeren türevleri müstahsar olarak çıkarılmıştır. Mesalazin oral yolla 1.5-2 gr dozunda 3-6 hafta kullanılır. Ayrıca kalın barsağın distal kısmında, sigmoid kolon veya rektumda yerleşmiş ülseratif kolitte enema şeklinde lokal uygulanabilir. Eneması genellikle 60 ml'de 4 gr ilaç içerir ve günde bir kez uygulanır³⁹. 5-ASA mukozayla temas halinde kalmakta ve gaitayla atılmaktadır. Sulfapiridin kısmı ise absorbe olmakta ve karaciğerde metabolize olup idrar yoluyla atılmaktadır¹. Yapılan çalışmalarda 5-ASA'nın, sulfasalazin ve daha az etkili olmak üzere sulfapiridin ROM'nin oluşumunu önledikleri veya oluşmaları da yok ettikleri in vivo ve in vitro çalışmalarda gösterilmiştir⁵⁴⁻⁸¹. Yamada ve arkadaşları ve diğer bazı araştırmacılar 5-ASA'nın güçlü bir antioksidan aktiviteye sahip olduğunu ve O_2^- , OH^- ve peroksit radikallerini temizlediğini göstermişlerdir. Bu çalışmaların sonucunda 5-ASA'nın aktivitesinin daha çok anti-oksidan özelliklerine bağlı olduğu düşünülmektedir. Sulfasalazin ve metabolitleri olan sulfapiridin ve 5-ASA aynı zamanda hidroksil radikallerini de çok etkili olarak uzaklaştırmaktadır⁵.

Misoprostol: Gould tarafından ülseratif kolitli hastaların dışkısında artmış prostaglandin seviyesinin tespit edilmesi, dikkatleri araşidonik asit ve metabolitlerinin etyopatogenezdeki rolü üzerine çekmiştir. Membran fosfolipidlerinden bir veya daha fazla lipaz enzimi ile araşidonik asit salgılanır. Tüm memeli hücreleri araşidonik asidi siklooksijenaz yoluyla metabolize ederek prostaglandinler ve tromboksanları oluşturma yeteneğindedir. Makrofaj ve nötrofil gibi bazı hücreler ise araşidonik asidi lipooksijenaz enzimi aracılığı ile metabolize ederler. Bu yolda ise lökotrien B4 (LTB4), hidroperoksi asid (5-HPETE) ve hidroksi asid (5-HETE) gibi araşidonik asid metabolitleri ortaya çıkarlar³¹.

Prostaglandin E₁ (Misoprostol), diyet lipidlerinden sentezlenen prostaglandinlerden birisidir ve çocuklarda patent duktus arteriosus (PDA) tedavisinde, ARDS tedavisinde ve periferik arter hastalıklarında kullanılmaktadır²⁰. Misoprostolün

oral formu NSAİİ'ne bağlı ülserler de dahil olmak üzere mide ve duodenum ülserinin tedavisinde kullanılır. Ayrıca artrit nedeniyle NSAİİ kullanan, gastrik hasar ortaya çıkma riski yüksek olan hastalarda, bu ilaçlara bağlı ülserlerin önlenmesi amacıyla kullanılır. Oral kullanım dozu günlük 800 µgr'dır. Tedavi esnasında diyare, dispepsi, gaz, bulantı, kusma, menoraji, deri döküntüleri ve sersemlik gibi yan tesirler görülebilir⁶². Misoprostolün inflamasyon üzerindeki cevabı doza bağlıdır. Yüksek konsantrasyonlarda vazodilatatör etkisi vardır ve platelet agregasyonunu, makrofaj aktivasyonunu ve nötrofil kemotaksisini engelleyerek koagülasyonu ve inflamasyonu durdurur. Düşük konsantrasyonlarda inflamasyon alanındaki PMNL ve makrofajları stimule ederek ve vasküler permeabilityyi artırarak inflamasyonu artırır²⁰.

İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Deneysel Hayvan Modelleri:

İmmünolojik, biyokimyasal, mikrobiyolojik ve epidemiyolojik açıdan bir çok çalışma yapılsa da İBH'nin etyoloji ve patogenezi hala açıklanamamıştır. Dolayısıyla bugün tüm tedavi yaklaşımları ampiriktir. Aynı zamanda bu konuda çalışma yapılması için ideal hayvan modeli de bilinmemektedir. Fakat insan hastalığının doğasını anlayabilmek için hayvan çalışması yapmak zorunludur⁴¹. Köpekler, domuzlar, atlar ve sığırlarda spontan olarak oluşan kolit lezyonları bildirilmekle beraber bunlardan hiçbirisi daha sonraki çalışmalarda hayvan modelleri olarak kullanılamamışlardır⁵¹⁻⁴⁷. Doğal olarak kolit oluşturulabilen hayvan pahalı bir model olan yeni dünya primatlarından *Saguinus oedipus* (ipek maymunu) ve juvenil makak maymunlarıdır. Bu ilginç ancak pratik olmayan modeller ile çok az sayıda çalışma yapılabilmektedir. Diğer hayvan gruplarında kolit oluşturabilmek için fiziksel veya farmakolojik ajanlar kullanılmalıdır. Bu amaçla kullanılan ajanlar asetik asit, sülfatlı polisakkaritler, formol esterleri, kemotaktik peptitler ve serbest radikallerdir⁴¹.

İBH için ideal model insanda olduğu gibi doğal olarak ortaya çıkabilmesi veya

indüklenebilmelidir. Bunun anlamı; aynı primer ve sekonder faktörlerle (aynı etyoloji ve patofizyoloji) indüklenebilmeli ve idame edilebilmelidir. Ayrıca ideal model pratik bir çalışma aracı olmalıdır (kolay ulaşılabilirlik, kolay deneysel manipülasyon ve ucuzluk)⁷⁵.

Bir çalışma için uygun model cevabını aradığımız soruya bağlıdır. Örneğin modellerin çoğu hastalarda faydalı olabilecek yeni antiinflamatuvar ilaçların tespit edilmesinde kullanılmıştır. Basit, yeniden kurulabilecek, sadece nonspesifik inflamasyon içeren modeller bu amaca hizmet edebilir. Genetik yatkınlık veya kazanılmış immüniteyle ilgili çalışmalarda daha kompleks modeller gerekmektedir¹⁹.

Asetik asit modeli:

% 4-10 arasında dilüe edilmiş asetik asidin ratlarda, tavşanlarda ve kobaylarda intrarektal olarak uygulanmasının akut kolite neden olduğu gösterilmiştir. Kilitli hayvanlarda doku myeloperoksidaz (MPO) seviyeleri kolitin histolojik düzeyiyle oldukça iyi bir korelasyon göstermektedir. Ek olarak araşidonik asit metabolizmasının işleme şekli de insan İBH ile tamamen aynıdır. Bu modellerde distal kolonda diffüz ülserasyon, pseudopolip benzeri yapılar, kripta derinliğindeki değişiklikler, mukozal sekresyondaki değişiklikler ve transmural nonspesifik inflamatuvar yanıt gelişmektedir⁴¹.

Çalışmaların çoğunda %4-5'lik asetik asit 14-30 saniye süreyle enema şeklinde çıkan kolon modellerinde uygulanmaktadır. Daha yüksek konsantrasyonlarda çoğu zaman perforasyon görülmektedir. Tavşanların ileumuna kazeinle birlikte verilmesi ileal inflamasyona neden olmaktadır.

Başlangıç hasarı hafif epiteliyal nekroz ve ödemdir. Hasar değişen derecelerde asetik asitin konsantrasyonuna ve temas süresine bağlı olarak lamina propria,

submukoza veya external kas tabakalarına kadar ulaşmaktadır. Epiteliyal hasar, organik asitlere karşı verilen spesifik bir reaksiyondur çünkü benzer pH'da hidroklorik asit uygulaması benzer hasarı oluşturmamaktadır. Akut hasara geçici lokal iskeminin katkısı olabilir, fakat nötrofiller çok erken safhalarda olaya katılmamaktadır; antinötrofil serumlarla tedavi, artmış mukozal permeabiliteyi, epiteliyal hasarı veya hiperemiye azaltmamaktadır. Başlangıç epiteliyal hücre hasarını takip eden mukozal ve submukozal inflamasyon araşidonik asit yolunun aktivasyonu ile ilişkilidir. Lökotriyen blokajı, prostaglandin analogları, fosfolipaz A₂ inhibitörleri, glukokortikoidler, nötrofil katılımının engellenmesi, interlökin 1 reseptör antagonistleri, platelet aktive edici faktör inhibitörleri, somatostatin analogları, mast hücre stabilizatörleri ve reaktif oksijen metabolit antagonistleri inflamatuvar yanıtın bu fazını inhibe etmektedir. İnflamatuvar yanıt epiteliyal bariyerin kaybına bağlı nonspesifik bir sekel gibi görünmektedir ve farelerde 2-3 günde; ratlarda 2-3 haftada iyileşmektedir. Lümendeki bakteriyel ürünlerin sekonder inflamatuvar yanıtta rol aldığına dair deliller vardır, mukozal hasar sonrası lüminal peptidoglikan-polisakkarit (PG-PS) polimerlerinin ve PG-PS'nin artmış alımının ve bakteriyel kemotaktik faktörlerin inflamasyonu potansiyalize ettiği düşünülmektedir¹⁹.

