



T.C.
ADANA NUMUNE
EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

DENEYSEL İSKEMİK KOLİT MODELİNDE
VARDENAFİL'İN ETKİNLİĞİ

Dr. Mehmet AZİRET

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Oktay İRKÖRÜCÜ

ADANA-2013

TEŞEKKÜR

Genel cerrahi uzmanlık eğitimimde ve tezimi hazırlarken bana her türlü desteği fazlasıyla veren, fikirleri ve mesleki özellikleriyle bana örnek olan değerli hocam Doç. Dr. Oktay İRKÖRÜCÜ'ye, genel cerrahi uzmanlık eğitimim boyunca tecrübe ve bilgilerinden yararlandığım Doç. Dr.Oktay BANLI, Doç. Dr. Mehmet ÖZDOĐAN, Doç. Dr. Selim SÖZEN ve Op. Dr. Safa ÖNEL' e, tezimde yardımlarını esirgemeyen Op. Dr. Enver REYHAN ve Op. Dr. Ali SÜRMEİİOĞLU' na, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi (DEHAMER) Vet. Hek. Dilek ÖZBEYLİ'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca bana destek olan, dimdik durmamı sağlayan, bana güven veren annem ve babama, hayatta örnek aldığım ikiz ağabeylerime, yaşama sevinci, zekâsı ve hoşgörüsü ile bana örnek olan sevgili eşim Zeynep AZİRET' e, biricik ve güzel kızım, Elif Dilara' ma teşekkür ederim.

Dr. Mehmet AZİRET

Adana - 2013

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
KISALTMA LİSTESİ	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kolon Embriyolojisi ve Anatomisi	3
2.2. Kolonun Histolojisi	10
2.3. Kolonun Fizyolojisi.....	11
2.4. Kolonun Mikroflorası	15
2.5. Rat Kolon Anatomisi	16
2.6. İskemik Kolit.....	17
2.6.1. Tanım	17
2.6.2. Sınıflama	18
2.6.3. Epidemiyoloji ve Tarihçe.....	18
2.6.4. Etyopatogenez	19
2.6.5. Patoloji	22
2.6.6. Klinik Tablo ve Tanı	23
2.6.7. Prognoz	28
2.6.8. Ayırıcı Tanı	29
2.6.9. Tedavi.....	30
2.6.10. İskemik Kolit'in Formlarına Göre Klinik Seyir, Tedavi ve Prognozu	32
2.7. Deneysel İskemik Kolit Modelinde kullanılan İlaçlar	33
2.7.1. Fosfodiesteraz İnhibitörleri (FDE).....	33
2.7.2. Fosfodiesteraz-5 İnhibitörleri (FDE-5).....	35
2.7.2.1. Sildenafil	37
2.7.2.2. Vardenafil.....	37
2.7.2.3. Tadanafil	37
2.7.2.4. Karşılaştırmalı Klinik Çalışmalar	37
2.7.2.5. Pentoksifilin	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	41
3.1. Etik	41
3.2. Hayvanlar	41
3.3. Verilen İlaçlar	41
3.4. Gruplar	42
3.5. Cerrahi Yöntem.....	43

3.6. Makroskopik Kolon İncelemesi	46
3.7. Histopatolojik İnceleme	47
3.8. Doku Malondialdehit Ölçümü (MDA)	49
3.9. İstatiksel Analiz.....	49
4. BULGULAR.....	51
4.1. Ağırlıkların Değerlendirilmesi	51
4.2. Makroskopik Hasar	51
4.3. Histopatolojik Değerlendirme.....	53
4.4. Grupların Mikroskopik Görünümü	54
4.5. Doku Malondialdehit Ölçümü (MDA)	58
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇ	63
7. KAYNAKLAR	65



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Kolon Mikroflorası	16
Tablo 2. İskemik Kolit Klinik Spektrumu	18
Tablo 3. İskemik Kolit Etyopatogenezi.....	22
Tablo 4. İK'in Kolondaki Dağılımı.....	23
Tablo 5. Favier Endoskopik İK Sınıflaması	27
Tablo 6. İskemik Kolitte Kolonoskopik Bulgular	27
Tablo 7. İK'li Hastalarda Kötü Prognoz Faktörleri	29
Tablo 8. İK'te Ayırıcı Tanı.....	29
Tablo 9. İK'te Cerrahi Endikasyonlar	32
Tablo 10. Anestezik Ajanlar.....	41
Tablo 11. Deney Grupları	42
Tablo 12. Verilen İlaçlar ve Veriliş Yollar.....	42
Tablo 13. Makroskopik Hasar Skorlaması.....	47
Tablo 14. İskemik Hasarda Chiu Sınıflaması.....	49
Tablo 15. Grupların Ağırlıkları Arasındaki Karşılaştırma.....	51
Tablo 16. Ratlardaki Makroskopik Hasar Karşılaştırması	52
Tablo 17. Ratlarda Gomella İskemik Alan Karşılaştırması.....	52
Tablo 18. Wallace Skorlaması ve Karşılaştırması	53
Tablo 19. Chiu Skorlaması ve Grupların Karşılaştırması	53
Tablo 20. Ratlarda Wallace ve Chiu sınıflamasının Karşılaştırması	54
Tablo 21. Gruplardaki MDA Değerleri ve Grupların Karşılaştırması.....	57

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Barsakların Embriyolojisi	4
Şekil 2. Kolon Anatomisi	6
Şekil 3. Kolonun Arterial Dolaşımı	8
Şekil 4. Kolonun Venöz Dolaşımı	9
Şekil 5. Kolonun Lenfatik Dolaşımı	9
Şekil 6. Rektum ve Anal Kanal Anatomisi	10
Şekil 7. Kolon Duvarı Tabakaları.....	11
Şekil 8. Ratlarda Kolon Anatomisi.....	17
Şekil 9. İskemik Kolitte Parmak İzi “thumbprint” Bulgusu.....	26
Şekil 10. Favier Sınıflamasına Göre İK Sınıflaması	26
Şekil 11. İK Tedavi Algoritması	30
Şekil 12. Düz Kas Gevşemesi.....	35
Şekil 13. Griffen ve Hagihara'nın Tarif Ettiği İK Modeli.....	43
Şekil 14. Sıçan Ağırlık Ölçümü.....	43
Şekil 15. Anestezi Sonrası Cerrahi Alan	44
Şekil 16. Orta Hat Laparotomi	44
Şekil 17. Sol Kolonda Marjinal Arter ve Vasa Rektilerin Bağlanması	45
Şekil 18. a, b, c: İskemik Kolit Oluşturulduktan Sonra Batın Kapatılması.....	45
Şekil 19. Orogastrik Tüp ile Vardenafil Verilmesi	46
Şekil 20. İntramusküler Pentoksifilin Verilmesi	46
Şekil 21. a, b, c: İK'te İskemik Segmentin Ölçülmesi	47
Şekil 22. Kontrol grubu. Yaygın Massive Epitelial Ayrışma Alanları ve Transmural Nekroz Varlığı.....	53
Şekil 23. Kontrol Grubu. Massive Epitelial Ayrışma Alanları	54
Şekil 24. Massive Epitelial Ayrışma	54
Şekil 25. Vardenafil grubu. Subepitelial "Gruenhagen's space" ve Kapiller Kojesyon.....	55
Şekil 26. Pentoksifilin Grubu. Mukozal İskemik Nekroz Alanı.....	55
Şekil 27. Ratlardaki MDA Değerleri.....	58

KISALTMA LİSTESİ

İK	: İskemik kolit
FDE-5	: Fosfodiesteraz-5 inhibitörü
PTX	: Pentoksifilin
AR	: Ampulla recti
SMA	: Superior mesenteric arter
İMA	: Inferior mesenteric arter
Aİİ:	: Arteria iliaca interna
NaCl	: Sodyum klorür
MOY	: Multi organ yetmezliği
SIK	: Spontan İskemik kolit
POİK	: Post-operatif iskemik kolit
GİS	: Gastrointestinal sistem
İBH	: İnflamatuar barsak hastalığı
ED	: Erektile disfonksiyon
cAMP	: Siklik adenzin monofosfat
cGMP	: Siklik guanozin monofosfat
Cmax	: Maksimum plazma konsantrasyonu
Tmax	: Cmax'a ulaşma süresi
T1/2	: Yarı ömrü
IR	: İskemi reperfüzyon
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentaz
PAH	: Pulmoner arter hipertansiyon
Ca	: Kalsiyum
ATP	: Adenzin tri-fosfat
ADP	: Adenzin di-fosfat
FDA	: Food and Drug Administration
DEHAMER	: Deneysel ve Hayvan Araştırma Merkezi
MVD	: Macroscopically visible damage
MDA	: Malondialdehit
HPLC	: High-performance liquid chromatography

ÖZET

Giriş: İskemik Kolit(İK) elektif aort ameliyatlarından sonra %1–2 oranında görülürken, acil ameliyatlarda görülme sıklığı %60'a kadar çıkmaktadır. İK'in diğer sebepleri arasında diyabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, çeşitli romatizmal hastalıklar, böbrek nakli gibi hastalıklar da mevcut olup mortalite %57–70 oranında görülebilmektedir.

Amaç: Fosfodiesteraz–5 inhibitörlerinin İK' te etkin olabileceğini düşündüren çalışmalar mevcuttur. Vardenafil bir fosfodiesteraz–5 inhibitörüdür. Bu çalışmada sıçanlarda deneysel iskemik kolit modelinde Vardenafil ve Pentoksifilin(PTX) etkilerinin incelenmesi amaçlandı.

Materyel ve Metod: Çalışmada ağırlıkları 200–250 gram arasında değişen 40 adet Wistar Albino cinsi dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar randomize olarak eşit sayıda 5 gruba ayrıldı (Sham, kontrol, vardenafilin 5 mg, vardenafilin 10 mg ve PTX grubu). Grup-1'e (Sham grubu) sadece laparotomi yapıp kapatıldı (n=8) , Grup 2'ye (Kontrol grubu) laparotomi ve İK modeli sonrası 10 mg/kg %0,9 NaCl verildi (n=8) , grup-3'e (Vardenafil 5 mg grubu) Laparotomi ve İK modeli sonrası 5 mg/kg/gün Vardenafil (3 gün) (n=8), grup-4'e (Vardenafil 10 mg grubu) laparotomi ve İK modeli sonrası 10 mg/kg/gün Vardenafil (3 gün)(n=8) orogastrik kanül ile, grup-5'e (Pentoksifilin grubu) laparotomi ve İK modeli sonrası 50 mg/kg/gün PTX (3 gün) (n=8) intramüsküler verildi. Üç gün sonra sıçanlar servikal dislokasyon ile sakrifiye edilip karın U şeklinde bir insizyonla açıldı. Kolonik yapılar alınarak makroskopik ve mikroskopik değerlendirme ve gerekli skorlamalar yapıldı.

Bulgular: Çalışmamızda İK modelinin daha iyi görüldüğü kontrol grubunda barsak dilatasyonu, asidik sıvı varlığı ve serozal değişiklikler, diğer gruptaki ratlara göre daha fazla görüldü (p<0,05). Ancak şiddetli İK'i işaret eden perforasyon ve yapışıklık bulgusu hiçbir grupta fazla görülmedi. Bununla birlikte Wallace ve arkadaşlarının tanımladığı, makroskopik hasar skorlaması (MVD); Vardenafil ve PTX grubunda, kontrol grubuna göre önemli ölçüde az bulundu (p<0,05). Çalışmamızda makroskopik

ölçümlerde Gomella tarafından tanımlanan iskemik alan ölçümü kullanıldı. Ortalama iskemik alan kontrol grubunda 63,3 mm², Vardenafil 5 mg ve 10 mg grubunda 3,4 ve 9,6 mm², PTX grubunda 3,4 mm² bulundu. Yapılan ikili karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0,0001). Chiu skoru iskemik hasarı gösteren önemli belirteç olup; çalışmamızda Chiu skoru Vardenafil ve PTX gruplarında en fazla grade 3 olduğu, kontrol grubunda ise grade 3-4-5 olduğu görüldü (p<0,001). Malondialdehit(MDA) oksidatif hasarın düzeyini göstermede kullanılmaktadır. Çalışmamızda MDA kontrol grubunda 63,7 nmol/gr iken Vardenafil 5 mg ve 10 mg grubunda 25,3 ve 25,6 nmol/gr, PTX grubunda 22,8 nmol/gr olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,0001).

Sonuç: Çalışmamızdaki bulgular ratlarda İK modelinde, Vardenafil ve Pentoksifilin kullanımının kontrol grubuna göre etkin olduğunu göstermektedir. Vardenafil gruplarında farklı dozlara rağmen benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu sonuç Vardenafil'in farklı dozlarıyla ilişkisiz olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca ilaçların etkisi, muhtemelen vasküler düz kas ve trombosit fonksiyonlarıyla ilişkili hemodinamiyi olumlu yönde etkilemesiyle meydana gelmektedir. Bundan dolayı yapılacak akut mezenter iskemi ve vasospastik hastalıklardaki modellerde Vardenafil ve PTX faydalı olabilir.

Anahtar Kelimeler: İskemik kolit, İskemik kolon, FDE-5 inhibitörleri, Vardenafil, Pentoksifilin.

ABSTRACT

Background: While ischemic colitis (IC) can be seen after elective aortic surgery at 1-2% rate, that rate may rise up to 60% in case of emergency. Diabetes, chronic renal failure, various rheumatoid diseases and renal transplant can be among other causes of IC with a mortality rate of 57-70%.

Objective: Some studies suggest that 5-phosphodiesterase inhibitors are effective in IC. Vardenafil is an inhibitor of 5-phosphodiesterase. The aim of this study was to investigate the effects of Vardenafil and Pentoxifylline (PTX) in an experimental IC model in rats.

Material and Methods: Forty Wistar albino female rats, weighed between 200 and 250 grams were used in this study. They were randomly divided into 5 groups (sham, control, vardenafil 5 mg, 10 mg and PTX). Only laparotomy to Group1 (Sham, n=8), laparotomy and IC model was performed to Group 2 (control, n=8) and 10 mg/kg saline was administered, Group 3 (Vardenafil 5 mg group) underwent laparotomy and IC model and received 5 mg/kg/day orogastric Vardenafil for 3 days, Group 4 (Vardenafil 10 mg group, n=8) underwent laparotomy and IC model and received orogastric 10 mg/kg/day Vardenafil for 3 days, Group 5 (PTX group, n=8) underwent laparotomy and IC model and received 50 mg/kg/day PTX for 3 days intramuscularly. Three days later the rats were sacrificed by cervical dislocation and the colonic structures were removed via an U shaped abdominal incision.

Results: Bowel dilation, ascites and serosal changes were more prominent in control IC group compared to others ($p < 0.05$). However, signs that point to severe IC, such as perforation and adhesion were not observed in any group. Macroscopic damage score, which was described by Wallace et al., was significantly lower in the Vardenafil and PTX groups compared to control group ($p < 0.05$). Ischemic area measurement, which was described by Gomella, was used in our study and that was found to be our study and that was found to be 63,3 mm² in control group and 3,4 mm² in Vardenafil 5 mg group and 9.6 mm² in Vardenafil 10 mg group, and 3.4 mm² in PTX group.

Bivariate comparison found to be significant ($p:0.0001$). Chiu score is an important measure of ischemic damage and that was found to be maximum 3 in Vardenafil and PTX groups, whereas 3-4-5 in control group ($p<0.001$). Mean Malondialdehit (MDA) is used to assess the severity of oxidative damage and that was found to be 63.7 nmol/gr in control group, 25,3, 25,6 and 22.8 nmol/gr in Vardenafil 5 mg, 10 mg and PTX groups respectively ($p:0.0001$).

Conclusion: In our study, vardenafil and PTX were found to be effective compared to control groups. Vardenafil was equally effective in 2 different doses and this suggests that its effect might not be dose related. The mechanism of action might probably be related to their positive effects on hemodynamics by changing smooth muscle and platelet function. Therefore vardenafil and PTX may be beneficial in acute mesenteric ischemia models and in vasospastic diseases.

Keywords: Ischemic colitis, Ischemic colon, FDE-5 inhibitors, Vardenafil, Pentoxyphylline.

1. GİRİŞ

Barsakların metabolik gereksinimi, oksijen ve enerji sunumunun üzerine çıktığında veya mezenterik dolaşım yetersizliği durumunda gelişen tabloya mezenterik iskemi adı verilmektedir. İskemik kolit (kolonik iskemi) ise, mezenterik iskeminin kolonun dolaşımındaki yetersizlikle kendini göstermiş olduğu formudur.¹

Boley ve arkadaşları iskemik koliti ilk olarak tarif etmiştir. İK nadir görülen bir durumdur ve çoğunlukla yaşlılarda görülmektedir. Günümüzde yaşlı nüfusun artmasıyla birlikte insidansı artmaya başlamıştır. Genel popülasyonda yıllık insidansı 4,5–44/100,000 kişidir. Hastaneye başvuruların 1/ 2.000’ni oluşturmaktadır. Ciddi vakalarda mortalite % 50’yi geçebilmektedir.²⁻⁴

İK yaşlı popülasyonda kolonun en sık görülen hastalıklarından biridir. Farklı nedenlere bağlı kolonik iskemi ve nekroz sonucunda ortaya çıkan çeşitli klinik tablolardan oluşmaktadır. Sıklıkla aort ve kardiyak cerrahi sonrası, arteriografi, şok durumlarında görülebilir. Bunların dışında diabetes mellitus, sistemik vaskülitler, akut pankreatit ve amiloidozda görülebilir.⁴

İK’in çeşitli tipleri vardır. Nekroz olmadan yalnızca iskemi ile seyrettiğinde reversibl kolopati; iskemi ve nekroz mukoza ve submukozayla sınırlı kaldığında transient kolit; iskemi transmural olup nekroza ilerlediğinde fulminan kolit olarak isimlendirilir. Transient kolit %45 görülmektedir. Ayrıca zamanla kronik kolit, gangren ve striktür de gelişebilmektedir. Bu tipler arasında klinik tablonun başlangıç şekli genellikle ayırdır ve hastalığın seyri konusunda bir ipucu vermez. Tek ayrıcalık, incebarsak veya çıkan kolonu tutan iskemidir. Bu son tablo, genellikle süperiyor mezenter arter (SMA) embolisi veya tıkaçıcı olmayan mezenterik iskemi sonucu gelişir, şok mevcut olabilir ve mortalite % 50’nin üzerindedir.⁴⁻⁵

Klinik olarak 2 tip İK vardır. Ciddi İK’te tam kat kolon tutulumu ve multiorgan yetmezliği mevcuttur. Hafif İK’te sınırlı kolonik iskemi vardır, multi organ yetmezliği yoktur. İK, iki şekilde oluşmaktadır. Spontan İK, artan yaş ile birlikte kendiliğinden oluşmaktadır. Postoperatif İK, aort ve kardiyak cerrahi sonrası görülmektedir.⁶⁻⁸

İskemik kolit tedavisinde belirlenmiş bir konsensus yoktur. Tedavi, kolonik iskemi derinliğine, klinik vital bulgulara ve görüntüleme yöntemlerine göre

şekillenmektedir. Tam kat kolon iskemisi, nekrozun varlığı ve multiorgan yetmezliği durumlarında cerrahi tedavi uygulanmaktadır.

Stamatakos ve arkadaşları, hastaların 1/3'ünde kronik segmental kolit ve striktür geliştiğini belirtmiştir. İK' te cerrahi tedavi % 20 vakada uygulanmaktadır. Akut fazda, peritoneal irritasyon bulguları, masif kanama ve fulminant İK'te eksploratif laparotomi önerilmektedir. Sağ kolon İK akut fazında; sağ hemikolektomi ve primer anastomoz yapılabilir, oysa sol İK'te proksimal stoma ve müköz fistül önerilmektedir. Kronik İK olgularında, anastomoz yapılmadan uzatılmış kolektomi ve stoma açılması en sık kullanılan cerrahi yöntemdir. Profilaktik kolesistektomi yapılması da tavsiye edilmektedir. Organ disfonksiyonu olmadan yüzeysel iskemisi durumlarında konservatif tedavi uygulanmaktadır. İntravenöz sıvı verilmesi, hemodinamik stabilizasyon, barsak dinlendirilmesi, ampirik antibiyotikler verilebilir.⁹⁻¹¹

İK' te nekroz ve organ yetmezliği gelişirse, mortalite %60'ın üzerine çıkmaktadır. Yapılan cerrahi tedavi ile morbidite artmaktadır. Bu nedenle İK tedavisi sürekli gelişmeler göstermektedir. Hayvan deneylerindeki başarılar son zamanlarda artmıştır.¹²

Vardenafil, fosfodiesteraz-5(FDE-5) inhibitörüdür, damar düz kaslarında dilatasyon ve trombosit agregasyon inhibisyonu yapmaktadır. Sıklıkla erektil disfonksiyon, pulmoner hipertansiyon, anti-iskemik tedavide kullanılmaktadır.¹³⁻¹⁶

Pentoksifilin, bozulmuş eritrosit deformabilitesini artırır, eritrosit agregasyonunu azaltır, trombosit agregasyonunu azaltır, fibrinojen düzeylerini düşürür, lökositlerin endotele adhezyonunu azaltır, lökosit aktivasyonu ve bunun neden olduğu endotel hasarını azaltır ve kan viskozitesini düşürür. Dolayısıyla pentoksifilin, kanın akışkanlığını artırarak ve antitrombotik etkiler göstererek mikrodolaşım perfüzyonunu arttırmaktadır.¹⁷⁻²⁰

Bizim bu çalışmadaki amacımız; fosfodiesteraz-5 inhibitörlerinin ve pentoksifilin eritrosit ve trombositler üzerindeki etkilerinden yararlanmayı planladık. Böylece, deneysel iskemik kolit oluşturulmuş ratlarda Vardenafil'inin potansiyel faydalarını inceledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kolon Embriyolojisi ve Anatomisi

Kolon Embriyolojisi

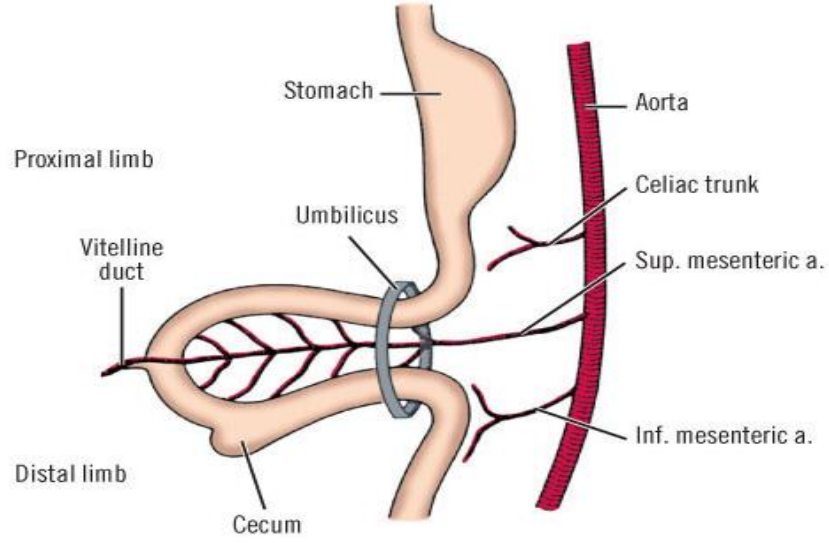
Primitif barsak gestasyonel 4. haftada; embriyonun sefalik ve kaudal kısımlarında, sırasıyla önbarsak (foregut) ve sonbarsak (hindgut) adı verilen kör sonlanan bir tüp oluşturur. Bu tüpün orta kısmı, ortabarsak (midgut) ise vitellin kanal veya yol kesesiyle ilişkisini geçici olarak sürdürmeye devam eder.

Sindirim sisteminin (SS) epitel ve türevlerinin parankiması endodermal, müsküler ve peritoneal elemanları da mezodermal kaynaklıdır. Bu sistem, bukkofaringeal membrandan kloakal membrana kadar uzanmaktadır.

Önbarsaktan; özefagus, trakea ve akciğer tomucukları, mide ve koledok kanalının açıldığı noktaya kadar olan duodenum parçası gelişir. Buna ek olarak, duodenumun üst kısmındaki endodermal epitel çıkıntılarında, karaciğer, pankreas ve safra sistemi gelişmektedir.

Ortabarsak; primitif barsak halkasını oluşturur ve koledoğun duodenuma açıldığı noktanın altında kalan duodenal parçadan, transvers kolonun 2/3 proksimal ve 1/3 distal parçalarının birleşim yerine kadar devam eder. Barsaklar 10. haftada, karın boşluğuna geri dönmeye başlarlar. Bu olaylar sırasında ortabarsak saatin aksi yönünde 270 derecelik bir dönüş de yapar. Vitellin kanal artıkları, ortabarsağın karın içine geri dönmemesi, malrotasyon, barsağın çeşitli kısımlarında stenoz ve duplikasyonlar sık görülen anomalilerdir (Şekil 1).

Sonbarsaktan; transvers kolonun 1/3 distalinden anal kanalın üst kısmına kadar olan barsaklar gelişir. Anal kanalın distal parçası ektodermal anal çukurdan gelişir.²¹



Şekil 1. Barsakların embriyolojisi ²¹

Kolonun anatomisi

Kolon, ileumun distal ucundan (ileoçekal valv) anüse kadar uzanan sindirim kanalı bölümüdür. Kolonun uzunluğu 130–150 cm, genişliği 2,5–8 cm'dir. Abdominopelvik boşlukta ters U şeklinde konumlanmıştır (Şekil 2).

Kolonun temel işlevi; emilemeyen besin maddelerini ve feçesi belli bir süre bekletmek, iletmek, sodyum ve suyun emilimini sağlamaktır. Prensipten olarak kolonun ilk bölümleri emilim (kolon ascendens), son bölümleri de ileti ve depolama görevlerini (kolon descendens ve sigmoid kolon) üstlenmişlerdir.

Kolon lümeninde çok sayıda Gram (-) anaerob bakteriler bulunur. Bu bakteriler insan vücudunda üretilmeyen vit. K, vit. B1, B2, B12' yi oluşturmaktadır.

İncebarsakta bulunan villus intestinalis' ler kolonda yoktur. Noduli lymphoidea solitariai, en yoğun çekum, appendiks vermiformis ve rektumda bulunur. Plica seminularis, kolonun iç yüzeyindeki mukoza plikalarıdır.

Kolon; çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon, rektum olmak üzere kısımlara ayrılır. Büyük omentum transvers kolonun üst kenarına tutunur. Çıkan kolon, inen kolon, hepatic ve splenic fleksura arka yüzleri genellikle retroperitonealdir. Çekum, transvers kolon, sigmoid kolon ise intraperitonealdir.

Tenya coli, kolonun longitudinal kas lislerinin yoğunlaşmasıyla oluşan üç tane şerittir. Appendiks vermiformis'in tabanından başlarlar, rektosigmoid birleşmeye yakın biterler. Rektum ve appendiks vermiformis'te yoktur.

- Tenya libera: Çekum, kolon ascendens, kolon descendens ve sigmoid

kolonun ön yüzünde, transvers kolonun alt yüzündedir. Bu tenyaya hiç bir yapı tutunmaz.

- Tenya mesocolica: Çekum, kolon ascendens, kolon descendens ve sigmoid kolonun arka-iç yüzünde, transvers kolonun arka yüzündedir. Mezokolon transversum tutunmaktadır.
- Tenya omentalis: Çekum, kolon ascendens, kolon descendens ve sigmoid kolonun arka-dış yüzünde, transvers kolonun ön-üst yüzündedir. Omentum majus'un arka iki yaprağı tutunmaktadır.

Tenya' ların uzunluğu, kolonun uzunluğundan daha kısa olduğundan, kolonu büzerek haustra coli denilen keseleri oluşturmaktadır. Appendiks epiploika ise tenyalara tutunan periton kaplı yağlı çıkıntılardır; tenya libera boyunca sıklıkla bulunmakta, en yoğun transvers ve sigmoid kolonda yer almaktadır. Rektumda bulunmazlar.

Çekum; kolonun ilk ve en geniş bölümüdür, sağ iliak fossada yer alır. Yaklaşık 6 cm uzunluğunda ve 7,5 cm genişliğindedir. Ostium ileale ile terminal ileuma bağlanan çekum, yukarıda ascendens kolon ile devam etmektedir. Ostium ileale'de valve ileoçekalis tek yönlü (ileum'dan çekum'a) geçişe izin vermektedir. Ostium ileale'nin 2 cm aşağısında, çekumun posteromedial yüzünden appendiks vermiformis çıkar. Uzunluğu 5–15 cm arasında olup bir lenfoid doku oluşumudur.

Çıkan kolon; çekum'un devamı şeklinde, sağ paravertebral olukta, karaciğere kadar uzanan (15 cm uzunluğunda) kolon bölümüdür. Çıkan kolon, hepatik fleksura ile enine kolona bağlanır. Retroperitoneal konumdadır. Arkada iliak kaslar, quadratus lumborum kası ve sağ böbrek ile komşudur.

Transvers kolon: hepatik fleksuradan başlayarak splenik fleksuraya doğru transvers şekilde uzanır. Yaklaşık 50 cm'dir. Hepatik fleksura duodenum 2. parçası ve pankreas başı ile komşudur. Gastrokolik ligaman ile mideye bağlıdır. Büyük omentuma tamamen yapışıktır. Dalağın hemen inferiorunda splenik fleksurayı oluşturur.

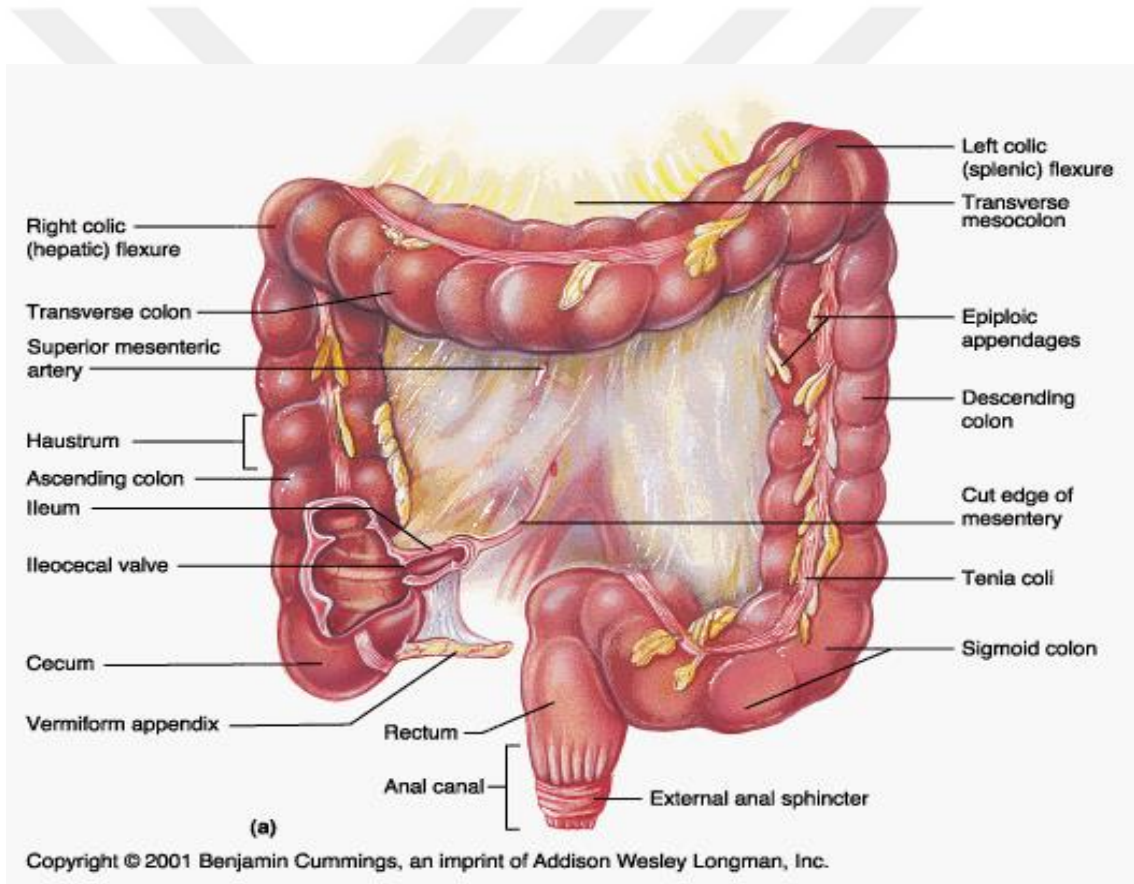
İnen kolon; sol paravertebral olukta yer almakta, sol splenik fleksura'dan pelvis girimine kadar uzanmaktadır. Yaklaşık 50 cm uzunluğunda olup retroperitoneal konumdadır. Sol böbrek dış kenarı, psoas majör kası, quadratus lumborum kası ile komşudur.

Sigmoid kolon; inen kolonun devamı şeklinde, S harfine benzeyen pelvik kolon, pelvis minörde rektum ile uzanır. Promontoryumun hemen önünde rektosigmoid bileşke

bulunur. Yaklaşık 25–40 cm uzunluğundadır. Sigmoid kolon intraperitoneal konumda olup sigmoid mezokolon ile pelvis duvarına asılmıştır.

Rektum; kolonun son 12–16 cm'lik bölümüdür. Pelvis diyaframını delerek canalis analis ile uzanır. Rektum'un alt bölümü oldukça geniş olup ampulla rekti (AR) olarak adlandırılır. AR, 500–700 cc hacime sahiptir. Rektum'un üst 2/3 'lük bölümü periton ile sarılıdır. Diğer kolon bölümlerinin aksine rektumda haustra, tenya ve appendiks epiploika bulunmaz.

Canalis analis; 2,5–4 cm uzunlukta bir kanal olup anüs ile sonlanır. Defekasyon sırasında anüs ile birlikte açılmaktadır. İç (istem dışı) ve dış (istemli) sfinterler yardımıyla defekasyon sağlanmaktadır (Şekil 2).²²



Şekil 2. Kolon anatomisi

Kolonun arteryel dolaşımı

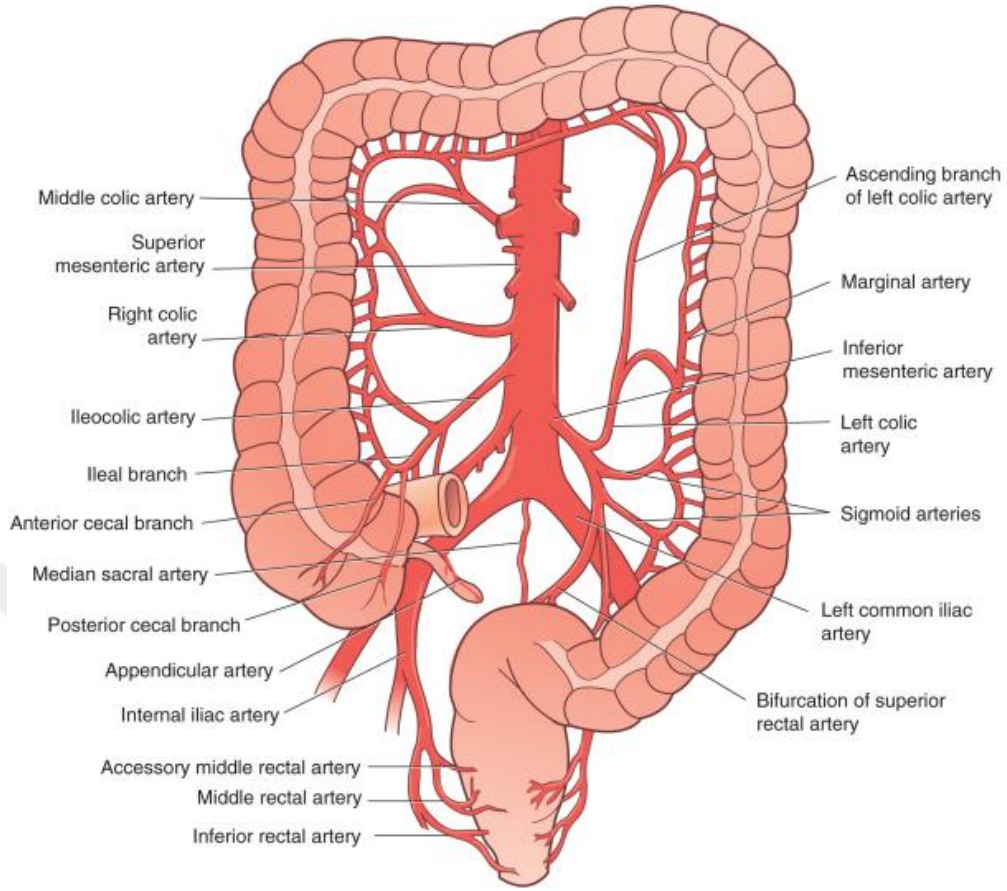
Ortabarsak'tan gelişen kolon bölümleri (çekum, appendiks vermisiformis, çıkan ve transvers kolon' un sağda kalan 2/3'lük bölümü) arteria mesenterica superior (SMA)'

un dalları tarafınca beslenir. Sonbarsak'tan gelişen kolon bölümleri (transvers kolonun solda kalan 1/3'lük kısmı, inen kolon, sigmoid kolon, rektumun proksimal bölümü) arteria mesenterica inferior (İMA) 'un dalları ile arteria iliaca interna (Aİİ)'nin dalı olan a. rektalis media tarafından beslenir.