Asetik asitle indüklenen hasarın avantajları ucuz olması, uygulama kolaylığı, yaygın şekilde bulunabilir olmasıdır. İnflamatuvar yanıtın önceki başlangıç mukozal hasarın nonspesifik doğası, kronisitenin olmayışı bu modeli İBH'da tartışmalı hale getirmektedir. Fakat sulfasalazin, kortikosteroidler ve yukarıda bahsettiğimiz deneysel ilaçların faydalı etkileri ve inflamatuvar mediatör profilinin İBH ile benzerlikleri, inflamatuvar fazın akut insan intestinal inflamasyonu ile bazı benzerlikler ortaya çıkarmaktadır¹⁹.

Kolayca indüklenebilen bu model yeni ilaçların başlangıç taramasında, mukozal iyileşmenin mekanizmalarının değerlendirilmesinde ve nonspesifik intestinal

inflamasyonun sürekliliğinde lüminal faktörlerin belirlenmesinde kullanılabilir. İlk 24 saatteki akut epiteliyal hasar nonimmünolojik olduğu için, ilaç tedavi çalışmaları daha sonraki zaman dilimleri üzerine odaklanabilir¹⁹.

Deneysel Kolit Modelinde Değerlendirme Kriterleri

Deneysel kolit modellerinde gelişme ve iyileşme sürecini belirlemek amacıyla çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Bunlardan bazıları şunlardır²⁰⁻⁷⁶⁻²³.

- Makroskopik görünüm
- Histopatolojik bulgular
- İn vivo kolonik sıvı emilim çalışmaları
- İn vivo elektriksel ölçümler
- Tek yönlü sıvı akımı ölçümleri
- Myeloperoksidaz seviye ölçümü
- Hidroksiprolin seviye ölçümü.

Çalışmada değerlendirmeler makroskopik görünüm, histopatolojik bulgular ve hidroksiprolin seviyelerinin tespitlerine göre yapılmıştır. Burada hidroksiprolin hakkında kısa bilgi verilecektir.

Kollajen yapımı ve Hidroksiprolin: Dokuların gerilme gücünü sağlayan ve bağ dokusunun esas maddesini oluşturan kollajen vücutta en fazla bulunan proteindir ve total proteinin yaklaşık % 30'unu oluşturur. Kollajen molekülünün yapısı esas olarak 3 aminoasidin (glisin, prolin, hidroksiprolin) oluşturduğu polipeptid zincirlerinden ibarettir. Polipeptid zincirleri, uzun eksenleri etrafında bir helezon şeklini alarak alfa zincirlerini, 3 alfa zinciri de birbirleriyle helezon tarzında sarılarak prokollajen molekülünü oluştururlar. Prokollajenden oluşan kollajen molekülü 3000 Å

boyundadır. Birçok kollajen molekülü de biraraya gelerek kollajen fibrillerini meydana getirir²⁻³².

Kollajen molekülünün yapımı fibroblastlar tarafından sağlanır. Kollajen normalde yavaş seyreden yıkım-yapım süreci içindedir. Bu süreç onarım ve yenilenme halinde hızlanır. Vücut sıcaklığı, pH ve iyonik konsantrasyonun normal olduğu durumlarda proteolitik enzimlere karşı oldukça dirençlidir. Yıkım ancak özel bir enzim olan kollajenazın etkisiyle başlatılabilir³²⁻³⁵.

Gastrointestinal sistemde (GİS) yapılan bir hasar sonucu kollajenaz üretiminin arttığı gösterilmiştir. Bu artış sadece hasar bölgesinde değil, tüm GİS'te olur. Bu da göstermektedir ki iyileşme süreci sadece lokal olmayıp genel bir reaksiyondur. GİS'te kollajenaz üretiminin en fazla olduğu yer kolondur³⁵.

Kollajenin bağ dokusunun esas maddesini oluşturması, doku hasarı, onarımı ve yenilenmesinde doğrudan etkilenen bir protein olması özellikleriyle, doku hasarı ile birlikte giden hastalıkların takibinde kantitatif bir ölçüm değeri olabilir. Ölçülebilir olması, yapısında bulundurduğu hidroksiprolinden kaynaklanmaktadır. Hidroksiprolin kollajen dokusunun % 11'ini oluşturur³².

Hidroksiprolinin en fazla kollajen dokusunda bulunması sebebiyle biyolojik sıvılarda bulunan hidroksiprolin miktarı kollajen metabolizmasının indikatörü olarak kabul edilmiştir.

Çalışmada metilen mavisi, mesalazin (5-ASA) ve mizoprostolün (PGE₁) ratlarda asetik asit ile oluşturulan deneysel kolit modelinde kolit oluşum sürecine önleyici etkileri araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, G.A.T.A. Genel Cerrahi A.D. 1.Kat ve G.A.T.A. Araştırma ve Geliştirme Merkezi'nde Mayıs-Temmuz 2000 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

Çalışmada ağırlıkları 175-200 gram arasında değişen, G.A.T.A. Araştırma ve Geliştirme Merkezi'nde standart yem ile beslenen dişi Sprague-Dawley cinsi 40 adet rat kullanıldı. İşlem öncesi sabit çevre koşullarında, su ve standart laboratuvar diyeti ile beslendiler. Denekler deney sırasında kolonlarında dışkı olmaması amacıyla 24 saat aç bırakıldılar. Açlık süresi boyunca hayvanlara yem verilmedi, ancak su serbest bırakıldı.

Metilen Mavisi % 1'lik Çözeltisi: Metilen mavisi'nden (Merck,Almanya) % 1 konsantrasyonda olacak şekilde tam tartım alınarak 0.2 µm'lik Sartorius Minisart Filtreden süzülen distile su içinde çözeltisi hazırlandı (pH: 3). (GATA Eczacılık Bilimleri).

Mesalazin: 5-ASA rektal süspansiyon (Salofalk 60 gram süspansiyon) (67 mg/ml, pH: 4.1). Dr. Falk Pharma GmbH, Freiburg-ALMANYA.

Misoprostol (Cytotec®), 200 µg tablet (G.D. Searle and Co.Ltd. İNGİLTERE) formundan, absolu Etanol (Merck, Almanya), Na₂HPO₄ (104 mM) (Merck, Almanya), NaH₂PO₄ (16 mM) (Merck, Almanya) çözeltileri kullanılarak 10µg/ml konsantrasyona karşı gelecek şekilde yeter miktar alınarak Etanolde ekstre edildi. Çözelti laminar hava akımı kabini altında aseptik ortamda 0.2 µm'lik Sartorius Minisart Filtreden süzüldü. % 20 Etanol + 104 mM Na₂HPO₄ ve 16 mM NaH₂PO₄ ile hazırlanan etanol tampon çözeltisi ile istenen hacime tamamlandı ve flakon'a alınarak kapatıldı (pH: 7.5) ve -70 °C de saklandı.

% 4'lük asetik asit çözeltisi: Asetik Asit (Merck,Almanya)'den % 4 oranında olacak şekilde asetik asit 0.2 µm'lik Sartorius Minisart Filtreden süzölen distile su içinde çözeltisi hazırlandı.(pH: 2.6).

Deney Grupları:

Hayvanlar beş deney grubuna ayrıldılar.

1. Metilen mavisi, n=8
2. Mesalazin (5-ASA) grubu, n=8
3. Misoprostol (PGE₁) grubu, n=8
4. Hastalıklı kontrol grubu, n=8
5. Hastaliksız kontrol grubu, n=8

Deneklerden 8'er ratlık üç ilaç grubu, 8 ratlık hastalıklı kontrol ve yine 8 ratlık tamamen normal hastaliksız kontrol grubu olmak üzere beş grup oluşturuldu.

Eter anestezisi altındaki ratlara 30° Trendelenburg pozisyonunda transrektal tüp (no 5 politetrapoliüretan "feeding" tüp), ucu anüsten 5 cm kadar proksimale ilerleyecek şekilde yerleştirildi (Resim 1).

Birinci gruptaki ratlara transrektal tüp aracılığı ile metilen mavisi (% 1'lik M.M.) beş saniyelik süre içinde verildi ve 30 sn süre ile pozisyonları değiştirilmedi.

İkinci gruptaki ratlara aynı şekilde 2 ml. (67 mg/ml) Mesalazin (5-ASA),

Üçüncü gruptaki ratlara yine aynı şekilde 2 ml (100 µgr/kg) Misoprostol (PG E1) beş saniyelik süre içinde verildi.



Resim 1. Rata transrektal t p aracılığıyla ilaç verilmesi.