Rektum'un distal 1/3'lük kısmı, Aİİ'nin pudental arter dalının a. rektalis inferior'la beslenir. İMA süperior rektal arter olarak devam eder ve internal iliak arterin medial rektal arter dalı ve internal pudental arterin inferior rektal arter dalı ile birleşerek anastomoz yapar ve rektumu beslerler. Splenik fleksura hizasında SMA ve İMA arasında kollateraller bulunur. İleokolik, sağ kolik, orta kolik, sol kolik arterler aralarında anastomoz oluşturarak Drummond' un marjinal arterini meydana getirirler. Kolonun mezenterik sınırı boyunca yer alarak kolona vasa rektaları verirler. Böylece mezenterik kenar boyunca devamlı kan akımı elde edilmiş olur. İMA' nın sol kolik dalı ile SMA'nın orta kolik dalı arasındaki sabit olmayan anastomozlar ise Riolan arkı olarak adlandırılır. Mezenter damarlarının birbirleri arasında zengin kollateral dolaşım vardır. Bu yan dal ağının zengin olması nedeniyle en azından iki ya da üç ana damarın tıkanması ya da kritik darlığa sahip olması durumunda klinik bulgular ortaya çıkar.²³

SMA ve çölyak arter arasındaki kollateralleşme: İnférieur pankreatikoduodenal arter SMA'in ilk dalıdır. Ön ve arka olarak ikiye ayrılır. Bu dallar çölyak arterle, süperior pankreatikoduodenal arter aracılığı ile ilişkilidir. Bu iki arter arasındaki temel yan dal grubu, gastroduodenal veya pankreatikoduodenal arterler yolu ile sağlanır. Bu seviyede iki önemli yan dal vardır. Birincisi SMA'in omental dalları ile çölyak arter dalları arasında gelişebilen Barkow arkı, diğeri de SMA ve çölyak arter arasındaki embriyonik bir kalıntı olan ve sık gözükmeyen Bühler arkıdır.

SMA ve İMA arasındaki kollateralleşme: SMA ve İMA arasında üç önemli ilişki vardır (Şekil 3). En önemlisi Drummond'un marjinal arteridir. Normalde kolonun mezenter yüzeyine yakın ve küçük olan bu arter SMA ve İMA tıkanığında genişler. İkinci önemli ilişki Riolan arkıdır (Şekil 3). Bu yapı mezenter içinde ve daha merkezde yer alır, sol ve orta kolik arterleri birleştirir. Kıvrıntılı gidişi nedeniyle ' meandering mezenterik arter'de denir. Arteriografilerde görüldüğünde hemen daima viseral arteryel tıkanmayı gösterir.²³

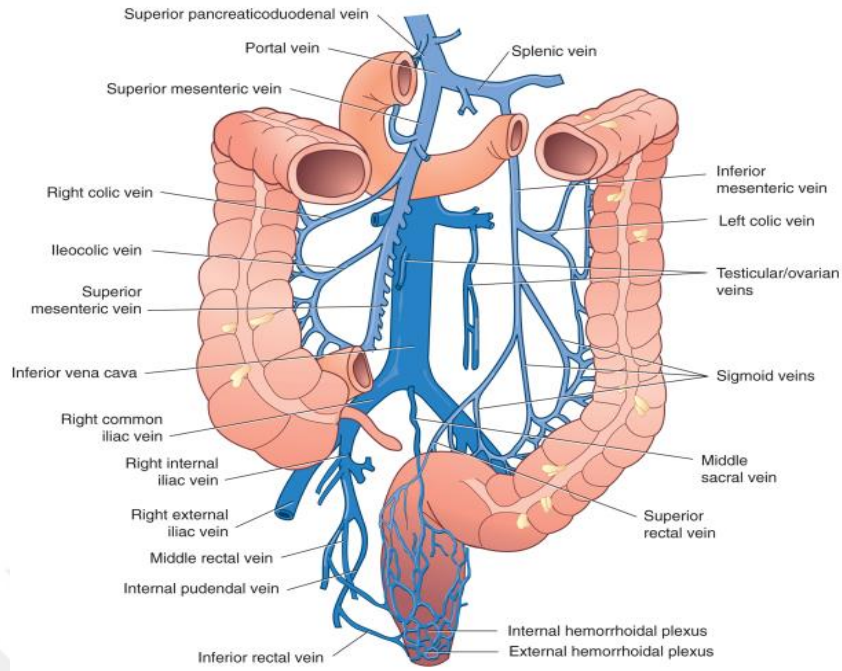


Şekil 3. Kolonun arterial dolaşımı⁵²

Kolonun venöz dolaşımı

Vena rectalis superior, anal kanalın submukozasında bulunan plexus venosus rectalis internus'tan başlayan venlerin birleşmesiyle oluşur. V.mesenterica inferior olarak devam ederek v.splenica'ya açılır. Böylece portal vene katılır.

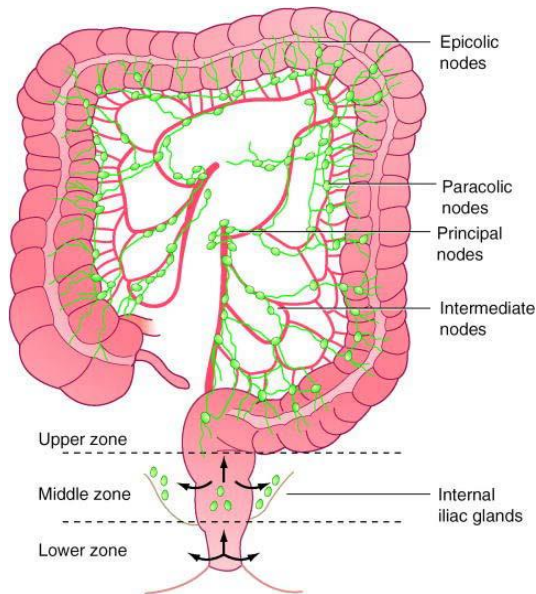
V.rectalis media, rektum'un kas duvarının venöz kanını drene eder ve v.iliaca interna'ya açılır. v.rectalis inferior ise plexus venosus rektalis eksternus'u ve alt anal kanalı drene eder. V. pudenda interna'ya açılır. V. rectalis media ve v. rectalis inferior'la taşınan kan, sonuçta v.cava inferior'a gelir. V. rectalis superior'la taşınan kan ise v. porta hepatis'e gelir. Bu nedenle venler arasında porto-cava anastomoz vardır. Anastomoz yeri, columna analis bölgesidir (Şekil 4).²³



Şekil 4. Kolonun venöz dolaşımı⁵²

Kolonun lenfatik dolaşımı

Rektum'un üst yarısının lenf damarları, önce pararektal lenf düğümlerine, buradan da a.rectalis superior'u takip ederek nodi mesenterici inferior'a ve buradan da preaortik lenf düğümlerine gider. Rektum'un alt yarısının ve canalis analis'in linea pectinata'nın yukarısında kalan bölümünün lenf damarları ise, a.rectalis media'yı takip ederek nodi iliaci interni'ye gelir. Canalis analis'in linea pectinata'nın altında kalan bölümünün lenf damarları, nodi inguinales superficiales'e drene olur (Şekil 5).²⁴



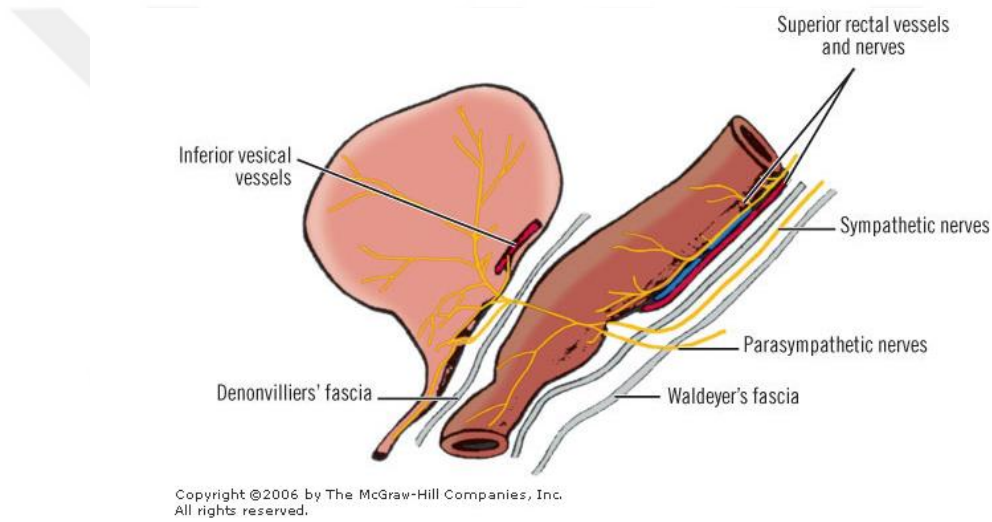
Şekil 5. Kolonun lenfatik dolaşımı⁵²

Kolonun sinirleri

Ortabarsak'tan gelişen kolon bölümlerinin (çekum, appendiks vermiformis, çıkan ve transvers kolon'un sağda kalan 2/3'lük bölümü) sempatikleri T₁₀-L₁'den parasempatikleri n.vagus'tan gelir.

Sonbarsak'tan gelişen kolon bölümlerinin (transvers kolonun solda kalan 1/3'lük kısmı, inen kolon, sigmoid kolon, rektum ve canalis analis'in üst bölümü) sempatikleri L₁₋₂'den, parasempatikleri de nn. splankik'den gelir.

Linea pectinata'nın altında kalan anal kanal bölümü n.pudendus'un dalı olan n.rectalis inferior tarafından innerve edilir (Şekil 6).²⁵



Şekil 6. Rektum ve anal kanal anatomisi

2.2. Kolonun Histolojisi

Sindirim kanalında görülen 4 tabaka kolonda da vardır:

1.Tunika mukoza: Mukoza yüzey epitelyumu, kripta, lamina propria ve lamina muskularis mukozadan oluşur. Barsağın bu bölümünde villus yoktur. Yüzey epiteli basit kolumnar veya küboidal epitelden oluşur. İntestinal bezler uzundur çok sayıda goblet ve emici (absorbatif) hücre, az sayıda enteroendokrin hücre ile karakterizedir. Epitelyal hücreler arasında T lenfositler mevcuttur.²⁶

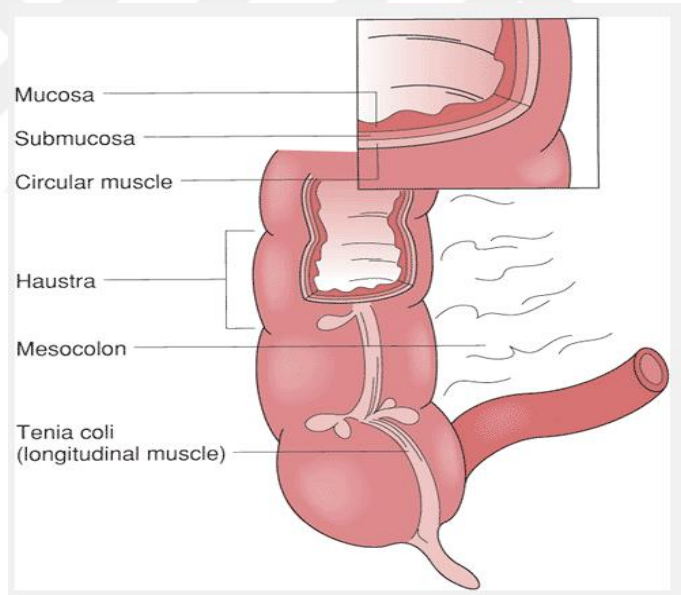
Lamina propria; fibroblastlar, damarlar, sinirler, düz kas ve inflamatuvar hücrelerin gevşek bir kolleksiyonunu içerir. Lenfatikler lamina proprianın alt 1/3'lük bölümünde sınırlıdır. Normalde mevcut olan inflamatuvar hücreler, lenfositler, plazma hücreleri,

mast hücreleri, eozinofil ve histiyositlerdir. Muskularis mukoza ince bir kas tabakasıdır. Mukozayı daha derin submukozadan ayırmaktadır.

2.Tunika submukoza: Lamina proprianın hücresel içeriği submukozal stromada da yer alır. İki nöral pleksus submukozal bölgede yer alır. Bunlar; Meissner submukozal pleksus ve derin submukozal pleksustur. Submukoza arteriolleri, venülleri ve lenfatikleri içerir.

3.Tunika muskularis: İçte sirküler, dışta longitudinal kaslardan meydana gelmiştir. Auerbach pleksusu iki kas tabakası arasında yer alır. Dış longitudinal tabaka lifleri tenya coli denilen üç kalın longitudinal bant halinde toplanmıştır.

4.Tunika seroza: Peritondur. Çekum, appendiks, transvers kolon ve sigmoid kolonu tam olarak sarar (intraperitoneal). Asenden kolon, desenden kolon ve rektumun bir bölümü ile anal kanal peritonun arkasında kalır (retroperitoneal).²⁶ Kolonun duvar yapısı Şekil 7’de gösterilmiştir.



Şekil 7. Kolon duvarı tabakaları⁵²

2.3. Kolon fizyolojisi

Kolon ve rektum, son zamanlara kadar sadece dinamik bir rezervuar olarak düşünülmüştür. Sağ kolon absorpsiyonda görev alırken sol kolonun gaitayı depolaması ve rektuma doğru transferi şeklinde basitçe tanımlananlar dışında kolonun birçok fizyolojik fonksiyonunun olduğu gerçeği yeni bir kavramdır. Bu fonksiyonlar depo, absorpsiyon, ilerletme ve defekasyondur. Ayrıca kolon defekasyon için uygun bir sosyal

durumun sağlanmasına yardımcı olur. Tüm bu fonksiyonlar nöral, humoral ve musküler yapıların lokal ve sentral seviyelerdeki yakın koordinasyonu ile sağlanmaktadır.

İleoçekal bileşkenin (valv) fonksiyonları

İleoçekal bileşke (junction), terminal ileumun özellikli bir segmenti olup, kimusun barsaktan kolona geçişini regüle etmektedir. İnsanlarda loop jejunostomiler aracılıklı yapılan manometrik çalışmalarda ortalama 4.8 ± 1.2 cm boyunda ve 9.7 ± 3.2 mmHg basınca sahip bir segment saptanmıştır. İleoçekal bileşke, ileal kontraksiyonların süperpoze olduğu bazal tonusu ile gerçek bir sfinkter yapısına benzer. Kolon ve çekumda özellikle ani gelişen distansiyon ve yağ asidlerinin çekuma teması ile ileoçekal bileşke basıncı artmaktadır. Çekoileal uyarıcı refleks olarak da tanımlanan bu artmış tonus, ani kolon obstrüksiyonlarında “kompetan” olma tarzında bilinen fenomeni açıklamaktadır. İleal distansiyon ise, ileoçekal valvde inhibisyona yol açar ve kolona doğru ilerleme sağlanır. Kolonda belirlenen birçok fizyolojik olay vardır.

Su ve Elektrolit Dengesi

Kolonun majör emici fonksiyonu bağırsakta su ve elektrolit dengesini düzenlemektir. Kolon su ve elektrolitlerin % 90'ından fazlasını emerek enterik içeriğin hacmini azaltır. Günde yaklaşık 6,5 litre sıvı ince bağırsaklar tarafından 1,4 litre sıvı, 200 mEq sodyum ve klor kolon tarafından emilir. Yüz ml kadar sıvı feçes ile dışarı atılır. Kolon günlük absorpsiyon kapasitesini 5–6 litreye çıkarabilir. Eğer ince bağırsakların günlük absorpsiyon kapasitesi 2 litreden az olursa kolonun sıvı emme gücü aşıldığından fekal su miktarı artar ve klinik olarak diare ortaya çıkar.

Kolon yüksek konsantrasyon gradiyentine karşı sodyum absorbe edebilme yeteneğine sahiptir. Özellikle distal kolonda böbreğin distal tübüllerindeki benzer temel hücresel mekanizmalarla sodyum ve su transportu gerçekleşir. Kolon günlük 400 mEq sodyum emebilme kapasitesine sahiptir. Dehidratasyon sırasında aldersteron stimülasyonuna kolonik cevap önemli kompensatuar mekanizmadır. İleostomili hasta bu absorpsiyon kapasitesini kaybeder, bu yüzden artmış sodyum kaybını tolere edemez. Aldersteron ve glikokortikoidler apikal membran permeabilitesinin sodyuma karşı geçirgenliğini arttırarak absorpsiyonunu arttırır. Bu nedenle ülseratif kolitli hastalara tuzsuz diyet önerilmektedir. Kolondaki potasyum geçişi sodyumun aktif transportu

sonucu oluşan elektrokimyasal gradiente göre pasif olarak gerçekleşir. Potasyum sekresyonu, lümendeki konsantrasyon 15 mEq'den daha az olduğu sürece devam eder. Bu düzey altında ise potasyum sekresyonu durur ve absorpsiyonu başlar. Aldesteron ve epinefrin sodyum ve potasyum sekresyonunu artırırken, betanekol azaltır.

Klor, konsantrasyon gradientine karşı kolon mukozasından aktif emilir. Klor ve bikarbonat lümenal yüzeyde değişime uğrar. Lümeninde asidotik ortam varsa klor absorpsiyonu artar. Bu da bikarbonat sekresyonunu artırır. Üreterosigmoidostomili hastalarda üriner klor absorpsiyonu ve aşırı bikarbonat sekresyonu nedeniyle metabolik asidoz ve hiperkloremi gelişebilir. Klor konsantrasyonu % 25 oranında bikarbonat değişimi, % 75 oranında nötral NaCl absorpsiyonu ile olur.

Besinlerin aktif emilimi minimal olsa da kolon, emilmemiş karbonhidratlardan intraluminal bakteriyel fermentasyonla oluşan kısa zincirli yağ asitlerini pasif olarak emebilir. Emilmiş butirat, asetat ve propionat gibi kısa zincirli yağ asitleri kolonik epitelin yakıt kaynağıdır. Oluşan enerji aktif sodyum transportunda gereklidir.

Kolonik bakteriler protein ve üreyi parçalayarak amonyak oluşturur. Amonyum iyonları bikarbonat ile reaksiyona girerek noniyonize amonyak olarak kolon mukozası ile karaciğere taşınır. Kolon lümeni asidotik ise amonyak emilimi azalır. Orta spektrumlu antibiyotik, lavman, müshil kullanımı kolondaki bakteri miktarını azaltarak amonyum üretimi azaltılır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılabilen tedavi yöntemlerindedir.

Bakteri, enterotoksin, vazoaktif intestinal polipeptid, nörotransmitter, laksatifler kolondaki sıvı ve elektrolit sekresyonunu uyarır. Vazoaktif intestinal polipeptidin kolondaki su absorpsiyonunu önlediği saptanmıştır.²⁷

Motilite

Kolondaki bölgesel farklılıklar ve düzensiz kontraktıl dalgalar nedeniyle kolon motilitesi hakkında çalışma yapmak zordur. Kolondaki kontraksiyonlar üç tiptedir.

Segmental Kontraksiyon: En sık gözlenen kontraksiyon tipidir. Longitudinal ve sirküler kasların, izole bir kolon segmentinde eşzamanlı kontraksiyonu ile karakterizedir. Tüm kolonda oluşmakla birlikte daha çok sağ kolonda gözlenir. Sigmoid kolonda ortaya çıkışlarının divertikül oluşumunda rolü olduğu öne sürülmüştür. Bu kontraktıl aktivite yiyeceklerle ve kolinerjik ilaçlarla artar.

Geriye Doğru Hareket: Transvers kolondan kaynaklanan ve çekuma doğru ilerleyen kontraktıl dalgalarıdır. Bu kontraksiyonlar, bağırsak içeriğinin sağ kolondan geçişini yavaşlatarak mukozayla temasını uzatır. Böylece transit zamanı uzar, sıvı ve elektrolit absorpsiyonu artar.

Kitle Hareketi: Kolon aktivitesinin enaz görüldüğü durumdur. Uzun bir kolon segmentinde ilerletici kontraktıl dalga ile karakterizedir. Koordine bir hareket ile kitle uyarısının oluştuğu noktanın proksimalinde sirküler bir kasılma ve distalinde de gevşeme ile karakterizedir. Kolonik içeriğin 0,5–1 cm/sn'lik hızla ileri doğru itilmesini sağlar. 20–30 sn kadar sürer ve lümende 100–200 mmHg'lık bir basınç artışı oluşturur. Sıklıkla kahvaltı sonrası olmak üzere günde 3–4 kez ortaya çıkar. Sigmoid kolonda da defekasyon sırasında kitle hareketi olabilir.

Kolonda üç tip myoelektrik aktivite mevcuttur. Tip 1 kısa süreli düşük amplitüdü, monofazik basit dalgalarıdır. Tip 2 daha uzun süreli, daha yüksek basınç oluşturabilen ortalama 2/dak hızda gelen dalgalarıdır. Tip 3, Tip 1 ve Tip 2' ye süperimpoze genellikle 10 cm-H₂O'dan daha düşük basınç ve bazal basınçta değişiklik oluşturan dalgalarıdır. Kolonun motilitesini etkileyen faktörler vardır. Bunlar:

Yemek: En önemli fizyolojik uyarandır. Özellikle sabah kahvaltısından 15–30 dakika sonra gastrokolik ve duodenokolik refleks propulsif hareketi arttırarak içeriğin distale iletilmesini, defekasyon hissinin oluşmasını sağlar. Yiyeceğin mideye girmesi ile refleksin ilişkisi net ortaya konamamıştır. Nöral ve hormonal mekanizmaların da etkili olduğu anlaşılamamıştır. Yemek alımından sonra kolonik aktivitenin başlaması için gastrin, kolesistokinin ve gastrik inhibitör polipeptidin kan düzeylerinde yükselmesi arasında bir paralellik saptanmıştır. Nöral yolların ise nervus vagus ile sağlandığı kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda bu refleksin oluşmasında santral sinir sistemi, lumbokolonik sinirler, vazovagal yollar ve vazolumbal kolonik refleks yolları etkili olmaktadır. Antikolinergik ilaçlar ile bu refleksin erken cevabı önlenmektedir.

Egzersiz: Fizik aktivite sırasında segmental ve peristaltik kasılma artarken, uyku sırasında azalmaktadır.

Emosyonel Durum: Nefret, kızgınlık ve küskünlük hipermotiliteye, kaygı ve korku hipomotiliteye neden olur.

Kolonik Distansiyon: Kolonda oluşan gerilim ile kolonik aktivitede artış izlenir. Bu özellik laksatif kullanım prensibinin temelini oluşturur. Sindirilemeyen polisakkaritve selüloz derivelere, lümeninde suyu absorbe ederek kitle etkisi oluşturur ve propulsif hareketi başlatır.

Motilite: Henüz tam anlaşılammış karmaşık ekstresek ve intrinsek nöronal sistemlerle düzenlenir. Ekstresek sistem vagustan ya da pelvik plexustan (S_2, S_3, S_4) gelen preganglionik sempatik nöronları (T_{11}, L_2) içerir. İntrinsek sinir sistemi (enterik) kolon duvarındaki nöronlardan oluşur. Bu intramural nöronlar, geniş bağlantı plexusları ile ilişki halindedir. İntrinsek plexuslar kolon duvarındaki lokalizasyonlarına göre isimlendirilirler: Subserozal, myenterik (Auerbach plexusu), submukozal (Meissner plexusu) ve mukozal plexus. Ayrıca intrinsek nöronlar duyu ve motor nöronlar olarak ayrılabilir. Duyusal nöronlarda oluşan uyarı motor nöronlara aktararak, komplike şekilde uyarının olduğu yerin proksimalinde kasılma, distalinde gevşeme oluşturur. Motor nöronlar eksitator veya inhibitör olabilir. Eksitator nöronlar submukozal ve subserozal plexustaki postganglionik parasempatiklerdir. Asetilkolin en önemli eksitator nörotransmitterdir. Etkisi atropin ile bloke edilebilir. Nonkolinerjik ajan olarak substance-P enterik nöronlardan salınır ve eksitator etki gösterir. İnhibitör nöronlar ise esas olarak subserozal plexusta yerleşir. Bunlar nonkolinerjik ve nonadrenerjiktir. Adenozintrifosfat gibi purin nükleotidlerini ve vasoaktif inhibitör peptidi nörotransmitter olarak kullanır. İnhibitör nöronlar esas olarak kitle hareketi gibi propulsif kontraksiyonların koordinasyonunu sağlar.²⁷

2.4. Kolon Mikroflorası

Doğumda insan kolonu sterildir. Ancak saatler içinde bağırsaklar ağızdan anüse doğru kolonize olur. Neonatal dönem ve hayatın ilk aylarında mide-bağırsak kanalına bakteriler yerleşmeye başlar ve zamanla gastrointestinal kanalın değişik yerlerinde kompozisyonları farklı olan mikroflora oluşur. Kalın bağırsak, feçes kuru ağırlığının 1/3'ünü oluşturan yoğun bakteri popülasyonunu barındırır. Feçesinin her gramı 10^{11} - 10^{12} bakteri içerir. Anaerobik bakterilerin aerob bakterilere oranı 1/1000 kadardır. Bacterioides türleri en sık rastlanan kolonik organizmalardır. Feçesinin milimetresinde 10^{11} - 10^{12} arasında bulunurlar. Escherichia coli ise milimetrede 10^{10} kadar bulunur.

Mide-bağırsak lümeni içeriği, konağın metabolik süreçlerine ve immünolojik yanıtına da müdahalede bulunan aktif bir mikrobiyolojik ekosistemdir (Tablo 1).^{28,29,34}

Normalde bağırsak mukozasının kalıtsal olarak sahip olduğu yapısal ve fonksiyonel özellikleri, lümendeki bakterilerin mukozaya kolonize olmalarına ve bağırsak duvarını invaze etmelerine engel olur. Enterik immün sistem ile mikroorganizmalar arasındaki dengenin bozulması, kronik inflamatuvar bağırsak hastalığını başlatan süreci tetikler.³⁰⁻³²

Endojen kolon bakterileri sindirilmeden geçen karbonhidrat ve proteinlerin yıkımında önemli rol oynarlar. Ayrıca enterohepatik dolaşım ile yeniden kazanılan birçok maddelerin (bilirubin, safra asitleri, östrojen, kolesterol) metabolizmasında görev alır. K vitamini gibi gerekli maddeleri üretirler.³³

Tablo 1. Kolon Mikroflorası³⁰

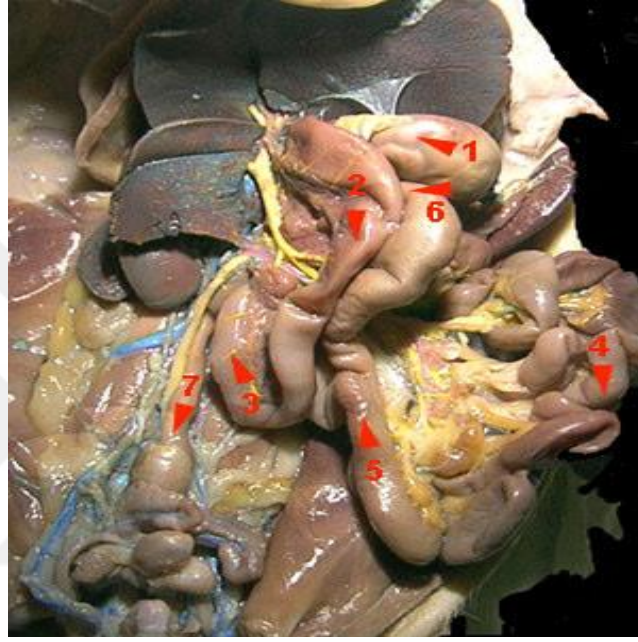
Organizma	Konsantrasyon (cfu/ml)	
<u>Aerobik ve fakültatifler</u>		
Mikroorganizmalar (total)	10 ⁷	10 ¹²
Enterobakteria	10 ⁴	10 ¹⁰
Streptokok	10 ⁵	10 ¹⁰
Stafilokok	10 ⁴	10 ⁷
Laktobasil	10 ⁶	10 ¹⁰
Fungus	10 ²	10 ⁶
<u>Anaerobik bakteriler</u>		
Bakteriodes	10 ¹⁰	10 ¹²
Bifidobakterium	10 ⁸	10 ¹⁰
Streptokok*	10 ⁸	10 ¹¹
Klostridium	10 ⁶	10 ¹¹
Eubakterium	10 ⁹	10 ¹²

* peptostreptokokları ve peptokok suşlarını içerir.

2.5. Ratlarda Kolon Anatomisi

Sıçan jejunum ve ileumu toplam 70–90 cm uzunlukta olup uzun bir mezenter ile karın arka duvarına asılıdır. Ratların gastrointestinal anatomisi insan anatomisine benzemektedir. İleum direkt olarak kolona açılır, arada ileoçekal valve benzeyen bir yapı bulundurmaz. Çekum sıçanlarda kolonun en geniş kısmını oluşturur. Kendi üzerine kıvrılmış 6 rakamını andıran bir yapıda karnın alt kadranını neredeyse tamamen doldurur. 6–9 cm kadar bu geniş çapta seyrettikten sonra daralarak tıpkı insandaki gibi çıkan kolon, transvers kolon ve inen kolon kısımlarını oluşturur. Makroskopik olarak ayırt edilebilen tenya yapısı içermez. Ratlarda safra kesesi yoktur. Rektum mukozal

oblik pililerin barsak uzun eksenine paralel hale gelmesiyle kolayca kolonun diğer segmentlerinden ayırt edilebilir. İnsandan farklı olarak kolonun hemen tamamı mobildir ve visseral periton ile örtülüdür. Bu özellikleri ile sıçan kolonu anatomik olarak kolit modeli oluşturmak açısından uzun zamandır kullanılan yeterli bir modeldir. Şekil 8’de rat anatomisi gösterilmiştir.³⁵



Şekil 8. Ratlarda kolon anatomisi¹⁹ 1) Mide, 2) Duodenum, 3) Jejunum, 4) İleum, 5) Çıkan kolon, 6) transvers kolon, 7) İnen kolon

2.6. İskemik Kolit

2.6.1. Tanım

İskemik kolit (İS), kolonun bir parçasında ani şişme ve/veya kolona giden kan akımının geçici olarak azalması veya kaybı neticesinde ortaya çıkan durumdur. Başka bir tabirle, barsakların metabolik gereksinimi, oksijen ve enerji sunumunun üzerine çıktığında veya mezenterik dolaşım yetersizliği durumunda gelişen tabloya, mezenterik iskemi adı verilmektedir. İskemik kolit (kolonik iskemi) ise, mezenterik iskeminin kolonun dolaşımındaki yetersizlikle kendini göstermiş olduğu formudur.¹

2.6.2. Sınıflama

İK şiddetine göre ikiye ayrılmaktadır. Ciddi İK; transmural kolonik iskemi ve/veya multi organ yetmezliği (MOY) ile birlikte. Hafif İK; MOY yoktur ve spontan tedaviyle iyileşmektedir. İki klinik antite, spontan İK (SIK) veya post-operatif İK (POİK) olarak oluşmaktadır. Post-operatif sıklıkla aort ve kardiyak cerrahi sonrası görülmektedir.³⁶⁻³⁸

Nekroz olmadan yalnızca iskemi ile seyrettiğinde reversibl kolopati; iskemi ve nekroz, mukoza ve submukozayla sınırlı kaldığında transient kolit; iskemi transmural olup nekroza ilerlediğinde fulminan kolit olarak isimlendirilir. Transient kolit %45 görülmektedir. Ayrıca kronik kolit, gangren ve striktür gelişebilmektedir. Bu tipler arasında klinik tablonun başlangıç şekli genellikle aynıdır ve hastalığın seyri konusunda bir ipucu vermez. Tek ayrıcalık, incebarsak veya çıkan kolonu tutan iskemidir. Bu son tablo, genellikle süperiyor mezenter arter (SMA) embolisi veya tıkaçıcı olmayan mezenterik iskemi sonucu gelişir, şok mevcut olabilir ve mortalite %50'nin üzerindedir. Tablo 2'de iskemik kolitin klinik spektrumu görülmektedir.³⁶⁻³⁹

Tablo 2. İK Klinik Spektrumu⁵¹

- | |
|---|
| 1. Reversibl kolopati (submukozal veya intramural hemoraji) |
| 2. Transient kolit |
| 3. Kronik segmenter kolit |
| 4. Striktür |
| 5. Gangren |
| 6. Fulminan kolit |

2.6.3. Epidemiyoloji ve Tarihçe

İskemik kolit gastrointestinal sistem (GİS) vasküler hastalıklarında yaygın görülür (%50-60). Alt gastrointestinal sistem kanamalarının sık nedenidir. Genel popülasyonda yıllık insidansı 100.000 kişide 4,5-44 olarak tespit edilmiştir.³⁹⁻⁴¹

İlk olarak Boley ve arkadaşları tarafınca tariflenmiştir. İK tipik olarak 60 yaşından sonra meydana gelmektedir. POİK erkeklerde, SIK daha çok bayanlarda görülmektedir. POİK, aort ve kalp cerrahisi sonrası oluşmaktadır. İnfrarenal aort cerrahisi sonrası % 0,3-10 sıklıkta görülmekte ve postoperatif ölümlerin % 10'undan sorumludur.⁴²⁻⁴³

2.6.4. Etyopatogenez

İK, yetersiz kan dolaşımına bağlı kolonik duvardaki hasarlanmayla oluşmaktadır. Patofizyolojiden asıl sorumlu mekanizma iskemi-reperfüzyon hasarıdır.⁴⁴

İK etyolojisinde çeşitli faktörler vardır (Tablo3). Çoğu olguda kolonik dokudaki hipoksi lokal hipoperfüzyon ile sonuçlanır. Uygun tedavi edilmediğinde multiorgan yetmezliğine kadar ilerleyebilir. Gerçek oklüziv İK nadirdir. Arteryel oklüzyon (aterosklerotik damarlarda stenoz veya tromboz), proksimal arteryel ligasyon ya da eklüzyonu ya da venöz tıkanıklıkta oluşmaktadır. Vakaların çoğu kolon duvarındaki mikrovaskülerizasyon bozukluğuna bağlı oluşmaktadır. Bu gerçek arteryel oklüzyon değildir. Kolondaki azalmış arteryel perfüzyona bağlı oluşan düşük-akım durumlarında intraluminal basınç artar, splanknik vasokonstriksiyon gelişir. Bu fenomen, arteryel tıkanıklığa bağlı oluşmayan akut akalkülöz kolesistit fizyopatolojisine benzer. Akalkülöz kolesistitte kolesistektomi yapılması, İK'te kolon rezeksiyonu yapılması benzer teorik gerekçelere dayanmaktadır.⁴⁵⁻⁴⁸

İK'te predispozan faktörler:

Anatomik nedenler

Anatomik nedenler arasında, inferiyor mezenter arter çapının dar olması ve SMA ile arasında bir varyasyon olarak kollateral dolaşım bulunmaması sayılabilir.

Fizyolojik nedenler

Kolon iskemisine predispozan fizyolojik faktörler:

- Uç arterlerle beslenen sınır bölgelerinde ("watershed") normalde de düşük bir perfüzyon basıncı bulunması,
- Kolonik motilitenin artmasıyla birlikte perfüzyon basıncında azalma,
- Sistemik hipotansiyon veya sempatik aktivasyona yol açan diğer nedenlerden dolayı geniş dirençli splanknik vazokonstriksiyon.⁴⁹

Ateroskleroz, hipotansiyon ve düşük kan akımı

İskemik kolit çoğunlukla İMA veya SMA'nın kolonik dallarında trombozla sonuçlanan yaygın aterosklerozla birlikte dir. Sistemik dolaşımında düşük akım durumu, mezenterik ateroskleroz varlığında kolon iskemisine yol açabilir ya da bazen düşük

akımın kendisi mezenterik vazokonstriksiyonu tetikleyerek iskemiye yol açabilir. Düşük kan akımına yol açan durumlar;

- Hipotansiyon (sol ventrikül disfonksiyonu, sepsis)
- Hipovolemi (yanıklar, dehidratasyon, hemoraji, pankreatit, diyare) .