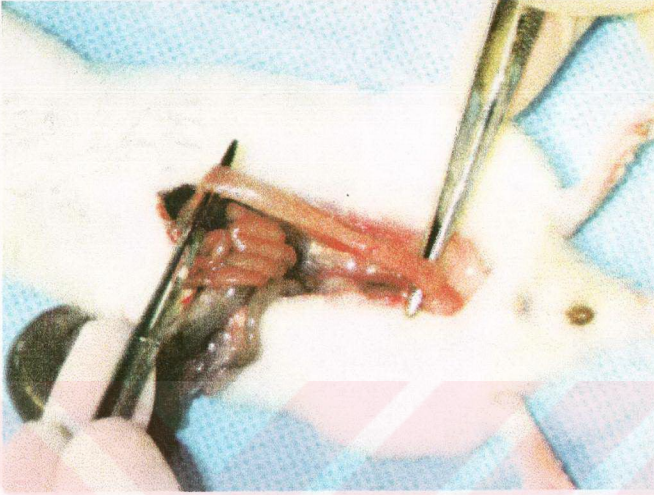
Dördüncü gruptaki ratlara ise 2 ml serum fizyolojik (% 0,9 NaCl) aynı yolla verildi.

Beşinci gruptaki ratlara hiçbir ilaç uygulanmadı ve tamamen kendi hallerine bırakıldı.

İlaç ve hastalıklı kontrol grubundaki ratların herbirisine 35 dakika sonra yine eter anestezisi altında 30° Trendelenburg pozisyonunda transrektal t p aracılığı ile ve anüsten itibaren 5 cm. proksimale 2 ml. % 4'l k asetik asit (pH: 3) zeltisi verilerek 30 sn süre ile pozisyonları değiştirilmedi.

Bütün ratlar iki gün boyunca standart yem ve su ile beslendi.

İkinci günün sonunda tüm ratlar derin eter anestezisi altında sakrifiye edildi. Ratlara laparotomi yapıldıktan sonra kolonları total olarak diseke edildi (Resim 2).



Resim 2. Ratlara uygulanan laparotomi ve kolon diseksiyonu.

Rezeke edilen kolon uzun ekseni boyunca iki parçaya bölündü. Birinci parça % 10'luk formol solüsyonunda, makroskopik ve mikroskopik histopatolojik değişiklikleri saptamak amacıyla bekletilerek tespit edildi.

Makroskopik ve mikroskopik histopatolojik incelemeler G.A.T.A. Patoloji Anabilim Dalı'nda uzman patologlar tarafından gerçekleştirildi.

Makroskopik değerlendirme çıplak gözle ve ışık mikroskopunun 10 kat büyütmesiyle yapıldı. 0 puan, ülserasyon yok; 1 puan, fokal ülserasyon; 2 puan, multifokal ülserasyon; 3 puan, diffüz ülserasyon olarak değerlendirildi²⁰ (Resim 3).



Resim 3. Rezeke edilen rat kolonlarının makroskopik görünümü

Mikroskopik değerlendirme, % 10'luk formaldehit solüsyonunda tespit edilen ve parafin blokları hazırlanan dokulardan 4 mikronluk kesitler alınarak hematoksil-eozin ile boyanarak ışık mikroskopunda incelenmesi şeklinde yapıldı. Örnekler hasarın derinliği yönünden 0 puan, hasar yok; 1 puan, mukozal etkilenme; 2 puan, submukozal ve mukozal etkilenme; 3 puan, transmural etkilenme olarak değerlendirildi²⁰.

Hasar değerlendirilmesi makroskopik ve mikroskopik histopatolojik değerlendirme puanlarının toplanması şeklinde yapıldı. Buna göre en düşük histopatolojik skor 0 ve en yüksek histopatolojik skor 6 olarak değerlendirildi (Tablo 3).

Tablo 3.

MAKROSKOPİK SKORLAMA		MİKROSKOPİK SKORLAMA	
PUAN	KRİTER	PUAN	KRİTER
0	Ülserasyon yok	0	Hasar yok
1	Fokal ülserasyon	1	Mukozal etkilenme
2	Multifokal ülserasyon	2	Submukozal ve mukozal etkilenme
3	Diffüz ülserasyon	3	Transmural etkilenme

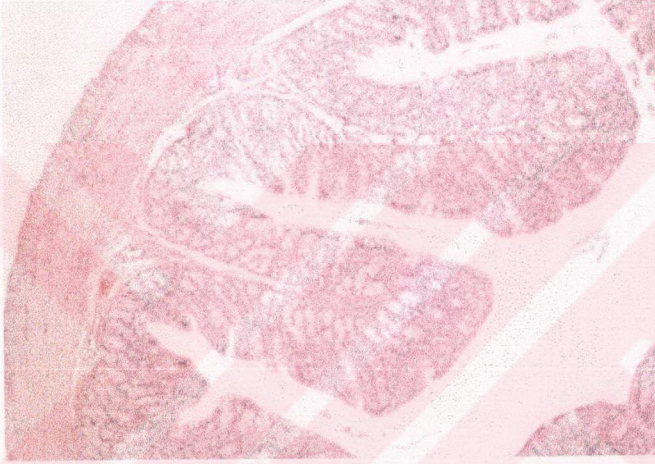
Toplam histopatolojik skor = Makroskopik skor + Mikroskopik skor

İkiye bölünmüş kolon segmentinin diğer parçası ise derin dondurucuda, dokuda hidroksiprolin ölçümleri yapılabildiği kadar saklandı. Hidroksiprolin ölçümleri G.A.T.A. Biyokimya Araştırma Laboratuvarı'nda Jamall ve arkadaşlarının yöntemi kullanılarak yapıldı ve veriler mikrogram (μg) hidroksiprolin/miligram (m) yaş doku şeklinde kaydedildi³⁶.

Çalışma sonunda elde edilen değerlerin istatistiksel analizi GATA Halk Sağlığı A.D.' da SPSS for Windows 9.0 programı kullanılarak Mann-Whitney-U testi ile yapıldı. Beş grubun histopatolojik skorlarının farklılığı Kruskal-Wallis testi ile gösterildi.

BULGULAR

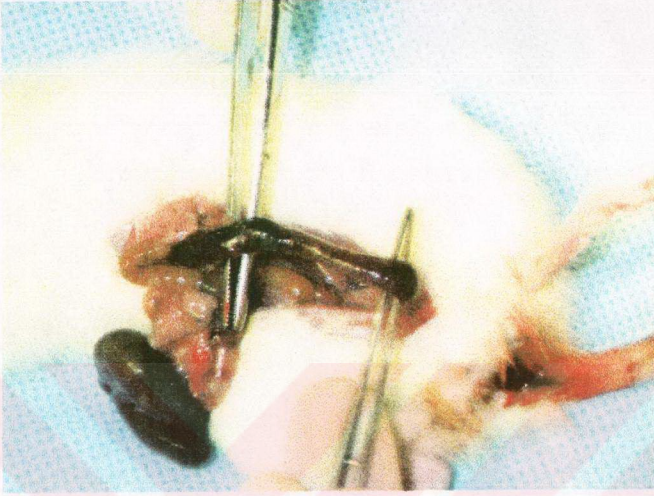
Hastaliksız kontrol grubunu oluşturan ratların kolon dokusunda inflamasyona ait belirgin bir patolojik bulgu tespit edilmedi. (Grup 5) (Resim 4). Bu gruptaki ratların histopatolojik skor ortalaması 0 olarak bulundu. Doku hidroksiprolin düzeyi ise ortalama 26.95 ± 5.06 $\mu\text{g}/\text{mg}$ yaş doku olarak ölçüldü.



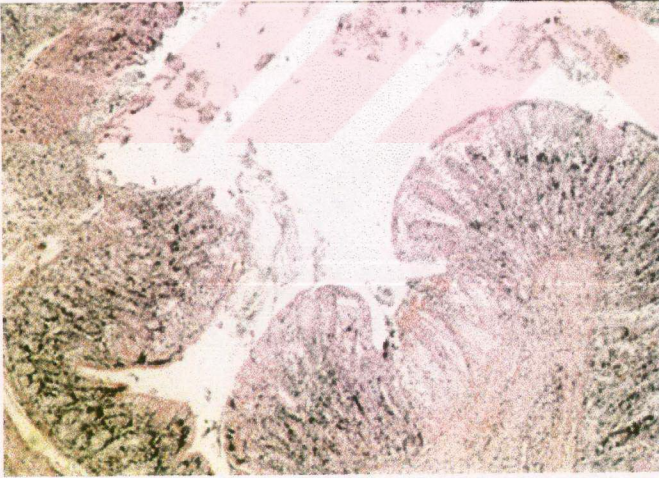
Resim 4. Hastaliksız kontrol grubunda kolon mukozasının normal histopatolojik görünümü. (H.E.X 50 ve X 100).

Hastalıklı kontrol grubunu oluşturan ratların (Grup 4) histopatolojik incelemesinde kolon mukozasında multifokal mukozal ülserasyonun olduğu, mukoza pililerinin yer yer düzleşmiş olduğu görüldü. (Resim 5, 6). Bu gruptaki ratların histopatolojik skor ortalaması 3.50 ± 1.06 olarak bulundu. Bu değer hastaliksız kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli derecede anlamlı farklılık ($p=0.001$), diğer üç grupla karşılaştırıldığında yine anlamlı farklılık ($p<0.01$) göstermektedir. Doku hidroksiprolin düzeyi ise ortalama 11.27 ± 3.80 $\mu\text{g}/\text{mg}$ yaş doku olarak ölçüldü. Bu değerin de mesalazin ve misoprostol grubu ile anlamlı farklılık

göstermediği ($p>0.64$), diğer iki grupta anlamlı farklılık gösterdiği görüldü ($p<0.01$).

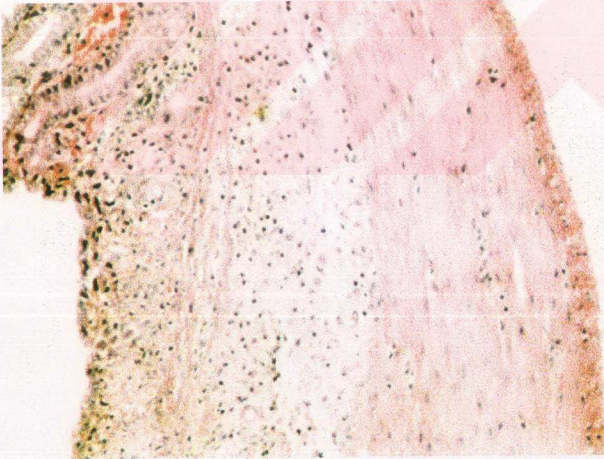


Resim 5. Hastalıklı kontrol grubundaki ratlardan birinin diseksiyon esnasındaki kolon görünümü



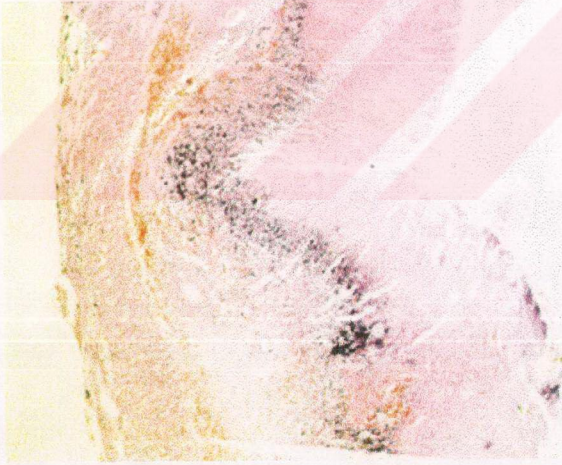
Resim 6. Hastalıklı kontrol grubunda oluşan patolojik değişiklikler: multifokal mukozal ülserasyon ve mukoza pilileri yer yer düzleşmiş. (H.E.X 25).

Metilen mavisi uygulamasını takiben asetik asit uygulanan ratların (Grup 1) histopatolojik incelemesinde ise kolon mukozasının normale yakın görünümde olduğu, sadece bazı alanlarda mukoza pililerinin düzleşmiş ve fokal mukozal ülserasyonun olduğu görüldü. (Resim 7). Bu gruptaki ratların histopatolojik skor ortalaması 2.25 ± 1.16 olarak bulundu. Bu değer hastalısız kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p=0.002$), diğer üç grupta karşılaştırıldığında ise yine istatistiksel olarak önemli derecede anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p<0.05$). Doku hidroksiprolin düzeyi ortalama 16.48 ± 4.53 $\mu\text{g}/\text{mg}$ yaş doku olarak ölçüldü. Bu değer diğer gruplarla karşılaştırıldığında, mesalazin grubu ile aralarında anlamlı farklılık olmadığı ($p=0.083$), diğer üç grupta istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ($p<0.01$) görüldü. Hastalısız kontrol grubundan sonra en düşük ortalama histopatolojik skor ve en yüksek hidroksiprolin düzeyi metilen mavisi grubunda gözlemlendi (Grafik 1 ve 2).



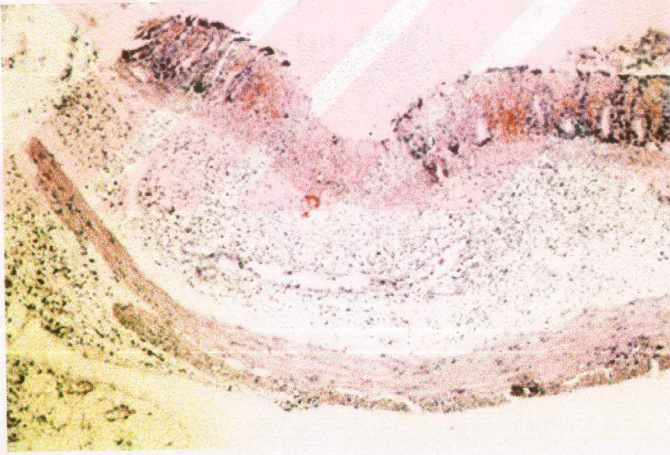
Resim 7. Metilen mavisi grubunda oluşan patolojik değişiklikler: kolon mukozası normale yakın görünümde, sadece bazı alanlarda mukoza pilileri düzleşmiş ve fokal mukozal ülserasyon görülüyor. (H.E.X 100).

Mesalazin ve sonrasında asetik asit uygulanan ratların (Grup 2) histopatolojik incelemesinde kolon mukozasında transmural nekroz ve diffüz submukozal ülserasyonun olduğu, mukoza pililerinin düzleşmiş ve yer yer silinmiş olduğu görüldü. (Resim 8). Bu gruptaki ratların histopatolojik skor ortalaması 5.87 ± 0.35 olarak bulundu. Bu değer hastaliksız kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli derecede anlamlı farklılık olduğu ($p=0.001$), diğer üç gruba karşılaştırıldığında ise misoprostol grubu ile aralarında anlamlı fark olmadığı ($p=0.38$), metilen mavisi ve hastalıklı kontrol grubu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ($p<0.01$) görüldü. Doku hidroksiprolin düzeyi ortalama 12.58 ± 2.75 $\mu\text{g}/\text{mg}$ yaş doku olarak ölçüldü ve misoprostol, hastalıklı kontrol grubu, metilen mavisi grubu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ($p>0.64$), hastaliksız kontrol grubuyla ise anlamlı fark olduğu ($p<0.001$) görüldü.



Resim 8. Mesalazin grubunda oluşan patolojik değişiklikler: kolon mukozasında transmural nekroz ve diffüz submukozal ülserasyon, mukoza pilileri düzleşmiş ve yer yer silinmiş. (H.E.X 50).

Misoprostol ve sonrasında asetik asit uygulanan ratların (Grup 3) histopatolojik incelemesinde kolon mukozasında transmural nekroz ve submukozal fokal ülserasyonun olduğu, mukoza pililerinin yer yer düzleşmiş olduğu görüldü. (Resim 9). Bu gruptaki ratların histopatolojik skor ortalaması 5.50 ± 0.75 olarak bulundu. Bu değer hastalısız kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli derecede anlamlı farklılık olduğu ($p < 0.01$), diğer üç grupta karşılaştırıldığında ise mesalazin grubu ile aralarında anlamlı fark olmadığı ($p = 0.38$), metilen mavisi ve hastalıklı kontrol grubu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ($p < 0.01$) görüldü. Doku hidroksiprolin düzeyi ortalama 11.99 ± 3.03 $\mu\text{g}/\text{mg}$ yaş doku olarak ölçüldü, mesalazin ve hastalıklı kontrol grubu ile aralarında anlamlı fark olmadığı ($p > 0.64$), metilen mavisi ve hastalısız kontrol grubu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ($p < 0.01$) görüldü.



Resim 9. Misoprostol grubunda oluşan patolojik değişiklikler: transmural nekroz, submukozal fokal ve multifokal ülserasyon, mukoza pilileri yer yer düzleşmiş. (H.E.X 25 ve X 100).

Bütün grupların histopatolojik skor ve doku hidroksiprolin düzeyleri grafik 1 ve 2 de sunulmuştur.

TARTIŞMA

Morbiditesi yüksek bir hastalık grubu olarak karşımıza çıkan İBH' nin görülme sıklığı günümüzde giderek artarken cerrahi girişim seçeneği dışındaki tedaviler ancak palyatif olabilmektedir. İlaç tedavisinin hastalığı iyileştirmede yetersiz kalması hastalığın etyopatogenezinin aydınlatılamamasına bağlanmaktadır⁵⁵. Bugüne kadar birçok infeksiyöz ajan, bağışıklık sistemi faktörü ile NO ve arşidonik asit metabolizması ürünleri gibi çeşitli mediyatörler hastalığın etyopatogenezinden sorumlu tutulmuştur¹⁶⁻¹³⁻⁷¹⁻⁸.

İBH'nin tıbbi tedavisinde yeni arayışlar gündemdedir. Bu amaçla yapılan çalışmalarda deneysel hayvan modelleri yaygın olarak kullanılmaktadır.