Olguların çoğunda iskeminin spesifik bir nedeni bulunamaz. Bu epizodlar, olasılıkla küçük damar hastalığından kaynaklanan lokalize non-oklüziv iskemi olarak kabul edilir. Anjiyografide bulunan anormallikler hastalığın klinik tablolarıyla nadir olarak korelasyon göstermektedir. Ancak küçük damarların daralması, uzun kolik arterlerin tortuozeitesi, üst rektal arterin fibromusküler displazisi ya da ilişkili tüm anormallikler iskemik kolit gelişimine katkıda bulunmaktadır.⁵⁰

Diğer Nedenler

Kolonik Obstrüksiyon: İK'li hastaların %0-20'sinde iskemi segmentinin distalinde potansiyel olarak obstrüktif bir lezyon bulunmuştur. Olguların yarısında kolon malignitesi, diğer yarısında ise divertikülit, fekal impaksiyon, postoperatif striktür, volvulus, önceden geçirilmiş iskemik stenoz veya radyasyon striktürü görülmektedir. Eşlik eden lezyon distaldedir ve lezyonla proksimal kolit arasında normal görünümlü bir kolon segmenti bulunur. Bunlara bağlı kolon obstrüksiyonunda lümen içinde gelişen distansiyon, intraluminal ve dolayısıyla intramural basıncı arttırmakta ve bu da barsak duvarı içindeki perfüzyonun azalmasına ve iskemiye neden olmaktadır.⁵¹

İMA Embolisi: Nadir görülür, çünkü embolilerin çoğu bu dar, küçük çaplı damara giremeyecek kadar büyüktür.⁵²

Aort Cerrahisi Sonrası İK: İK, elektif aort cerrahisi geçiren hastaların %1-7'sinde görülür. Rüptüre abdominal aort anevrizması cerrahisinde ise bu oran %60' lara kadar çıkmaktadır. Aort replasmanından sonraki ölümlerin yaklaşık %10'undan İK sorumludur. Operasyon sonrası İK gelişimine katkıda bulunan diğer faktörler arasında, anevrizma rüptürü, hipoksemi, aritmiler, hipotansiyon, iyatrojenik kolon yaralanması, uzamış çapraz klemp zamanı, anevrizmektomi sırasında İMA'ya zarar verilmesi ve iyatrojenik İMA ligasyonu sayılabilir.⁵³⁻⁵⁴

Postoperatif iskemik kolit ciddi bir tablodur. Erken tanı konulması zor olduğu için 48–72 saat içerisinde kolonoskopi yapılmalıdır. Őu durumlarda kolonoskopi endikasyonu vardır:

- Rüptüre abdominal aort anevrizması cerrahisinden sonra
- Çarpraz klemp zamanı uzun süren hastalarda
- Preoperatif aortografide açık İMA
- Cerrahi sırasında hipogastrik arterlerde non-pulsatil akım saptanması
- Postoperatif diyare

Kolonoskopide İK saptanırsa; oral sıvı ve gıdalar kesilir, antibiyotik başlanır ve klinik bozulma olursa cerrahi uygulanır. Cerrahide tüm iskemik kolon rezeke edilmelidir.⁵⁵

Tablo 3. İskemik Kolit Etyopatogenezi ⁵¹

OKLUZİV İSKEMİK KOLİT		NON-OKLUZİV İSKEMİK KOLİT	
İnfarkt(arteryal iskemi)	Tedavi edilmiş infarkt (iskemi ile birlikte venöz konjesyon)	Kolonik düşük akım	
Arteriografi	Mezenterik-portal venöz akstaki tromboz	Şok	Hipovolemi, Anafilaksi, Septik şok
İnfra-renal aortik cerrahi sakrifiye inferior mesenterik arter (IMA)	Portal hipertansiyon	Kardio-pulmoner Bypass, ECPB	
Sistemik vaskülitler (lupus, poliarteritis nodosa, Takayasu hastalığı, Trombo-angiitis obliterans [Buerger's hastalığı])	Mezenterik tromboflebit	Vazo-aktif ilaçlar, Kompresörler	Digitaller, diüretikler, NSAID İlaçlar, stimulan laksatifler, östrojenler, nöroleptik ilaçlar, kateşolaminler Anti-motilite ilaçlar
Diabetik anjiopati	Akut pankreatit	Hemodializ	
Amiloid anjiyopati	Thrombophilia	Obstrüksiyon	Tıkayıcı tümörler, Ogilve's sendromu (psödo-obstrüksiyon)
Radyasyon vaskülit		Diğer nedenler	Kokain kullanımı, uzun-mesafe koşucuları
Thrombofililer (Protein C ya da Protein S eksikliği, Factor III [anti-trombin eksikliği])			
Enfeksiyonlar (Citomegalovirus, Escherichia Coli O157:H7)			

ECPB: extra-corporeal cardiopulmonary bypass.

2.6.5. Patoloji

İK' ten sonraki morfolojik değişiklikler, hasarın süresi ve ağırlığına göre değişir. Hafif hasar; mukozal ve submukozal hemoraji ve ödemdir, mukozada parsiyel nekroz

ve ülserler eşlik edebilir veya etmeyebilir. Orta hasarlarda; mukoza ve submukoza yerini granülasyon dokusuna bırakır ve kronik ülserasyonlar, psödopolipler ve kript abseleriyle inflamatuvar barsak hastalığına (İBH) benzeyebilir. Ciddi iskemide; muskularis propriada striktür oluşur ve sonucunda fibröz dokuya dönüşmektedir.

İskemik hasarın en ciddi formu transmural infarkta yolaçmaktadır. En sık sol kolon tutulmaktadır (Tablo 4).²² Her iki mezenterik kan akımı arasında kalan splenik fleksura, muhtemelen düşük kan akımına sebep olan barsak hastalıklarında daha çok etkilenmektedir.⁴⁴⁻⁴⁸ 1000'den fazla hastada yapılan bir çalışmada; sol kolon olguların %75' inden fazlasında tutulduğu ve splenik fleksuranın olguların yaklaşık %25'inde iskemiyeye maruz kaldığı gözlenmiştir.⁵

Düşük akım durumundan kaynaklanan iskemi çoğunlukla sağ kolonu, splenik fleksurayı veya rektosigmoid bileşkedeki sınır alanları etkiler. İyatrojenik İMA ligasyonu sigmoidi etkiler. Rektal iskemi ise rektumun iyi perfüzyonu ve yaygın kollateral desteği nedeniyle nadir görülmektedir.¹⁰

Tablo 4. İK'in Kolondaki Dağılımı⁵¹

Lokalizasyon	Sıklık
Çekum, çıkan kolon, hepatik fleksura	5
Transvers kolon, splenik fleksura	15
Splenik fleksura	10
İnen kolon ve/veya sigmoid	75
Rektum	5

2.6.6. Klinik Tablo ve Tanı

İskemik kolitte olguların çoğunluğu asemptomatiktir. Semptomatik olguların 2/3'sinde karın ağrısı bulunur. Klinik tablo genellikle ani kramp tarzında, çoğunlukla sol alt kadranda lokalize karın ağrısı ve şiddetli defekasyon isteğiyle başlar. 24 saat içinde parlak kırmızı veya vişne çürüğü renginde kanla karışık dışkılama görülür. Kanama genellikle transfüzyon gerektirecek miktarlarda değildir. Olguların %25'inde ağrı yoktur, bu olgularda en belirgin belirti abdominal distansiyon veya gastrointestinal kanamadır. Bunların dışında iştahsızlık, bulantı ve kusma görülebilir.

Fizik muayene bulguları arasında, tutulan barsak segmentinin üzerinde hafif veya orta derecede hassasiyet bulunur. Hassasiyet en fazla, üst ve alt mezenter arterin sınır alanları olan splenik fleksura, inen kolon ve sigmoid kolon üzerinde alınabilir. Abdominal distansiyon, hafif ateş, taşikardi ve dışkıda gizli kan pozitif bulunabilir. %10–20 olguda kalın barsakta nekroz gelişimine bağlı olarak peritoneal irritasyon bulguları ortaya çıkar. Akut olarak başlamış bir iskemik kolitte peritoneal irritasyon bulgularının ortaya çıkması, gangren veya perforasyon geliştiğini gösterir ve eksploratif laparotomi yapılmasını gerektirir.

Ayırıcı tanı da; mezenterik vasküler hastalıkları, inflamatuvar barsak hastalığı, psödomembranöz kolit, infeksiyöz kolit, divertikülit, peptik ülser hastalığı ve akut pankreatit düşünülmelidir.^{1.5.54}

Laboratuvar bulguları

İskeminin derecesiyle paralellik gösterir. Ciddi iskemide, lökositoz, nötrofili, lökosit formülünde sola kayma görülür. Nekroza bağlı olarak metabolik asidoz, serum laktat, fosfat ve alkalin fosfataz düzeylerinde artış görülebilir. Hafif iskemide bu bulgular görülmez.⁵⁶

Görüntüleme yöntemleri

Düz grafiler İK tanısında kısıtlı bilgi vermektedir. Olguların %20'sinde parmak izi belirtisi ("thumbprint") saptanabilir. Bunlar yuvarlak, düz konturlu hava ile dolu kolon lümenine uzanım gösteren, multipl sayıda yumuşak doku dansiteleri olarak görülürler ve İK'te duvar kalınlaşmasını gösterir. Diğer bulgular arasında kolonda aperistaltizm, duvar kalınlaşması, hava ile dolu luplar ve haustrasyon kaybı sayılabilir. Eğer pnömoperitoneum, pnömatozis koli ve portal ven pnömatozisi görülürse gelişmekte olan kolon infarktı düşünülmelidir.⁵⁷

Bilgisayarlı tomografide; duvar kalınlaşması (konsantrik, simetrik ve düz konturlu), lümen daralması, polipoid dolum defektleri (kolon grafisindeki parmak izi belirtisi, kolonoskopideki hemorajik nodüllerin eşdeğerleri) sayılabilir. Olguların %20'sinde çift halo işareti ("double halo sign") görülür. Bu bulgu, intravenöz kontrast madde verildikten sonra mukozal hipoperfüzyona karşılık serozanın perfüzyonunun

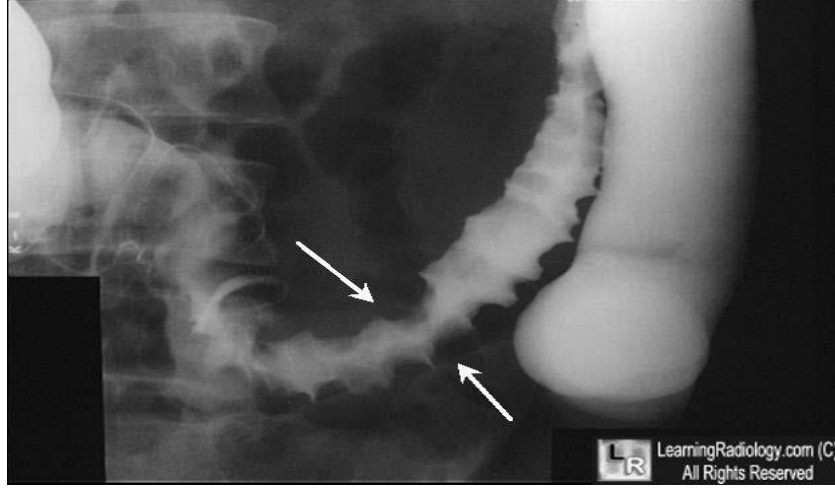
korunmuş olmasından dolayı kontrast tutmasıyla, lümendeki oral kontrastdan başka ikinci bir halo görünümü vermesiyle ortaya çıkar.³⁶

Kolon grafisi ve kolonoskopi: İK şüphesi olup, hastada peritonit bulguları yoksa ve direkt batın filmlerinde açıklayıcı bir özellik saptanmamışsa, belirtilerin başlangıcından itibaren 48 saat içinde barsak temizliği yapılmaksızın kolonoskopi yapılabilir. Bunun dışında minimal hava insüflasyonu ile yapılacak baryum enema ile kolon grafisi çekilebilir.

Kolon grafisinin duyarlılığı %80'e yaklaşmaktadır. En sık bulgu, parmak izi bulgusu olup, submukozal hemoraji ve ödem sonucunda gelişir (Şekil 9). Ancak bu bulgunun, inflamatuvar barsak hastalığı, psödomembranöz kolit, amebik kolit, Henoch-Schonlein vaskülit veya antikoagülan tedaviye bağlı intramural kanamalarda da görülebileceği unutulmamalıdır. Kolon grafisinde iskemik kolite ilişkin saptanabilecek bulgular şöyle sıralanabilir.⁵⁷

- Parmak izi belirtisi (%75)
- Longitudinal ülserler (%60)
- Eksantrik mural deformite (%50)
- Sakkülasyon (%30)
- Transvers katlanma (%13) (derin, simetrik, çepeçevre duvar kontraksiyonları)
- Lezyonların segmental dağılım göstermeleri

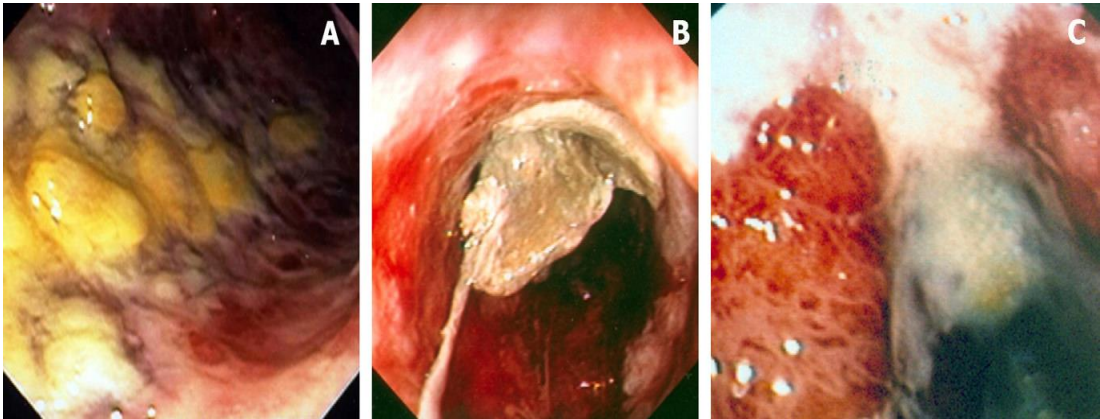
İskemik kolitte lezyonların yaklaşık yarısı sigmoid kolonun proksimalinde bulunduğu için, kolonoskopi sigmoidoskopiye üstündür. Ancak aort cerrahisi veya aort anevrizma rüptüründen sonra yapılacak endoskopilerde iskemik lezyonlar hemen daima distal kolonda olacağı ve bu hastaların genel durumları da uygun olmayacağı için bu durumlarda sigmoidoskopi yapılmalıdır.



Şekil 9. İskemik kolitte kolon grafisindeki parmak izi “thumbprint”bulgusu

Kolonoskopide görülen hemorajik nodüller submukoza içine olan kanamayı göstermektedir ve baryum incelemesinde gözlenen "parmak izi" bulgusunun eşdeğeri olarak tanımlanırlar. Bu nodüllerin, düzgün, yuvarlak, yumuşak ve friabl görünümleri vardır. "Parmak izi" belirtisinde olduğu gibi, bu hemorajik nodüller tipik olarak segmental dağılım gösterip, geçici özellik taşırlar ve bir kaç gün içinde kaybolurlar. Tekrarlanan incelemelerde "parmak izi" olduğu düşünülmüş bulgunun tekrarlama, karsinom, lenfoma, amiloidoz veya İBH gibi diğer tanıları düşündürmelidir.⁵⁸⁻⁶⁰

Kolonoskopi sırasında mukoza belirgin nekrozu yansıtacak şekilde, siyanotik, koyu renkte, gri veya siyah renkli görülebilir. Böyle bir durumda perforasyon riski nedeniyle kolonoskopik inceleme sonlandırılmalıdır. Favier sınıflaması ile İK endoskopik olarak evrelendirilmektedir (Şekil 10, Tablo 5).^{61,65}



Şekil 10. Favier sınıflamasına göre İK sınıflaması⁶¹ (A.Evre 1, B.Evre 2, C.Evre 2)

Tablo 5. Favier Endoskopik İK Sınıflaması^{61,65}

Evre 1	İskemi, peteşi ve küçük ülserasyonlar ile mukozaya sınırlı
Evre 2	İskemi, geniş ülserasyonlarla muskular mukozaya uzanmakta
Evre 3	Muskular tabakada nekroz ile birlikte transmural iskemi, perforasyon olabilir.

Çıkan kolona lokalize olan hemorajik nodüller SMA tıkanıklığını düşündürür ve anjiyografi yapılmasını gerektirir. Non-spesifik kolonoskopik bulgular arasında mukozal friabilite, mukozal ödem, eritem, mural spazm, yüzeysel ülserasyon, mukozal ödemden dolayı lümen daralması ya da persitaltizmin azalmasından dolayı lümen dilatasyonu sayılabilir (Tablo 6).