Deneysel hayvan modellerinde oluşturulan kolitin insandaki İBH'larına tam olarak benzediği söylenemez. İnsandaki İBH kendiliğinden ortaya çıkıp, yine kendiliğinden remisyona uğrarken; deneysel hayvan kolitinde hastalık verilen şimik ajana bağlı olarak ortaya çıkmakta ve kesilmesiyle iyileşme süreci başlamaktadır. İnsandaki hastalık kronik bir seyir gösterirken, hayvanlarda akut şimik hasar şeklinde ortaya çıkmaktadır⁵⁹.

Bu farklılıklara rağmen deneysel kolit modelleri İBH patogenezi ve tedavileri ile ilgili bazı ilginç ipuçları verebilir⁵⁹.

Bu çalışmada deneysel kolit modeli olarak % 4'lük asetik asit modeli seçilmiştir. Çalışmaların çoğunda bu konsantrasyon tercih edilmiştir. Çünkü daha yüksek konsantrasyonlarda çoğu zaman perforasyon görülmektedir¹⁹. Kolit oluşturulmasında asetik asit tercihinin bazı nedenleri vardır.

Birincisi, asetik asit kolitinde meydana gelen lezyonların histolojik özellikleri ve araşidonik asit metabolizmasına olan etkisi, insandaki inflamatuvar kolon hastalıklarına benzerlik göstermektedir¹⁹. Asetik asitle oluşturulmuş kolitte eksojen araşidonik asit normal mukozaya göre daha fazla metabolize edilir. Bu olayda lipooksijenaz yolu, siklooksijenaz yoluna göre birkaç kat daha hızlıdır. Bu özellik İBH patogenezi ile ilgili önemli bir benzerliktir. Çünkü İBH'lı bireylerin kolon mukozalarında da araşidonik asit metabolitlerinin arttığı, özellikle de lipooksijenaz yolu metabolitlerinden 5-HETE ve LTB₄'ün siklooksijenaz yolu metabolitlerine göre daha fazla miktarda artmış olduğu gösterilmiştir. Bu mediatörler ister toksik, ister enfeksiyöz, ister idiyopatik olsun İBH'da fonksiyonel ve histolojik benzerliklerin gelişmesini açıklayabilir⁶⁰⁻²⁰.

İkincisi asetik asit modeli küçük deney hayvanlarına kolaylıkla uygulanabilen pratik bir modeldir ve kolayca indüklenebilen bu model yeni ilaçların başlangıç taramasında, mukozal iyileşmenin mekanizmalarının değerlendirilmesinde ve nonspesifik intestinal inflamasyonun sürekliliğinde lüminal faktörlerin belirlenmesinde kullanılabilir. İlk 24 saatteki akut epiteliyal hasar nonimmünolojik olduğu için, ilaç tedavi çalışmaları daha sonraki zaman dilimleri üzerine odaklanabilir¹⁹.

Üçüncü olarak da asetik asit modeli ucuzdur ve yaygın şekilde bulunabilir¹⁹.

Gümüsel tez çalışmasında asetik asitle oluşturdukları rat kolitinde misoprostol, sukralfat ve naproksenin etkilerini araştırmış, kolonda normal mukozadan başlayıp, hiperemi, ülser, nekroz ve rejeneratif değişikliklere kadar giden histopatolojik bulgular saptamıştır. Bu bulgular çalışmamızın bulgularıyla benzerlik göstermektedir³¹.

Fedorak ve Fretland iki ayrı çalışmada asetik asitle oluşturdukları rat kolitinde histolojik hasarın 1. günde maksimum olduğunu ve 4-6 gün devam ettiğini, nihayet 12. günde tamamen normal seviyesine döndüğünü göstermişlerdir. Çalışmalarında

ntrolüminal ilaç uygulamasını takiben 30 dakika sonra asetik asitle kolit oluşturmuşlar ve ikinci günün sonunda tüm ratları sakrifiye ederek protektif etkiyi araştırmışlardır. Çalışmamızda da ilaç uygulaması ve protektif etki aynı şekilde araştırılmıştır²⁰⁻²³.

Tıbbi tedavi ülseratif kolitte ve Crohn kolitinde aynıdır. Optimal beslenmenin sağlanması, antibakteriyel ve antiinflamatuvar ilaçlar, steroidler, immünosüpressif ilaçlar ve genel destekleyici tedaviyi içerir³.

Çalışmada metilen mavisi, mesalazin ve misoprostolün ratlarda asetik asit kolitindeki protektif etkileri araştırılmıştır. Metilen mavisinin protektif ya da terapötik etkisi daha önceki yayınlarda araştırılmamıştır. Mesalazin İBH'nın tedavisinde en sık kullanılan ilaçtır. Misoprostol ise deneysel kolit modellerinde denenmiş ancak çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bu amaçla bu üç ilacın karşılaştırmalı sonuçlarının ilginç olacağı düşünülmüştür.

Biyokimyasal değerlendirmede doku hidroksiprolin düzeyi kullanılmıştır. Kollajenin bağ dokusunun esas maddesini oluşturması, doku hasarı, onarımı ve yenilenmesinde doğrudan etkilenen bir protein olması özellikleriyle, doku hasarı ile birlikte giden hastalıkların takibinde kantitatif bir ölçüm değeri olabileceği düşünülmüştür. Ölçülebilir olması, yapısında bulundurduğu hidroksiprolinden kaynaklanmaktadır ve hidroksiprolin kollajen dokusunun % 11'ini oluşturmaktadır³².

Terzioğlu ve arkadaşları prostaglandin E₁'in ratlarda deneysel kolon anastomoz iyileşmesi ve kolit üzerindeki etkilerini araştırdıkları iki ayrı çalışmada kollajen sentezinin bir göstergesi olarak doku hidroksiprolin düzeyini kullanmışlardır⁷⁶⁻⁷⁷.

Gümüsel de tez çalışmasında biyokimyasal parametre olarak doku hidroksiprolin düzeyini kullanmış ve histopatolojik ölçümlere paralel değerler elde etmiştir³¹.

Bu çalışmaların da katkısıyla ve hidroksiprolinin en fazla kollajen dokusunda bulunması sebebiyle biyolojik sıvılarda bulunan hidroksiprolin miktarı kollajen metabolizmasının indikatörü olarak kabul edilmiştir⁷⁶⁻⁷⁷⁻³¹.

Hastaliksız kontrol grubunu (Grup 5) oluşturan ratların kolon dokusunda inflamasyona ait belirgin bir patolojik bulgu tespit edilmemiştir. Bu gruptaki ratların histopatolojik skor ortalaması 0 olarak bulunmuş ve doku hidroksiprolin düzeyi ortalama 26.95 ± 5.06 $\mu\text{g}/\text{mg}$ yaş doku olarak ölçülmüştür.

Hastalıklı kontrol grubunu oluşturan ratların (Grup 4) histopatolojik incelemesinde kolon mukozasında multifokal mukozal ülserasyonun olduğu, mukoza pililerinin yer yer düzleşmiş olduğu görülmüştür. Bu gruptaki ratların histopatolojik skor ortalaması 3.50 ± 1.06 olarak bulunmuş ve bu değer hastaliksız kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli derecede anlamlı farklılık ($p=0.001$), diğer üç grupta karşılaştırıldığında yine anlamlı farklılık ($p<0.01$) göstermektedir. Doku hidroksiprolin düzeyi ise ortalama 11.27 ± 3.80 $\mu\text{g}/\text{mg}$ yaş doku olarak ölçülmüştür. Bu değer de mesalazin ve misoprostol grubu ile anlamlı farklılık göstermediği ($p>0.64$), diğer iki grupta anlamlı farklılık gösterdiği görülmüştür ($p<0.01$). Bu gruptaki ratların doku hidroksiprolin düzeylerinin diğer gruplara göre en düşük seviyede olması asetik asit kolitinin şiddetinin bir göstergesi olması açısından değerlidir.

Metilen mavisi uygulamasını takiben asetik asit uygulanan ratların (Grup 1) histopatolojik incelemesinde ise kolon mukozasının normale yakın görünümde olduğu, sadece bazı alanlarda mukoza pililerinin düzleşmiş ve fokal mukozal ülserasyonun olduğu görülmüştür. Bu gruptaki ratların histopatolojik skor ortalaması 2.25 ± 1.16 olarak bulunmuş ve bu değer hastaliksız kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p=0.002$), diğer üç grupta karşılaştırıldığında ise

ine istatistiksel olarak önemli derecede anlamlı farklılık olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Doku hidroksiprolin düzeyi ortalama $16.48 \pm 4.53 \mu\text{g}/\text{mg}$ yaş doku olarak ölçülmüş ve bu değer diğer gruplarla karşılaştırıldığında, mesalazin grubu ile aralarında anlamlı farklılık olmadığı ($p=0.083$), diğer üç grupla istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ($p<0.01$) görülmüştür.