Tablo 6. İskemik Kolitte Kolonoskopik Bulgular⁵¹

Spesifik bulgular
— Siyanotik, koyu gri veya siyah renkte mukoza (mukozal nekrozun göstergesi olarak)
— Hemorajik nodüller
Ülseratif kolitten ayırt ettirici bulgular
— Lezyonların segmental dağılımı
— Hasarlı mukozadan normal mukozaya ani geçiş
— Rektumun tutulmamış olması
— Yinelenen kolonoskopide lezyonların hızla düzelmesi
Non-spesifik bulgular
— Mukozal ödem
— Friabilite
— Eritem
— Yüzeysel ülserasyon
— Lümen daralma (mukozal ödemden dolayı)
— Lümen dilatasyonu (peristaltizmin azalmasından dolayı)

Renkli doppler ve duplex ultrasoundlar: İBH ve İK'yı ayırtmede yardımcı olmaktadır. Teefey ve arkadaşlarının 35 olgu'luk çalışmasında; renkli doppler ve arteriyel sinyallerin bulunması ile olguların % 50'sinden fazlasında iskemi ayırtedilmiştir.⁶⁶

Patolojik tanı: Kolonoskopi esnasında biyopsi almak zorunlu değildir. Biyopsi genellikle non-spesifik bulguları göstermektedir, bu yüzden rutin alınması tavsiye edilmez. İK'te rezeksiyon materyali, mukozal tabakanın makroskopik kaybını gösterir. Histolojik inceleme de 2 önemli bulgu iskemik nekrozu gösterir; intravasküler trombosit trombusları ve patognomonik bir bulgu olarak hayalet hücreler ("ghost cell"; demir yüklü makrofajlar) saptanabilir ve mukozal infarkt. Bunların dışında; submukozal hemoraji, vasküler konjesyon, yüzeysel epitel hücrelerinde kayıp, kriptalarda distorsiyon,

interstisyel ödem, inflamatuvar infiltrasyon, granülasyon dokusu gelişimi, lamina propria hyalinizasyonu iskemiyi göstermede yardımcı olur.⁶⁷⁻⁶⁹

Tanısal amaçlı incelemeler ilk 48 saat içinde gerçekleştirilmelidir. Çünkü parmak izi bulgusu, submukozal hemoraji rezorbe oldukça veya üzerindeki mukoza döküldükçe günler içinde kaybolur. İlkinden bir hafta sonra yapılan incelemelerde hasarda değişimler gözlenmektedir. Kolon mukozası ya normalleşir, ya da parmak izi bulgusunun yerini segmental tipte ülseratif kolite bıraktığı görülür.

Kolonoskopi ve/veya baryumlu grafide yalnızca sağ kolon tutulumu saptanmışsa ya da hastada iskemik kolitte beklenenden daha ciddi bir abdominal ağrı veya fizik muayene bulguları varsa anjiyografi yapılması gereklidir. Mevcut klinik tabloyla iskemik kolit ve akut mezenterik iske mi arasında bir ayırım yapılamadığında fleksibl sigmoidoskopi sırasında hava verilerek, direkt filmlerde gözlenmeyen parmak izi belirtisinin belirginleşmesi sağlanır. Çıkan kolonda gözlenen parmak izi belirtisi, SMA hastalığını düşündürür ve anjiyografi yapılmasını gerektirir.

2.6.7. Prognoz

Olguların % 95'i tek bir kolon iskemisi atağı geçirirken, kalan %5'inde rekürren ataklar görülür. Çoğu İK'li olguda 24- 48 saat içinde belirti ve bulgular kaybolur. Submukozal ve intramukozal hemoraji kaybolur, klinik ve radyolojik ayırım 1-2 hafta içinde ortaya çıkar. Daha ciddi iskemik atakta, mukoza üzerinde yer yer nekrozlar oluşabilir ve segmental ülseratif kolit ile sonuçlanabilir. Asemptomatik İK'li hastalarda striktür ve stenoz gelişebilir. Striktür, 12-24 ayda tedavisiz kendiliğinden iyileşebilir. Ancak kolonoskopiyle düzenli takip yapılmalıdır. Striktüre bağlı % 10 vakada kolonik obstrüksiyon semptomları gelişebilir. Striktür tanısında, baryumlu enema ve kolonoskopi; tedavisinde cerrahi rezeksiyon yapılabilir. Bunların dışında % 20-30 vakada irreversibl kolite bağlı kronik İK gelişebilir. Bu hastalarda dirençli diyare, rektal kanama ve ağırlık kaybı gelişebilir. Cerrahi müdahale kronik olgulara gerekebilir (Tablo 7).^{9,38,58,70}

Tablo 7. İK'li Hastalarda Kötü Prognoz Faktörleri ^{51, 52}

Epidemiyoloji ve hikâye/öykü

Erkek cinsiyet
Kollajen vasküler hastalık
Kronik böbrek yetmezliği, diyaliz
Kronik kabızlık
Kardiyovasküler risk faktörleri ya da hikâye/öykü
Diğer (kanser, KOAH, hipertiroidizm)

Klinik

Alt GİS kanaması
Peritoneal irritasyon bulguları
Şok, multi organ yetmezliği
Sağ kolon içermesi
Kolon başlangıcını içermesi

Laboratuvar bulguları

Anemi, hiponatremi
Hipoproteinemi
Lökositoz
Hiperlaktisemi > 2,5 mM/l

Radyolojik

Pneumosis intestinalis, portal vende hava, pnömoperitoneum (BT)
Muskuler tabakada arteryel akım azalması (Doppler US)

Endoskopik

İskemi derinliği (Favier sınıflaması)
Nekroz, perforasyon
Çevresel ülserasyon

2.6.8. Ayırıcı tanı

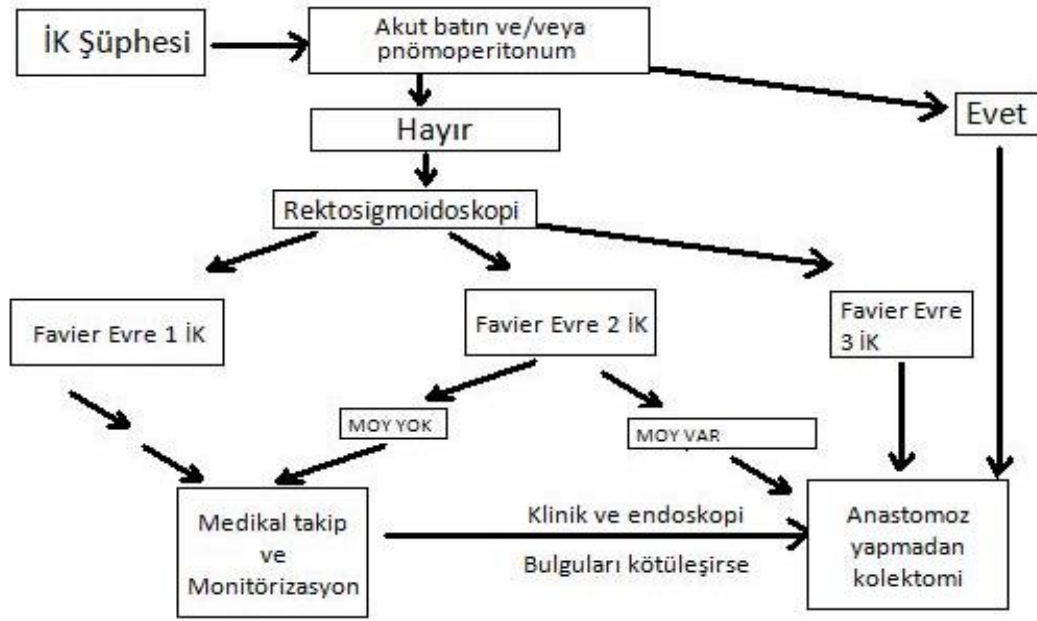
İK öncelikle akut mezenterik iskemiden ayrılmalıdır. Tablo 8 'de bu ayırım gösterilmektedir. ^{1,5,71}

Tablo 8. İK Ayırıcı Tanısı ⁷¹

	Akut Mezenterik İskemi	İskemik kolit
Yaş:	>50 yaş	Hastaların %90'>60 yaş
Predispozan faktörler:	Miyokard infarktüsü, konjestif kalp yetm, Kardiyak aritmiler, hipotansiyon	Nadir olarak; kolon ca, divertikülozis, Fekal impaksiyon
Genel durum:	Kötü	İyi
Karın ağrısı:	Ağrı ciddi, erken dönemde minimal karın ağrısı olan batın bulguları	Karında hassasiyet, bazen defans
Rektal kanama ve diyare:	Seyrek	Orta derecede
İlk tanı yöntemi:	Ayakta direkt batın grafisi ve Batın BT, Anjiografi	Kolonoskopi veya minimum hava ile baryumlu kolon grafisi

2.6.9. Tedavi

Literatürde uygun tedavi modeli oluşturacak kanıt düzeyi yeterli çalışma yoktur.⁷² Çalışmaların çoğu mesenterik infarkt ile birlikte olan İK vakalarıdır. Bazı retrospektif çalışmalar spesifik tedaviye odaklanmıştır, uzatılmış kolektomi veya cerrahi tedaviyi çoğu vaka da tavsiye edilmemektedir.^{4,38,73-80} Ciddi vakalarda; mortaliteyi azaltmak için, uzatılmış cerrahi ve agresif cerrahi önerilmektedir.^{6,81} Moszkowicz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada İK tedavi algoritması aşağıda gösterilmiştir.⁴²



Şekil 11. İK tedavi algoritması⁴² (Moszkowicz tarafınca belirlenmiştir. MOY: Multiorgan yetmezliği)

Medikal Tedavi

İK tanısı konulan ve fizik muayenede akut batın bulgusu olmayan hastalara medikal tedavi uygulanır. Parenteral sıvılar başlanır ve oral beslenme kesilerek barsak istirahate yöneltilir. Malnütrisyonlu hastalar, şiddetli diyaresi olanlar veya uzamış bir klinik seyir gösteren hastalara parenteral nütrisyon uygulanmalıdır. Fekal florayı baskılamak için geniş spektrumlu antibiyotikler verilir, çünkü deneysel modellerde antibiyotiklerin barsak hasarının ağırlığını azalttığı ve geciktirdiği gösterilmiştir.⁸²

Hipovolemi varsa dinamik bir şekilde sıvı replasmanı uygulanmalıdır. Kalp yetersizliği ve/veya aritmi varsa tedavi edilir. Ağır bir kalp yetersizliği tablosunda sıvı volümünü ve intrakardiyak basınçları değerlendirmek amacıyla Swan-Ganz kateteri

veya santral venöz kateter, idrar volümünü değerlendirmek için de Foley kateteri yerleştirilebilir.

Dijital gibi kardiyotonikler, vazopressör ilaçlar ve antihipertansif ilaçlar kesilir. Eğer kolonda distansiyon gelişirse, rektal tüp takılarak dekomprese edilir. Hastanın durumu stabil olana dek, yinelenen radyolojik incelemelerle kolon değerlendirilir. Hemogloblin düzeyi, lökosit ve elektrolit değerleri izlenir.

Narkotik analjezikler, olası peritonit bulgularını gölgeleyebileceği ve abdominal distansiyonu arttırabileceği için tedavinin erken dönemlerinde kullanılmamalıdır. Eğer tanı kesinleşmiş ve hasta düzelmeye başlamışsa narkotik analjezik verilebilir. Kolon perforasyonuna yol açabilecekleri için purgatif ilaçlar verilmemelidir. İnflamatuvar barsak hastalıklarının tersine akut iskemik kolitte steroid tedavisinin yeri yoktur. Hastaların çoğu medikal tedaviyle hızla düzelir, belirti ve bulgular 24 saat içinde kaybolur. Endoskopik ve radyolojik anormallikler birkaç hafta içinde tümüyle ortadan kalkar. Endoskopi hospitalizasyon süreci içinde hastalığın iyileştiğini gözlemlemek ve tanıyı doğrulamak amacıyla tekrarlanmalıdır.^{1,4,38,67,83,84}

Cerrahi Tedavi

Medikal tedaviye yanıt vermeyen bazı olgularda(%20) cerrahi tedavi uygulanmaktadır. Akut batın bulgularının gelişmesi, ateşin yükselmesi ve paralitik ileus kolon enfarktını göstermektedir. Bu olgularda acil laparotomi ve kolon rezeksiyonunu gerekebilir.

Operasyon sırasında rezeke edilmiş kolon segmenti açılarak mukozal hasarın yaygınlığı araştırılır, eğer cerrahi sınırlarda mukozal hasar varsa rezeksiyon her iki sınır normal görüne dek genişletilir. Eğer ince ve kalınbarsakta uzun segmentlerde canlılık kaybolmuşsa bu durumda kuşkulu görülen barsak olabildiğince barsağın korunması amacıyla yerinde bırakılır ve 12–24 saat sonra ikinci-bakış operasyonu gerçekleştirilir.

Peroperatuar IV yolla verileceksodyum fluoresseinden kolonun canlılığının belirlenmesinde yararlanılabilir.⁸⁵ Cerrahi yaklaşımda anastomoz kaçağı riski yüksek olduğu için, primer anastomoz genellikle gerçekleştirilmez, proksimal kolon lupundan kolostomi yapılır, distal lup için müköz bir fistül oluşturulur ya da Hartmann poşu oluşturmak üzere kapatılır. Sol kolon İK; sol hemikolektomi ± uzatılmış ve sol tranvers ostomi ve rektal stump yapılabilir. Sağ kolon İK; sağ hemikolektomi ve ileostomi ve

transvers kolostomi yapılabilir. Yaygın ve pankolonik İK'te total kolektomi ve rektal stump ve end-ileostomi yapılabilir.

Profilaktik kolesistektomi, resüstasyona bağlı oluşacak akalküloz kolsistit riski nedeniyle ikincil bir operasyonu engellemek için yapılabilir. İK, %60' lara ulaşan bir cerrahi mortalite söz konusudur. Tablo 9' da iskemik kolitte cerrahi endikasyonlar görülmektedir.⁸⁶⁻⁹⁰

Tablo 9. İK Cerrahi Endikasyonları⁵¹

AKUT	SUBAKUT	KRONİK
Fizik muayene'da peritoneal irritasyon bulguları Radyolojik olarak pnömoperitonum görülmesi Kolonoskopide kolonik gangren görülmesi Medikal tedaviye dirençli persistan sepsis	Persistan diyare Persistan kanlı diyare	Semptomatik sitrükür Uzamış ve rekürren semptomatik kolit

2.6.10. İskemik kolitin formlarına göre klinik seyir, tedavi ve prognozları

Olguların % 95'i tek bir kolon iskemisi süreci yaşarken kalan % 5'inde rekürren ataklar görülür. Genel olarak iskemik kolitli olguların yarısında tablo reversibldir. Arteriyel perfüzyonda geçici, reversibl bir yetersizlik sonucunda gelişir. Semptomları 24-48 saatte geriler ve kolon 1-2 haftada iyileşir. Ciddi hasarlarda kolonun iyileşmesi 1- 6 ayı bulabilir. Reversibl tablo içinde iskemik kolitin en sık görülen iki hafif formu yer almaktadır. Bunlar reversibl kolopati ve transient kolittir.

- Reversibl kolopati: Sadece submukozal veya intramural hemoraji ve ödem vardır.

- Transient iskemik kolit: İskemi ve nekroz, mukoza ve submukozayla sınırlı kaldığında ortaya çıkar. Mukozada parsiyel bir dökülme olur ve bunu birkaç gün içinde tamamlanacak bir mukozal rejenerasyon izler. Olguların diğer yarısında irreversibl hasar olup, gangren veya perforasyon, segmental ülseröz kolit, striktür veya üniversal toksik kolit gelişir.

Gangren: Arteriyel kan akımının tam kaybı sonucunda barsak duvarında enfarkt ve gangren gelişir. Bu da perforasyon, peritonit ve ölüme kadar ilerleyebilir. Ateş ile birlikte abdominal hassasiyet ve peritonit bulguları görüldüğünde acil laparotomi yapılmalıdır.

Segmental ülseröz kolit: Kronik kolit yaklaşık % 20 oranında gelişir. Aşağıdaki paternlerden birisini izleyebilir.

- Asemptomatik
- Rekürren ateş ve sepsis
- Devam eden veya yineleyen kanlı diyare
- Protein kaybettiren kolopatiyle birlikte persistan diyare

Asemptomatik veya minimal semptomatik olan ancak endoskopik olarak persistan hastalığı bulunan hastalarda kolitin iyileşip iyileşmediğini veya olası striktür gelişimini anlamak için izlem kolonoskopisi uygulanmalıdır. Rekürren ateş, lökositoz ve septisemi iyileşmemiş segmental koliti düşündürür ve bu durumda elektif rezeksiyon kesin çözümdür. İki haftadan daha fazla süreyle diyare, kanama veya protein kaybettiren kolopati bulunan hastalar yüksek perforasyon riski altındadırlar ve erken rezeksiyon endikasyonu taşırlar. Segmental ülseröz kolit tablosu gösteren olgulara sıklıkla yanlış olarak inflamatuvar barsak hastalığı tanısı konulur. Steroid tedavisine yanıt genellikle kötüdür ve artmış perforasyon insidensi ile birlikte olabilir. Yağ asidi enemalarıyla başarılı sonuçlar alınmıştır. Semptomları medikal olarak kontrol altına alınamayan olgularda segmental rezeksiyon uygulanmalıdır, rezeksiyon sonrası rekürrens çok nadirdir.

İskemik striktür: Mukozanın hemorajik enfarktı sonucu gelişen ülserlerin fibrozisle iyileşmesiyle striktür gelişir. Semptomlara yol açmayan iskemik striktür takip edilmelidir. Tedavisiz takip edilen striktürler 12–24 ayda kaybolur. Obstrüksiyona yol açanlar ise rezeke edilmelidir.

Üniversal Fulminant Kolit: Son yıllarda kolon ve rektumun tümünün veya çoğunun tutulmuş olduğu üniversal fulminan kolit tablosu tanımlanmıştır. Tipik olarak, peritonit bulgularıyla birlikte ani başlayan toksik üniversal kolit tablosu ve hızla progresyon gösteren bir seyir görülür. Total abdominal kolektomi ile birlikte uç ileostomi genellikle gereklidir.^{1,5,9,44,49,51}

2.7. Deneysel İskemik Kolit Modelinde Kullanılan İlaçlar

2.7.1. Fosfodiesteraz inhibitörleri (FDE)

Bugün bilinen 10 ayrı FDE ailesi vardır. Ancak bunlardan FDE 1, 2, 3, 4, 5, 6'nın özellikleri iyi bilinmektedir.

FDE-1 (Kalsiyum-kalmodüline bağımlı FDE): cAMP'yi daha çok da cGMP'yi parçalar. İnhibitörü vinpocetine'dir.

FDE-2 (cGMP ile uyarılan FDE): cAMP ve cGMP'yi parçalar. İnhibitörü EHNA'dır.