Hastalısız kontrol grubundan sonra en düşük ortalama histopatolojik skor ve en yüksek hidroksiprolin düzeyi metilen mavisi grubunda gözlenmiştir. Bu sonuç metilen mavisinin antioksidan ve antiinflamatuvar etki göstererek rat kolonundaki kollajen yapısını koruduğunu göstermektedir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte metilen mavisinin guanilat siklaz (sGMP) inhibitörü olduğu, endotel prostasiklin üretimini, nitrik oksit sentezini ve ksantin oksidaz tarafından süperoksit oluşumunu inhibe ederek antioksidan ve antiinflamatuvar etki gösterdiği düşünülebilir⁶⁵⁻⁴⁰.

Çalışmada metilen mavisinin İBH'nin önlenmesi ve tedavisinde etkili olabileceği sonucuna varılmıştır. Ancak etki mekanizmasının ve etkinliğinin gösterilebilmesi için daha çok sayıda araştırmalara gereksinim vardır.

Mesalazin ve sonrasında asetik asit uygulanan ratların (Grup 2) histopatolojik incelemesinde kolon mukozasında transmural nekroz ve diffüz submukozal ülserasyonun olduğu, mukoza pililerinin düzleşmiş ve yer yer silinmiş olduğu görülmüştür. Bu gruptaki ratların histopatolojik skor ortalaması 5.87 ± 0.35 olarak bulunmuş, bu değer hastalısız kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli derecede anlamlı farklılık olduğu ($p=0.001$), diğer üç grupla karşılaştırıldığında ise misoprostol grubu ile aralarında anlamlı fark olmadığı ($p=0.38$), metilen mavisi ve hastalıklı kontrol grubu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ($p<0.01$) görülmüştür. Doku hidroksiprolin düzeyi ortalama $12.58 \pm 2.75 \mu\text{g}/\text{mg}$ yaş doku olarak ölçülmüş ve misoprostol, hastalıklı kontrol grubu, metilen mavisi grubu ile

aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ($p>0.64$), hastaliksız kontrol grubuyla ise anlamlı fark olduğu ($p<0.001$) görülmüştür. Bu sonuçlara göre mesalazinin asetik asitle indüklenen rat kolitini önleyici etkisinin olmadığı söylenebilir.

Jensen ve arkadaşları Gine domuzlarında mesalazinin profilaktik etkisini araştırmışlar ve benzer sonuçlar elde etmişlerdir ³⁷.

Fedorak ve arkadaşları asetik asitle indüklenen rat kolitinde mesalazinin protektif etkisinin olmadığını göstermişlerdir ²⁰. Bu çalışmada mesalazinin protektif etkisinin yokluğu, bu bileşiğin insan İBH'nda etkisi olduğu hipotezini geçersiz kılamaz. Bu çelişkinin incelenmesi ileri araştırmaları gerektirmektedir.

Misoprostol ve sonrasında asetik asit uygulanan ratların (Grup 3) histopatolojik incelemesinde kolon mukozasında transmural nekroz ve submukozal fokal ülserasyonun olduğu, mukoza pililerinin yer yer düzleşmiş olduğu görülmüştür. Bu gruptaki ratların histopatolojik skor ortalaması 5.50 ± 0.75 olarak bulunmuş, bu değer hastaliksız kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli derecede anlamlı farklılık olduğu ($p<0.01$), diğer üç grupta karşılaştırıldığında ise mesalazin grubu ile aralarında anlamlı fark olmadığı ($p=0.38$), metilen mavisi ve hastalıklı kontrol grubu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ($p<0.01$) görülmüştür. Doku hidroksiprolin düzeyi ortalama 11.99 ± 3.03 $\mu\text{g}/\text{mg}$ yaş doku olarak ölçülmüş, mesalazin ve hastalıklı kontrol grubu ile aralarında anlamlı fark olmadığı ($p>0.64$), metilen mavisi ve hastaliksız kontrol grubu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ($p<0.01$) görülmüştür. Misoprostolün protektif etkisinin olmadığını ortaya çıkaran bu sonuç literatürle uyumsuzdur.

Fedorak ve arkadaşları asetik asitle indüklenen rat kolitinde misoprostolün protektif etkisini göstermişler ve bu sonucun prostaglandinlerin kolonda mukus ve

İkili sekresyonunu, mukozal kan akımını artırarak, mukozal sülfahidril gruplarını artırarak ve yüzey aktif fosfolipidlerini artırarak oluşabileceğini belirtmişlerdir²⁰.

Fretland ve arkadaşları farklı dozlardaki prostaglandin analoglarının protektif etkilerini rodent kolitinde denemişler ve olumlu sonuçlar elde ederek ileri araştırmalar yapmışlardır²³.

Terzioğlu ve arkadaşları ise % 10'luk asetik asit ile oluşturdukları rat kolitinde tedavi amaçlı intraperitoneal 2 µgr. misoprostol uygulamışlar, ancak sadece erken dönemde (3.gün) iyileştirici etki gözlemlemişlerdir. 7. ve 10. günlerde kontrol grubu ile anlamlı bir farklılık ortaya çıkmamıştır⁷⁷.

Çalışmamızla literatürler arasındaki bu fark, deneysel hayvan sayısının az olmasına, ilaç uygulamasındaki farklılığa veya misoprostol lavman formunun hazırlanışındaki farklılığa bağlı olabilir. Çalışmamızda misoprostol lavmanı, yine misoprostol ve yardımcı madde olarak da mikrokristalize sellüloz, hidroksipropilmetil sellüloz, sodyum nişasta glikolat ve hidrojenlenmiş hint yağı içeren Cytotec 200 µcg tablet formundan geçiş ve yöntem bölümünde bahsedildiği şekilde hazırlanmıştır⁶².

SONUÇ

İnflamatuvar barsak hastalıklarının tedavisinde cerrahi tedaviden önce tıbbi tedavi ısrarla denenmelidir. İBH'nın tıbbi tedavisinde kesin etkili ve tedavide yerini almış bir ilaç arayışı devam etmektedir. Araştırmacılar hergün literatürde yerini almış ya da almamış ilaç ya da maddeleri özellikle deney hayvanlarında oluşturdukları kolit üzerinde denemekte ve etkilerini gözlemlemektedirler.

İnflamatuvar kolon hastalıklı bireylerde araşidonik asit metabolizması birçok yazar için dikkat çekicidir. Araşidonik asit metabolizmasında ortaya çıkan değişikliklerin hastalığın sebebi mi olduğu, yoksa hastalığın patogenezinin sonucu mu olduğu henüz net olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bu nedenle gelecekte İBH ile ilgili klinik ve deneysel çalışmalarda araşidonik asit metabolizmasının daha detaylı olarak çalışılması düşünülebilir.

Bu çalışmada metilen mavisini, mesalazin (5-ASA) ve mizoprostolün (PGE₁) ratlarda asetik asit ile oluşturulan deneysel kolit modelinde kolit oluşum sürecine önleyici etkileri araştırılmıştır.

Çalışmada kullanılan metilen mavisinin antioksidan ve antiinflamatuvar etki göstererek rat kolonundaki kollajen yapısını koruduğu gösterilmiş ve metilen mavisinin İBH'nın önlenmesi ve tedavisinde etkili olabileceği sonucuna varılmıştır. Metilen mavisinin yaygın kullanımı, pratik, güvenilir ve ucuz olması da ilacın cazibesini artırmaktadır. Ancak etki mekanizmasının ve etkinliğinin gösterilebilmesi için yeni araştırmalara gereksinim vardır.

ÖZET

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), tüm dünyada görülebilen etyolojisi belli olmayan kronik hastalıklardır. Her iki hastalığın etyoloji ve gelişme mekanizmaları bugüne kadar açıklığa kavuşturulamamıştır. İBH ve deneysel kolit modellerinin patogeneğinde yer alan medyatörler arasında arasıdonik asit kaskadının siklooksijenaz ve lipooksijenaz yollarının çeşitli ürünleri (ökozanoidler) bulunmaktadır.

Bu çalışmada metilen mavisi, mesalazin (5-ASA) ve mizoprostolün (PGE₁) atlarda asetik asit ile oluşturulan deneysel kolit modelinde kolit oluşum sürecine önleyici etkileri araştırılmıştır. Çalışmada 40 adet Spraque-Dawley rat kullanıldı. 8'er atlık 5 grup oluşturuldu. Birinci gruptaki ratlara asetik asit uygulaması öncesinde metilen mavisi, ikinci gruptaki ratlara mesalazin, üçüncü gruptaki ratlara misoprostol, dördüncü gruptaki ratlara % 0.9'luk NaCl solüsyonu transrektal olarak uygulandı. Beşinci gruptaki ratlara hiçbir ilaç uygulanmadı.

Metilen mavisi grubunda, beşinci grup haricindeki diğer tüm gruplardan ileri derecede anlamlı düşük histopatolojik skor ($p<0.05$) ve doku hidroksiprolin düzeyinde mesalazin dışında ($p=0.083$) diğer tüm gruplardan anlamlı yükseklik olduğu ($p<0.05$) gözlemlendi. Mesalazin, misoprostol ve hastalıklı kontrol grubu arasında doku hidroksiprolin düzeyi açısından anlamlı fark bulunmazken ($p>0.64$), histopatolojik skor, mesalazin ve misoprostol grubunda diğer gruplardan anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$). Hastaliksız kontrol grubunda inflamasyona ait patolojik bir bulgu tespit edilmedi ve hidroksiprolin düzeyi diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$).

Çalışmada kullanılan metilen mavisinin antioksidan ve antiinflamatuvar etki göstererek rat kolonundaki kollajen yapısını koruduğu gösterilmiş ve metilen mavisinin İBH'nın önlenmesi ve tedavisinde etkili olabileceği sonucuna varılmıştır.

SUMMARY

Inflammatory bowel disease is a worldwide chronic disease with an unknown etiology. The exact pathogenesis of both Crohn's disease and ulcerative colitis still is poorly understood. It is suggested that the products of cyclo-oxygenase and lipoxygenase metabolism (eicosanoids) may mediate in the pathogenesis of inflammatory bowel disease and experimental colitis models.

In this experimental study we have investigated the protective effect of methylene blue, mesalazine and misoprostol against experimentally acetic acid induced colitis. 40 Sprague-Dawley rats were used in our study. We had 5 experimental groups with 8 rats in each. In the experimental protocol we have given; Group 1: methylene blue, Group 2: mesalazine, Group 3: misoprostol, Group 4: saline, Group 5: nothing.

The histopathological scoring was statistically significant in methylene blue group comparing with the others (except group 5) ($p < 0.05$) and hydroxiproline levels were also statistically higher except mesalazine group ($p = 0.083$). While tissue hydroxiproline levels were not statistically significant among mesalazine, misoprostol and saline groups ($p > 0.64$), histopathologic score was found statistically higher in misoprostol and mesalazine groups comparing with the others ($p < 0.05$). In the sham group no pathological sign of inflammation was found and tissue hydroxiproline level was statistically higher than the other groups ($p < 0.05$).

Results of our study show that methylene blue has an important mucosa-protective effect, which was established by antioxidative and anti-inflammatory effects and could be used as a protective and therapeutic agent in IBD.

KAYNAKLAR

1. Ahnfelt-Ronne I, Nielson OH, Christensen A, Langholz E, Binder V, Riis P. Clinical evidence supporting the radical scavenger mechanism of 5-ASA. *Gastroenterology* 1990; 98:1162-1169.
2. Akçal T, Kolonda laktuloz ile sağlanan asit ortamının kolon anastomozlarının iyileşme süresine etkisi. Doçentlik tezi. İ.Ü.Cerrahi Kürsüsü, 1980.
3. Alican F. Ülseratif kolitte medikal tedavi. *Cerrahi Dersleri*. 1995. Cilt 2,s:427.
4. Allgayer H. Sulfasalazine and 5-ASA compounds. *Clin North Ame* 1992; 21:643-658.
5. Aruoma OI, Wasil M, Halliwell B, Hoey BM, Butler J. The scavenging of oxidant by sulfasalazine and its metabolites. A possible to their anti-inflammatory effects? *Biochem Pharmac* 1987; 36:3739-3742.
6. Aust SD, Svingen BA. The role of iron in enzymatic lipid peroxidation. In: *Free radicals in Biology* (Prior WA, Ed) Academic Press, New York; 1982, pp.1-28.
7. Becker MJ, Moody FG.: *Ulcerative Colitis*. In *Textbook of Surgery* ed: Sabiston PC;14 ed: Philadelphia W.B.Saunders Comp. P.927-940, 1991.
8. Beckman JS, Beckman TW, Chen J, Marshall PA, Freeman BA. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:1620-1625.
9. Bondesen J, Nielsen OH, Schon JB. Steady state kinetics of 5-ASA and sulphapyridine during SASP prophylaxis in ulcerative colitis. *Scand J Gastro* 1986;21:693-700.
10. Buell MG, Berin MC. Neutrophil-independence of the initiation of colonic injury-comparison of results from three models of experimental colitis in the rat. *Dig. Dis.Scie* 1994;39:2575-2588.
11. Calkins B. Smoking factors in ulcerative colitis and Crohn's disease in Baltimore. *Am J Epidemiol* 1984;120:498.
12. Calkins BM, Lilienfeld AM, Garland CF, Mendeloff AI. Trends in the incidence rates of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1984;29:913.
13. Cello JP, Schneiderman DJ. *Ulcerative colitis*. In: *Gastrointestinal Disease, Pathophysiology, Diagnosis and Management*. (Sleisenger MH and Fordtran JS, Ed.) W B Saunders, New York, 1989, p.1435.

14. Cross CE, Hallowel B, Allen A. Anti-oxidant protection: A function of tracheobronchial and gastrointestinal mucus. *Lancet* 1984; 1:1328-1329.
15. Devecioğlu S, Savaşan M.K, Tufan T, Kaya M. Ülseratif kolit, Granüloamatöz kolit. Sayek İ.Temel Cerrahi Kitabı, 2.Baskı,Cilt 1, 1993.S.775-791.
16. Donaldson R M J R. Croh'n Disease. In: *Gastrointestinal Disease, Pathophysiology, Diagnosis and Management* (Sleisenger MH and Fordtran JS, Ed.) W B Saunders, New York, 1989, p.1327.
17. Ekbom A, Daszak P, Kraaz W, Wakefield A. Crohn's disease after in-utero measles virus exposure. *Lancet* 1996;348:515.
18. Eliakim R, Karmeli F, Okon E, Rachmilewitz D. Ketotifen ameliorates capsaicin-augmented acetic acid-induced colitis. *Digestive Diseases and Sciences* 1995; 40:503-509.
19. Elson CO, Sartor RB, Tennyson GS and Riddell RH. Experimental models of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1995;109:1344-1367.
20. Fedorak Richard N, Lonnie R, Empey, Colin Macarthur and Laurence D.Jewel. Misoprostol provides a colonic mucosal protective effect during acetic acid-induced colitis in rats. *Gastroenterology* 1990;98:615-625.
21. Ford-Hutchinson AW, Bray MA, Doig MV, Shipley ME, Smith MJ. Leukotriene B, a potent chemokinetic and aggregating substance released from polymorphonuclear leukocytes. *Nature* 1980;286:264-265.
22. Fox CC, Lazenby AJ, Moore WC, Yardley JH, Bayless TM, Lichtenstein LM. Enhancement of human intestinal mast cell mediator release in active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1990; 99: 119-124.
23. Fretland D.J, Widomski D.L, Anglin C.P, Walsh R.E, Levin S, Gasiiecki A.F and Collins P.W. Mukosal protective activity of prostaglandin analogs in rodent colonic inflammation. *Inflammation*, Vol.16, No.6, 1992, p.623-629.
24. Fretland DJ, Djuric SW, Gagarella TS. Eicosanoids and inflammatory bowel disease: Regulation and prospects for therapy. *Prostaglandins Leukot Essent Acids* 1990;41:215-233.
25. Gilat T, Grossman A, Fireman Z, Rozen P. Inflammatory bowel disease in Jews. In: McConnell R, Rozen R, Langman M, Gilat T, eds. *The genetics and epidemiology of inflammatory bowel disease*. New York: Karger, 1986.
26. Goldman H. Interpretation of large intestinal mucosal biopsy specimens. *Hum. Pathol.* 1994;25:1150-1159.

27. Granger DN. Role of xanthine oksidase and granulocytes in ischemia-reperfusion injury. Am J Physiol 1988; 255: H1269-1275.
28. Gregory F. Bonner, MD, Fort Lauderdale, Fla. Current Medical Therapy for Inflammatory Bowel Disease. Abstract. <http://www.sma.org/smj/96jun2.htm>.
29. Grisham MB. Roles of Reaktif Oxygen Metabolites in Pathophysiology. In: Reactive Metabolites of Oxygen and Nitrogen.(Grisham MB Ed.), R.G. Landes Company, Austin, Texas 1992, p. 56-69.
30. Grisham MB, Granger DN. Neutrophil-mediated mucosal injury-role of reactive oxygen metabolites. Dig. Dis. Scie 1988;33:6S-15S.
31. Gümüsel Ü. Sıçanlarda oluşturulan deneysel kolitte PGE₁, sukralfat ve naproksenin etkilerinin karşılaştırılması. Uzmanlık tezi. İ.Ü.Cerrahpaşa T.F. Genel Cerr.A.D.1993.
32. Gümüsel Ümid. Uzmanlık tezi. Sıçanlarda oluşturulan deneysel kolitte PGE₁, Sukralfat ve Naproksen'in etkilerinin karşılaştırılması. İstanbul-1993.
33. Gürkan K.İ.:Yarı ileus tablosu yapan nadir bir barsak lezyonu, Türk Tıp Cemiyeti mecmuası.No:8, 1945.
34. Harries AD, Baird A, Rhodes J. Non-smoking: a feature of ulcerative colitis. BMJ 1982;284:706.
35. Hawley PR, Faulk WP. Collagenase activity in the gastrointestinal tract. British J of Surgery 193:1857,1990.
36. Jamall,I.S., Finelli, V.N.,Que Hee, S.S.:A simple method to determine nanogram levels of 4-hydroxyproline in biological tissues. Anal. Biochem.112:70-75,1981.
37. Jensen B.H, Andersen J.O, Poulsen S.S, Skovolsen P, Rasmussen S.N, Hansen S.H, Hvidberg E.F.:The prophylactic effect of 5-aminosalicylic acid and salazosulphapyridine on degraded-carrageenan-induced colitis in guinea pigs. Scand J Gastroenterol. 1984 May;19 (3):299-303.
38. Kaufmann HJ, Taubin HL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs activate quiescent inflammatory bowel. Ann. Intern. Med.1987;107:513-516.
39. Kayaalp S.Oğuz. Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji, 1.cilt, sekizinci basım, Hacettepe TAŞ Kitapçılık, s.280.
40. Kayaalp S.Oğuz. Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji, 2.cilt, sekizinci basım, Hacettepe TAŞ Kitapçılık, s.1524.
41. Kim HS, Berstad A. Experimental Colitis in Animal Models. Review. Scand J Gastroenterol 1992;27:529-537.