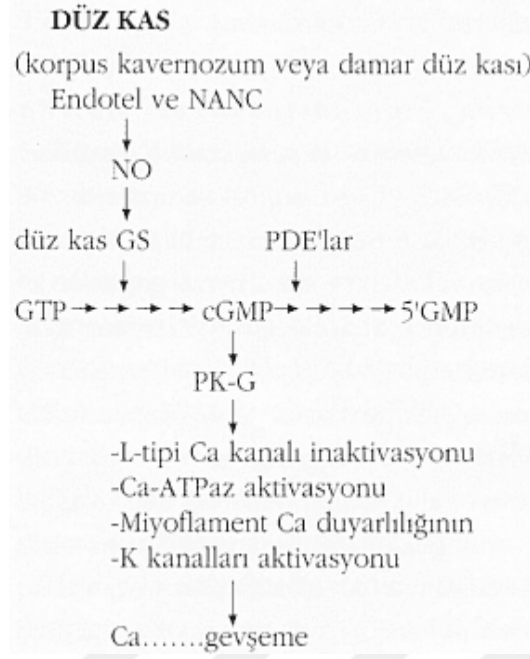
FDE-3 (cGMP ile inhibe edilen FDE): Daha çok cAMP'yi olmak üzere, hem cAMP hem de cGMP'yi parçalar. İnhibitörleri amrinone, milrinone, enoximone, piroximone, trequinsin'dir.

FDE-4 (cAMP'ye özgü FDE): cAMP'yi parçalar. İnhibitörü rolipram'dır.

FDE-5 (cGMP'ye özgü FDE): cGMP'yi parçalar. İnhibitörü: zaprinast, dipiridamol, sildenafil, vardenafil, tadalafil'dir.

FDE-6 (Retinal FDE): cGMP'yi parçalar İnhibitörü: dipiridamol, sildenafil.

Korpus kavernozumda ve düz kaslarda uyarı ile nöronlardan ve endotel hücrelerinden nitrik oksit(NO) sentezlenip salıverilmektedir. NO düz kasta "soluble" GS aktivasyonu ile cGMP sentezini artırarak, gevşemeye neden olmaktadır. NO hem bazal şartlarda, hem de çeşitli endojen ve ekzojen uyarılarla (Asetil kolin, ADP, ATP, anjiyotensin-II, noradrenalin, vazoaaktif intestinal peptid, arasıdonik asit, P maddesi, histamin, bradikinin, serotonin, endotelin, trombin, vazopressin, basınç, makaslama kuvveti) salgılanabilmektedir. NO'nun yarı ömrü oldukça kısadır. Saniyeler içinde (2-30 sn) inaktive olması nedeniyle etkisi yereldir ve kısa sürmektedir. NO organizmada, L-argininin L-sitrüline dönüşümü sırasında açığa çıkmakta ve bu tepkimeyi nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi gerçekleştirmektedir. Korpus kavernozum ve damar düz kasında NO'nun sonuç etkisi gevşemedir. Düğ kas gevşemesi bir dizi reaksiyonla gerçekleşmektedir.



Şekil 12. Düz kas gevşemesi²⁷

Düz kaslar dışında da (vücuttaki hemen hemen tüm hücrelerde) cGMP ikinci haberci olarak rol oynamaktadır ve birçok hücre işlevinin tetiklenmesi sitozolik cGMP düzeylerine bağlıdır. Hücre içi cGMP düzeylerini ise sentez (GS) ve yıkım (FDE) enzimleri belirlemektedir (Şekil 12).^{27,93-96}

2.7.2. Fosfodiesteraz-5 (FDE-5) İnhibitörleri

FDE-5'ler; damar düz kaslarında dilatasyon ve trombosit agregasyon inhibisyonu yaparak erektil disfonksiyon, pulmer hipertansiyon, koroner arter hastalığı, diyabet, testis torsiyonu, derin ven trombozunda ve anti-anjinal tedavide kullanılmaktadır.¹²⁻²⁰

İlk olarak 1998 yılında ABD'de FDA'nın sildenafili erektil disfonksiyonun (ED) tedavisinde uygun bulması ile ED'nin ilk basamak tedavisinde fosfodiesteraz-5 (FDE-5) inhibitörlerinin kullanımı başlamıştır. Bu ilaç grubu sıklıkla ED tedavisinde kullanılmaktadır.⁹¹⁻⁹³

Fosfodiesterazlar (FDE), siklik adozin monofosfat (cAMP) veya siklik guanozin monofosfat (cGMP) fosfodiester bağlarını hidrolize ederek hücrelerde ikincil mesajcı aktivitesinin sonlanmasını katalizleyen 11 farklı aileyi kapsar. FDE inhibitörleri ise hücre içinde cAMP, cGMP veya her ikisinin de düzeyinin artışlarına neden

olurlar. FDE'lerin doku dağılımları ve cAMP-cGMP'ye etkileri farklılık gösterir. FDE-5'ler ilk olarak Corbin ve arkadaşları tarafından tanımlanan FDE-5 enzimi her biri yaklaşık 100.000 Dalton ağırlığında iki alt ünitesi bulunan homodimer yapıda bir enzimdir. İki alt ünitesinin katalitik ve düzenleyici özellikleri olan etki bölgeleri vardır. Katalitik bölüm FDE-5'i için hedef bölgedir ve cGMP'nin bağlanacağı bir bölümü de içerir. cGMP bu noktaya bağlandığı zaman hemen yakınında bulunan katalitik bölge 5'-GMP'ye dönüşür ve böylece cGMP'nin etkisi sonlanır. FDE-5'leri yapısal olarak cGMP'ye benzedikleri için bu bölgeye bağlanırlar. Böylece katalitik aktivite FDE-5'lerini parçalayamaz ve cGMP'nin etkisi devam eder. FDE-5 korpus kaverosum, trombositler, vasküler visseral düz kas hücrelerinde bulunmaktadır.⁹³⁻⁹⁶

Vardenafil, sildenafil ve tadalafil FDE-5'in potent inhibitörleridir. Günümüzde klinik kullanımda üç farklı FDE-5 inhibitörü bulunmaktadır. İlk olarak 1998 yılında Sildenafil (Viagra®, Pfizer) kullanıma girmiştir. Ardından 2003 Ağustos ayında Vardenafil (Levitra®, Bayer/GlaxoSmith Klein) ve Kasım 2003'de ise Tadalafil (Cialis®, Lilly/ICOS) FDA (Food and Drug Administration) onayı almışlardır.

Etki mekanizması: Sildenafilin biyoyararlanımı, maksimum plazma konsantrasyonu (C_{max}) ve C_{max}'a ulaşma süresi (T_{max}) ve yarı ömrü (T_{1/2}) değişiklik durumlarda farklılık göstermektedir. Ortalama biyoyararlanım % 40, ortalama C_{max} % 29'dur. Etki başlangıcı 30-60 dakika, T_{max} 1 saat T_{1/2} ise ortalama 3-4 saat olarak belirtilmektedir. Yağlı yiyecekler ile alındığında C_{max} % 29 azalırken, T_{max} 60 dakika kadar uzar. Yaşlı hastalarda, böbrek ve karaciğer fonksiyonu bozuk kişilerde C_{max} artış gösterir. Primer olarak karaciğerde, % 85 oranında CYP3A4 ile % 15 oranında ise CYP2C89 ile yıkılmaktadır. Atılımı % 80 feçes, % 13 ise idrarla olmaktadır.⁹⁷⁻⁹⁹

Vardenafilin biyoyararlanımı % 15, C_{max}'ı % 20, T_{max}'ı 1 saat, T_{1/2}'si ise 4-5 saat, etki başlangıç süresi 20-30 dakikadır. Yağlı gıdalar ile etkileşim minimal olan vardenafil de karaciğerde CYP3A4 ile metabolize olmaktadır. Vücuttan atımı % 92 feçes, % 5 idrar ile gerçekleşir. Vardenafil kullanımdan 30 dakika sonra etki göstermeye başlar. Bu ilacın da etkinliği ağır yağlı gıdalar ile azalır. Başlangıç dozu 10 mg'dır. Etkinlik ve hastanın toleransına göre 5 veya 20 mg kullanılabilir. Etkinlik konusunda sildenafil ile benzer sonuçlar elde edilmiş ve 12 haftalık kullanım sonrasında erektil kapasitede düzelme değişik etiyolojilere bağlı ED olgularında %66-80 olarak rapor edilmiştir.^{14-17,97-100}

Tadalafil'in farmakokinetik verileri incelendiğinde biyoyaralanımı % 25, Tmax'ı 2 saat, etki bafllangıç süresi 16–45 dakika ve T1/2 17,5 saat olarak belirtilmektedir. Karaciğerde CYP3A4 ile metabolize olan tadalafil % 61 feçes, % 36 idrar ile atılmaktadır.^{97–101}

2.7.2.1. Sildenafil: İlk klinik kullanıma giren ilaç olmasından dolayı sildenafil ile yapılmış çalışma sayısı ve klinik veriler oldukça fazladır. Plasebo kontrollü bir çalışmada klinik etkinlik % 60 olarak bildirilmiştir (plasebo ile % 20). Etiyoloji dikkate alınmaksızın yapılan çalışmalarda Sildenafil'in klinik başarısı % 50–80 arasında değişmektedir.¹⁰²

2.7.2.2. Vardenafil: Ağustos 2003'de FDA onayı alan Vardenafil, şubat 2004'den beri ülkemizde de kullanılmaktadır. Plasebo kontrollü çalışmalarda % 70–79 oranında başarılı sonuçlar bildirilirken, Sildenafil'e yanıt vermeyen hastalarda da % 60 etkinlik belirten çalışmalar da mevcuttur.^{100,103} Tedavi öncesi % 15 olan başarılı cinsel ilişki oranında tedavi ile % 69'a yükselme gösterilmiştir. Plasebo kontrollü çalışmalarda etki bafllangıcı 16. dakikada % 24'e % 34 iken, 30. dakikada % 48'e % 30 olarak bulunmuştur.^{103,104}

Hotta ve arkadaşlarının yaptığı ratlarda akut arteriyel erektil disfonksiyon tedavisinde Vardenafil'in etkin olduğu ortaya konmuştur.¹⁰⁵

Yapılan bir çalışmada, radikal prostatektomi sonrası ED gelişen 400 hastanın % 59'u 10 mg ile % 65'i ise 20 mg ile ereksiyonlarında düzelme bildirmişlerdir.¹⁰⁶

2.7.2.3. Tadalafil: Yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda % 56–64 klinik etkinlik ve 10 mg ile % 61, 20 mg ile % 75 oranında başarılı cinsel ilişki belirtilmektedir. Diğer FDE–5 inhibitörlerinden en önemli farkı uzun etki süresine sahip olmasıdır.^{104,106}

2.7.2.4. Karşılaştırmalı Klinik Çalışmalar

İlaçların klinik kullanımlarına ait literatür verilerinin yaygın olmasına rağmen, her üç FDE–5 inhibitörünü karşılaştıran çalışma sayısı henüz azdır. Her üç ilacın kullanıldığı çalışmalar genellikle ED tedavisinde yapılmıştır.

Günümüzde FDE–5 sıklıkla ED tedavisinde kullanılmaktadır. Hasta yaşı, etiyolojik faktör ve ED'nin ciddiyetinin tercihte etkisini değerlendirildiğinde 55 yaşın

altındaki hastaların % 43 oranında tadalafil, 55–65 arasındakilerin %41, 65 yaşın üzerindeki ise % 46 oranında Vardenafil kullanmayı tercih ettikleri saptanmıştır.¹⁰⁶

İrkörücü ve arkadaşlarının¹² yaptığı deneysel iskemik kolit modelinde sildenafilin etkinliğini ispatlamışlardır.

Radikal prostatektomi sonrası bilateral sinir koruyucu cerrahi yapılanlarda Sildenafil'in etkili olduğu belirtilmesine rağmen, tek taraflı sinir koruyucu cerrahi yapılanlarda veya sinir koruyucu cerrahi yapılmayanlarda ise bu oran daha düşüktür.^{103,104}

Akgül ve arkadaşlarının¹⁰⁷ yaptığı testis torsiyonunda sildenafil ve vardenafil etkinliği çalışmasında; NO sistemi üzerinden etkili oldukları bilinen sildenafil sitrat ve vardenafil HCl'nin testis torsiyonu sonrasında görülen testiküler IR hasarını biyokimyasal ve histopatolojik olarak artırdığı gözlenmiştir.

Yeğinsu ve arkadaşlarının¹⁰⁸ yaptığı sıçan akciğer kontüzyo modelinde, sildenafilinin ortaya çıkan inflamatuvar reaksiyon ve oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir.

Pulmoner arter hipertansiyon tedavisinde(PAH), FDE-5'leri kullanılmaktadır. PAH'li hastalarda, 12 haftalık oral tedavi sonrası pulmoner arter basıncı ve rezistansı azalmış, kardiyak indeks artmıştır. 6-dk yürüme mesafesi artmış ve fonksiyonel sınıf iyileşmiştir. Yapılan deneysel çalışmalarda vardenafilin PAH tedavisinde etkinliği kanıtlanmıştır.^{109,111}

Yan etkiler karşılaştırıldığında hepsinde benzer sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Baş ağrısı, kızarıklık, hazımsızlık ve nazal konjesyon en sık izlenen yan etkilerdir ve doza bağımlı olarak gelişmektedir. Görme üzerine etkiler Sildenafil kullanan hastalarda daha belirgin olarak izlenirken, Vardenafil kullananlarda daha nadirdir. Tadalafil kullananlarda ise belirtilmemiştir. Kızarıklık tadalafil kullanan hastalarda daha nadir izlenir. Buna karşın, bu ilaca bağlı olarak sırt ve kas ağrısı daha sık karşımıza çıkmaktadır.^{103,104}

2.7.2.5. Pentoksifilin

Pentoksifilin (Trental); 1-(5-oxyoheksyl)-3,7 dimethylxantin,1- (5-oxyoheksyl) teobromin ve oxypentifilin olarak ta bilinen, kafein, teobromin ve teofilin benzer özellikleri olan güçlü hemoreolojik özellikte bir metilksantin türevidir.

Pentoksifilin (PTX) fosfodiesteraz inhibasyonu yapan, kimyasal olarak üç elemanı değiştirilerek oluşturulan bir ksantin derivativesidir. Kan viskozitesine etki eder. Mide ve barsak kanalından emilir ve karaciğerde yıkılır. Yıkılma yarı ömrü yaklaşık 2 saat kadardır. Pentoksifilin-Trental, diğer metilksantinlere göre kardiyak yan etkileri çok azdır^{17,20}

Pentoksifilin (PTX) ve metabolitleri, kan viskozitesini azaltarak kanın akışkanlığını arttırlar. Mikrosirkülasyondaki kan akımını artırarak dokunun oksijen alma oranına olumlu etki ederler ve bu nedenle kronik periferik arter hastalığı bulunan hastalarda kullanılırlar. PTX tedavisinin doza bağımlı hemoreolojik etkisini, kan viskozitesinin azalmasının yanında eritrosit esnekliğini artırarak sağladığı gösterilmiştir.

Eritrositlerdeki ATP düzeyinin azalması ve intrasellüler Ca^{2+} konsantrasyonunun artması hipoksi, asidoz, hiperosmolarite ve üremi vb. sebeplerle olur ve bu durum eritrosit hücre membranının sertleşmesi ve deformabilitesinin azalmasıyla sonuçlanır. PTX, fosfodiesteraz inhibasyonu ile eritrosit membranındaki ATP düzeyini yükselterek membran deformabilitesini artırır. Membran deformabilitesindeki artış, eritrosit fleksibilitesindeki artışa, bu da kan viskozitesinin azalmasına ve kan akışkanlığında artışa neden olur.^{17,19}

PTX mikrovasküler konstrüksiyonu inhibe eder, eritrosit ve platelet agregasyonunu bloke eder, fibrinolizisi artırır, plazma fibrinojen seviyelerini azaltır ve lökosit deformabilitesini artırır, adezyonu azaltır, süperoksit salınımını ve nötrofil adezyonunu azaltarak, lökosit hiperaktivitesini baskılar. PTX'nin çok sayıda saptanmış ve potansiyel klinik kullanım alanı mevcuttur. Bunlar vazooklüzif hastalıklar, enfeksiyöz hastalıklar, immune yetmezlikler, hiperkoagulatif tablolardır.^{19,20}

İntestinal mukoza iskemi-reperfüzyon (IR) hasarına karşı hipersensitiftir. PTX tedavisi barsakta IR hasarının histolojik kanıtlarını ve lipid peroksidasyonu hasarının biyokimyasal işaretlerini düzeltir. PTX'nin barsağı IR hasarına karşı koruyucu etki gösterdiği ve bunu iskemik faz sırasında ksantin oksidaz inhibasyonu ile sağladığı gösterilmiştir.²⁰

Karaciğerde PTX iskemi sonrası hepatik yüzey oksijenasyonunu artırır ve hepatosellüler fonksiyonu yeniden düzenler. Bu etkiyi vazodilatasyon, nötrofil ve

kupffer hücrelerinden sitokinlerin salınımının inhibasyonu ve lökositler, eritrositler ve plateletlere hemoreolojik etkileri ile sağlar.¹¹²

Pentoksifilin'in dispepsi, bulantı, kusma, şişkinlik, baş dönmesi, baş ağrısı, angina, hafif hipotansiyon, kardiak aritmi, hipokalsemi, hipermagnezemi, lökopeni, pansitopeni, karaciğer enzimlerinde yükselme, sarılık, konjoktivit, grip benzeri belirtiler, ürtiker, epistaksis, parestezi gibi yan etkileri mevcuttur.²⁰

PTX, karaciğer de iskemik-reperfüzyon, kolonda iskemi, peritonda adezyon çalışmalarında, karaciğer nakil modellerinde, hipoksik akciğer modellerinde, bakteriyal translokasyon modellerinde kullanılabilir.113

Cömert ve ark.¹¹⁴ 'ının yaptığı deneysel bir çalışmada pentoksifilin'in tıkaçıcı sarılığı bulunan sıçanlardaki intestinal anastomoz üzerine olan etkilerini araştırmıştır.

Para Membrives ve ark.¹¹⁵ 'ının yaptığı deneysel çalışmada, pentoksifilinin, iskemik anastomoz iyileşmesine pozitif etkisinin olduğunu, anastomoz kaçacağını azaltması ve patlama basıncını artırması ile göstermişlerdir. Anastomoz iyileşmesinde pentoksifilinin hangi mekanizma ile etki gösterdiği net olmamakla birlikte, kollagen sentezi ve neovaskülarizasyonu uyarıcı ve immünomodülatör etkisinin rol oynadığını belirtmiştir.¹¹⁵

Gülay ve ark,¹¹⁶ ise pentoksifilinin ince barsak anastomozunda iskemik reperfüzyon hasarını azalttığını, kollojen sentezini ve anastomoz gücünü artırıcı etkisi ile göstermiştir.