42. Kodner IJ, Fry RD, Fleshman JW, Birnbaum EH. Colon, rectum, anus. In: Principles of Surgery (Schwartz SI, Ed.) McGraw Hill, New York, 1994, pp 1191-1318.
43. Koutroubakis I, Manousos ON, Meuwissen SGM, Pena AS. Environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology* 1996;43:381.
44. Kusunoki M. Steroid complications in patients with ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 1992; 35:560-567.
45. Lange D, Efron G, Stellato T, Imbembo AI; Inflammatory Bowel Disease, in Shackelford's surgery of the alimentary tract ed: Zuidema G.D; 3.ed: Philadelphia W.B.Saunders Comp. Vol.5.P:459-517,1991
46. Ligumsky M, Karmeli F, Sharon P, Zor U, Cohen R, Rachmilewitz D. Enhanced thromboxane A₂ and prostacyclin production by cultured rectal mukosa in ulcerative colitis and its inhibition by steroids and by sulfasalazine. *Gastroenterology* 1981;81:444-449.
47. Lindberg R. Pathology of equine granulomatous enteritis. *J Comp Path* 1984; 94:233-247.
48. Linn FV(Surgical Pharmacology). Drug therapy for inflammatory bowel disease: Part I-II. *Am J Surg* 1992; 164:85-89,178-185.
49. Lobos EA, Sharon P, Stenson WF. Chemotactic activity in inflammatory bowel disease. *Dig. Dis.Sci* 1987;32:1380-1388.
50. Lockhart-Mummery HE, Morson BC: Chron's disease on the large intestine and it's distinction from ulcerative colitis. *Gut* 1; 87, 1960.
51. Macpherson B, Pfeiffer CJ. Experimental Colitis. *Digestion* 1976;14:424-452.
52. Mendeloff AI. Newer concepts of IBD epidemiology. In: Rachmilewitz D, ed. *Inflammatory bowel diseases*. The Hague: Martinus Nijhoff, 1982.
53. Miller DS, Keighley AC, Langman MJS. Changing patterns in epidemiology of Crohn's disease. *Lancet* 1974;2:691.
54. Miyachi Y, Yoshioka A, Imamura S, Niwa Y. Effects of sulfasalazine and its metabolites on the generation of reactive oxygen species. *Gut* 1987; 28:190-195.
55. Mortensen N. Inflammatory disease of the colon. In: *Oxford Textbook of Surgery* (Morris PJ and Malt RA, Ed.) Oxford University Press, New York, 1994, pp 1036-1059.
56. Owen DA, Kelly JK. Large intestine and anus: Idiopathic inflammatory bowel disease. In: *Anderson's Pathology* (Damjanov I and Linder J, Ed.). Mosby-Year Book, St.Louis,1996, pp.1755-1759.
57. Parks DA. Oxygen radicals. Mediators of gastrointestinal pathophysiology. *Gut* 1989;30:293-298.

58. Peppercorn MA: The Medical Therapy of Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. New York, Elsevier Science Publishing, 1992.
59. Philips SF, Pemberton JH and Shorter RG.: Large intestine. Physiology, pathophysiology and disease. Chapter 22, Maya Foundation, London, 1991.
60. Pinchas S, Wilham FS.: Metabolism of arachidonic acid in acetic acid colitis in rats. *Gastroenterology* 88:580-7, 1985.
61. Pober JS, Gimbrone MA, LaPierre LA. Overlapping patterns of activation of human endothelial cells by interleukin-1, tumor necrosis factor and immune interferon. *J. Immunology*. 1986;137:1893-1896.
62. Prospektüs. Cytotec tablet 200 µgr. Ali Raif İlaç Sanayii A.Ş. S. 1-2.
63. Pullan RD, Rhodes J, Ganesh S, et al. Transdermal nicotine for active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1994;330:811.
64. Rachmilewitz D, Karmeli F, Okon E. Sulfhydryl blocker-induced rat colonic inflammation is ameliorated by inhibition of nitric oxide synthase. *Gastroenterology* 1995;109:98-106.
65. Reynolds James E.F. Martindale. The Extra Pharmacopoeia. Thirtieth Edition. London 1993. p.684.
66. Robbins SL, Cotran RS. Inflammation and repair. In: Pathologic Basis of Disease (Robbins SL and Cotran RS, Eds) W B Saunders, Philadelphia 1984, pp.40-84.
67. Sawyer AM, Wakefield AJ, Hudson M. Review article: The pharmacologic implications of leucocyte-endothelial cell interactions in Crohn's Disease. *Aliment. Pharmac. Ther.* 1991;5:1-14.
68. Schreiber S, Raedler A, Stenson WF, MacDermott RP. The role of the mukosal immune system in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 211:451-501.
69. Sedlack RE, Nobrega FR, Kurland LT, Sauer WG. Inflammatory colon disease in Rochester, Minnesota, 1935-1964. *Gastroenterology* 1972;62:935.
70. Seghdi S, Fields JZ, Klamut M, Urban G, Durkin M, Winship D, Fretland D, Olyae M, Keshavarzian A. Increased production of luminal enhanced chemiluminescence by the inflamed colonic mucosa in patient with ulcerative colitis. *Gut* 1993;34:1191-1197.
71. Sharon P, Ligumsky M, Rachmilewitz D, Zor U. Role of prostaglandins in ulcerative colitis. Enhanced production during active disease and inhibition by sulfasalazine. *Gastroenterology* 1978;75:638-640.
72. Shohat T, Vadheim CM, Rotter JI. The genetics of inflammatory bowel disease. In: Gitnick G, ed. Inflammatory bowel diseases: a physician's guide. New York: Igaku-Shoin, 1989.

73. Slater G, Aufses HA; Granulomatous colitis and ulcerative colitis. In Maingot's Abdominal operations eds: Schwartz SI and Ellis H.9;ed: London, Appleton and Lange. V:2, P:1023-1032, 1990.
74. Stankova J, Dupuis G, Gagnon N, Thivierge M, Turcotte S, Rola-Pleszczynski M. Priming of human monocytes with leukotriene B₄ enhances their sensitivity in IL-2-driven tumor necrosis factor-alpha production. Transcriptional and post-transcriptional up-regulation of IL-2 receptors. *J Immunol* 1993;150:4041-4051.
75. Strober W. Animal models of inflammatory bowel disease-an overview. *Dig Dis Sci* 1985;30 Suppl:3-10.
76. Terzioğlu T, Sönmez YE, Eldegez U. The effect of prostaglandin E₁ (PGE₁) on colonic anastomotic healing: a comparison study. *Dis Colon Rectum* 1990;33:44-48.
77. Terzioğlu T, Yalti T, Tezelman S. The effect of prostaglandin E1 on experimental colitis in the rat. *Int. J. Colorectal Dis.* 1997;12 (2):63-6.
78. Wakefield AJ, Pittilo RM, Sim R, et al. Evidence of persistent measles virus infection in Crohn's disease. *J Med Virol* 1993;39:345.
79. Williams JG, Hughes LE, Hallet MB. Toxic oxygen metabolite production by circulating phagocytic cells in inflammatory bowel disease. *Gut* 1990; 31:187-193.
80. Wolf E, Fox C, Kagey-Sobotka A, Bayless TM, Lichtenstein LM. Inhibition of histamine release from human mucosal mast cells by drug used in the treatment of IBD. *Gastroenterology* 1985; 88:163 A.
81. Yamada T, Volkmer C, Grisham MB. Antioxidant properties of 5-ASA: Potential mechanism for its anti-inflammatory activity. *Can J Gastroent.*1990; 4:295-302.
82. Yamada T, Zimmerman BJ, Specian RD, Grisham MB. Role of neutrophils in acetic acid-induced colitis in rats. *Inflammation* 1991;15:399-411.
83. Zipser RD, Nast CC, Lee M, Kao HW, Duke R. In vivo production of leukotriene B₄ and Leukotriene C₄ in rabbit colitis. *Gastroenterology* 1987;92:33-39.