Literatürde pentoksifilinin, kollajen sentezi üzerine olumsuz etkisini vurgulayan yayınlar da mevcuttur. Çakmak ve ark, pentoksifilinin, cilt ve tendon kapsülündeki fibroblastlar üzerine etki ederek laminin ve kollajen üretimini baskıladığını göstermişlerdir.¹¹⁷

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Etik

Bu deneysel çalışma Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel ve Hayvan Araştırma Merkezi'nde (DEHAMER), Ocak-Haziran 2013 tarihleri arasında yapıldı. Çalışma ile ilgili olarak Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onayı alındı. (27.5.2013 tarih ve etik kurul onay no: 332.2013.Mar)

3.2. Hayvanlar

Çalışmada ağırlıkları 200–250 gram arasında değişen, 28–32 haftalık 40 adet dişi Wistar Albino sıçan kullanıldı. Deney süresince ışık düzeni 12 saat gündüz, 12 saat gece olacak şekilde ayarlandı, ratlar en fazla 3 rat olacak şekilde kafeslere yerleştirildiler ve yaklaşık 23±°C oda sıcaklığında barındırıldılar. Araştırma süresince dinlendirilmiş musluk suyu ve standart pelet yem verildi.

3.3. Verilen İlaçlar

Ratlarda anestezi, intramusküler Ketamine hidroklorid (Ketalar, Parke Davis ve Eczacıbaşı, İstanbul) 100 mg/kg dozunda ve intramusküler 10 mg/kg Largactil (Largactil, Eczacıbaşı Rhone Poulenc, İstanbul) ile anestezi sağlanıp, deney süresince spontan solunuma bırakıldı. Anestezi öncesi sıçanlar tartılarak kaydedildi (Tablo 10–12, Şekil 14).

Tablo 10. Anestezik Ajanlar

Ajan(lar)	Doz	Uygulama yolu	Veriliş sıklığı	Etki süresi
Largactil	10 mg/kg	İ.M.	Tek doz	30 dakika
Ketamine HCl	100mg/kg	İ.M.	Tek doz	15–20 dakika

Vardenafil (Levitra; Bayer, Ümraniye-İstanbul) tabletleri (10 mg) satın alınarak su içerisinde çözündürülerek homojen bir ilaç solusyonu hazırlandı. İlk ilaç cerrahi işlemden sonra 2 saat içerisinde orogastrik tüp ile verildi.

Pentoksifilin (Hemopene, İbrahim Etem, Topkapı-İstanbul) ampulu (100 mg,5 cc) satın alınarak serum fizyolojik içerisine karıştırıldıktan sonra 25 mg/kg/gün dozunda intramusküler olarak verildi. İlk ilaç cerrahi işlemden sonra 2 saat içerisinde intramusküler verildi.

3.4. Gruplar

Sıçanlar randomize olarak eşit sayıda 5 gruba ayrıldı (Sham, kontrol, vardenafilin 5 mg, vardenafilin 10 mg ve pentoksifilin grubu).

Grup-1 (Sham grubu): Laparotomi yapıp kapatıldı (n=8) ,

Grup 2 (Kontrol grubu) : Laparotomi ve İK modelinden sonra oral 10mg/kg %0,9 NaCl verildi.3 gün boyunca aynı saatlerde oral 10mg/kg %0,9 NaCl verildi (n=8).

Grup-3 (Vardenafil 5 mg grubu): Laparotomi ve İK modelinden sonra 5 mg/kg/gün oral Vardenafil verildi.3 gün boyunca aynı saatlerde orogastrik kanül ile oral 5 mg/kg/gün vardenafilin) (n=8)

Grup-4 (Vardenafil 10 mg grubu): Laparotomi ve İK modelinden sonra 10 mg/kg/gün Vardenafil verildi. 3 gün boyunca aynı saatlerde orogastrik kanül ile oral 10 mg/kg/gün vardenafil) (n=8)

Grup-5 (Pentoksifilin grubu): Laparotomi ve İK modelinden sonra intramusküler 50 mg/kg/gün verildi. Pentoksifilin 3 gün boyunca aynı saatlerde intramusküler 50 mg/kg/gün verildi.

Tablo 11. Deney Grupları

Deney Grupları	Verilerin analizi için öngörülen hayvan sayısı
Grup-1 (Shamm grubu)	8
Grup 2 (Kontrol grubu)	8
Grup-3 (Vardenafil 5 mg grubu)	8
Grup-4 (Vardenafil 10 mg grubu)	8
Grup-5 (Pentoksifilin grubu)	8
Toplam:	40

Tablo 12. Verilen İlaçlar ve Veriliş Yollar

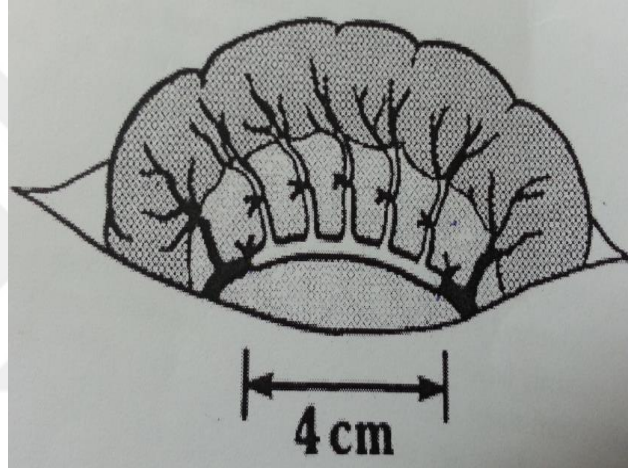
Ajan	Doz	Uygulama yolu ve hacim	Veriliş sıklığı	Etki süresi
%0.9 NaCl	5 ml/kg	Oral	Günde bir defa	3 gün
Vardenafil	5 mg/kg	Oral	Günde bir defa	3 gün
Vardenafil	10 mg/kg	Oral	Günde bir defa	3 gün
Pentoksifilin	50mg/kg	İM	Günde bir defa	3 gün

3.5. Cerrahi Yöntem

Anestezi induksiyonu intraperitoneal olarak 100 mg/kg ketamin ve 10 mg/kg largactil ile sağlandı. Anestezi sonrasında uygun tıraş ve %10 povidin iodin ile boyama yapıldı. Deneysel İK oluşturmak için Griffen ve Hagihara'nın¹¹⁸ tarif ettiği şekilde oluşturuldu (Şekil 13). Bu metoda göre; anestezi sonrası median laparotomi yapıldı

(Şekil 15,16). Sol kolon batın dışına alındı. Sol kolonun 4 cm uzunluğundaki segmentinin marginal arterleri iki ayrı yerden ve bütün vasa rectiler 4/0 ipek (Ethicon, Edinburgh, UK) ile bağlanarak iskemik kolit oluturuldu (Şekil11). Ardından sol kolon batına anatomik pozisyonda yerleştirildi. Batın 3/0 ipek (Silk, Doğan İstanbul) ile kontinü kapatıldı (Şekil 17,18).

Anestezi sonrası kendine gelen sıçanlar kafeslerine alınıp su ve yem almalarına izin verildi. Bütün ratlar 72 saat devaskularizasyon sonrası sakrifiye edildi. Kolonik dokular incelenmek için rezeke edildi. Kolonun marjinal arter ve dallarının bağlanmasında perforasyon veya eksitus görülmedi.



Şekil 13. Griffen ve Hagihara'nın tarif ettiği İK modeli ¹¹⁸



Şekil 14. Sıçan ağırlık ölçümü



Şekil 15. Anestezi sonrası cerrahi temiz alan



Şekil 16. Orta hat laparatomisi



Şekil 17. Sol kolonda marjinal arter ve vasa rektlerin bağlanması



Şekil 18 a, b: İskemik kolit oluşturulduktan sonra batin kapatılması.



Şekil 19. Orogastrik tüp ile Vardenafil verilmesi



Şekil 20. İntramusküler Pentoksifilin verilmesi

3.6. Makroskopik Kolon İncelenmesi

Sakrifikasyon öncesi ratlara anestezi verilip ardından median laparotomi yapılarak tekrar açıldı. Abdominal kavite incelenerek; asidik sıvı barsak dilatasyonu, serozal değişiklik ve perforasyon olup olmadığı değerlendirildi. Kolonun devaskülarize segmenti eksize edilip longitudinal olarak antimezenterik taraftan açıldı.

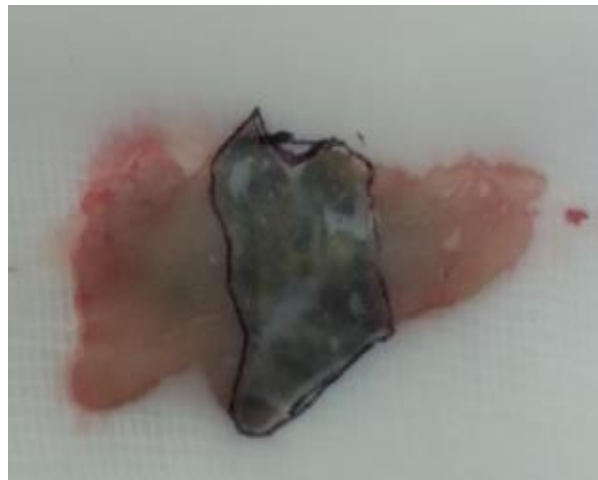
Dokuların incelemesi, örneklerin hangi gruba ait olduğunu bilmeyen patoloğ tarafından yapıldı. Gomella ve arkadaşlarının¹¹⁹ tarif ettiği şekilde; eksize edilip açılmış kolon mukozası üzerindeki iskemik değişiklikleri temiz graf kâğıdının üzerinde değerlendirildi.¹¹⁹ Wallace tarafınca tanımlanan makroskopik hasar skorlama sistemi (Macroscopically visible damage, MVD) kullanılarak hasar şiddeti ölçüldü (Tablo13) (Şekil 21 a,b,c).^{120,121}

Tablo 13. Makroskopik Hasar Skorlaması (Macroscopically visible damage, MVD) ¹²⁰

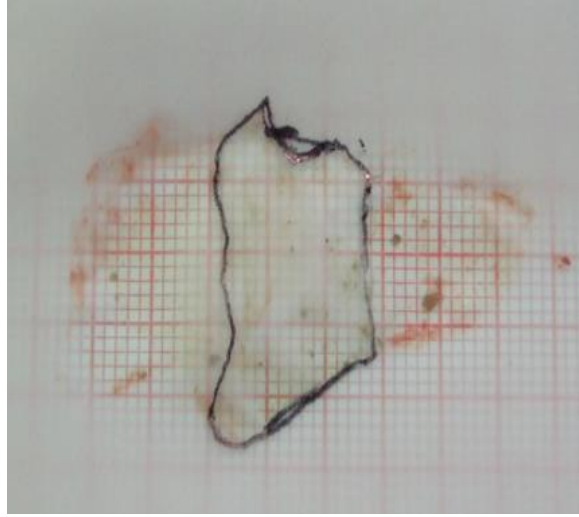
0	Hasar yok
1	Fokal hiperemi var, ülser yok
2	Hiperemi veya kolon duvarında kalınlaşma olmaksızın lineer ülserasyon
3	Bir bölgede inflamasyon ile birlikte lineer ülserasyon
4	İki ya da daha fazla bölgede ülserasyon ve inflamasyon bölgesi
5	İki ya da daha fazla majör ülserasyon ve inflamasyon, bir ya da daha fazla yerdeki hasarın 1 cm'den daha uzun kolon segmentini tutması
6 - 10	Ülser ve inflamasyon bölgesinin 2 cm'den daha uzun kolon segmentini tutması (her 1 cm'lik hasar için skor 1 birim arttırıldı)

3.7. Histopatolojik İnceleme

Histopatolojik inceleme Marmara Üniversitesi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı' nda yapıldı. % 10 Formaldehid solusyonu ile fikse edilen sol kolona ait doku örnekleri 5-çm' lik parçalara bölünerek histopatolojik inceleme için ayrıldı. Dokuların incelemesi, örneklerin hangi gruba ait olduğunu bilmeyen patoloğ tarafından yapıldı. Chiu tarafınca¹²² tanımlanan iskemik hasar sınıflaması kullanılarak histopatolojik değerlendirme ve iskemik hasar şiddeti ölçüldü (Tablo 14).



Şekil 21 a. İskemik segmentin ölçülmesi(Graf kâğıdı ile)



Şekil 21 b. İskemik segmentin ölçülmesi



Şekil 21 c. İK'te iskemik alan ölçümü

Tablo 14. İskemik Hasarda Chiu Sınıflaması¹²²

EVRE	BULGU
1	Normal villus
2	Subepitelyal alanın gelişmesi, villusların tepesinde kapiler konjesyon.
3	Subepitelyal alanın genişlemesi ile epitelyal tabakanın lamina propriadan orta derecede ayrılması.
4	Villusların alt kısımlarının lamina propriadan ileri derecede ayrılması.
5	Villusların soyulması, kapiler dilatasyon, lamina proprianın geçirgenliğinde artma.
6	Lamina propriada parçalanma, hemoraji ve ülserasyon.

3.8. Doku Malondialdehit Ölçümü (MDA)

Malondialdehit (MDA) lipid peroksidasyonunun ikincil bir ürünü olup, lipitlere bağlı peroksidasyonun belirlenmesinde kullanılan bir parametredir. Uchiyama ve Mihara tarafınca¹³⁶ tanımlanan MDA, oksidatif hasarın düzeyini göstermede kullanılmaktadır. Malondialdehit ölçümü için kolonik dokular -80 °C 'de bekletildi. Doku örnekleri; 180 mmol KCL ve 10 mmol EDTA içeren 50 mmol ph 7,4 Tris-HCl tamponlu solüsyonda hmojenize edilip tartıldı. MDA konsantrasyonu yüksek performans sıvı kromatografisi (high-performance liquid chromatography, HPLC) ile değerlendirildi.¹³⁶

MDA, non-enzimatik oksidatif lipid peroksitlerinin parçalanması sonucu oluşan toksik etkili son ürünlerden birisidir. İkidenden fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin otooksidasyonunda veya eikozanoid sentezinde serbestleşen siklik endoperoksitler MDA'nın asıl kaynağını oluşturmaktadır. MDA miktarının ölçümü, lipid peroksit düzeylerinin saptanmasında sıklıkla kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra, peroksidasyon sırasında oluşan dien konjugatlarının ölçümü de in vivo lipid peroksitlerinin düzeyini yansıtmaktadır.¹³⁷⁻¹³⁹

Lipid peroksidasyonunun; hücre zarının lipid yapısındaki değişiklikler nedeni ile hücre zarı işlevinin bozulması, oluşan serbest radikallerin enzimler ve diğer hücre bileşenleri üzerine etkisi, son ürünler olan aldehitlerin sitotoksik etkileri gibi farklı yollarla hücre hasarına neden olduğu düşünülmektedir. Her üç olayın da eşit derecede etkili olduğu veya birlikte ya da birbirlerinin ardınca etkili oldukları ileri sürülmektedir. Bununla birlikte, aldehit yapılı bileşiklerin uzun yaşam süreli ve zarları geçebilme özelliğinde olması, lipid peroksidasyonunun hedef organlardaki etkilerinden bu bileşiklerin sorumlu olduğunu düşündürmektedir.¹⁴⁰

3.9. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada elde edilen veriler SPSS 20 Paket programı yardımıyla analiz edilmiştir (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, IL). İki gruplu karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi, 3 ve daha fazla gruplu karşılaştırmalarda ise Benferoni düzeltilmeli Kruskal-Wallis H testi kullanılmıştır. Sonuçlar ortalama ± standart sapma (min - max) olarak ifade edilmiştir Değişkenler arasındaki bağımlılığa ise Fisher's Exact Testi ile bakılmıştır. Anlamlılık seviyesi olarak 0,05 kullanılmış olup, p<0,05 olması durumunda anlamlı farklılığın olduğu, p>0,05 olması durumunda ise

anlamli farklilikin olmadigi belirtilmistir. Çoklu karšilastirmalarda Benforini testi uygulanmistir ve $p < 0,01$ olduđu durumlar istatistiksel olarak anlamli kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışma boyunca hiçbir grupta rat ölümü olmadı.

4.1. Ağırlıkların Karşılaştırılması

Çalışmada toplam 40 rat kullanıldı. Her bir gruptaki ratların ağırlıkları ölçülüp kaydedildi. Grupların ortalama mean ve median değerleri ve standart sapmaları bulundu. Sham grubu (A) ve kontrol grubu (B), Vardenafil 10 mg grubu (C), Vardenafil 5 mg grubu (D), Pentoksifilin grubu (E) ile ağırlıkları arasında Benferoni düzeltilmeli Kruskal-Wallis H Testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,01$) (Tablo 15).

Tablo 15. Grupların Ağırlıkları Arasındaki Karşılaştırma ($p<0,01$)

	Gruplar	Kruskall-Wallis H Testi									
		n	Mean	Median	Minimum	Maximum	ss	Mean Rank	H	p	İkili * Karşılaştırma
Ağırlık	A=Sham grubu	8	213,1	214,0	202,0	222,0	7,5	31,1	26,5	0,0001	A-B B-C B-D B-E
	B=Kontrol grubu	8	181,4	180,0	175,0	191,0	5,6	5,6			
	C=Vardenafil 10 mg grubu	8	219,4	219,0	197,0	240,0	16,9	32,9			
	D=Vardenafil 5 mg grubu	8	220,8	218,0	187,0	252,0	24,4	32,7			
	E=Pentoksifilin grubu	8	217,8	210,5	190,0	282,0	29,0	29,4			
	Total	40	207,9	205,5	175,0	282,0	22,3				

4.2. Makroskopik Hasar

Çalışmada makroskopik hasar, asidik sıvı, barsak dilatasyonu, serozal değişiklik varlığı, perforasyon ve yapışıklık olup olmadığı belirlendi. Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldı. Makroskopik olarak asidik sıvı, barsak dilatasyonu, serozal değişiklik varlığı grupların, sham ve kontrol grubuyla karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Makroskopik olarak perforasyon ve yapışıklık olup olmaması grupların karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) Tablo 16).

Tablo 16. Ratlarda Makroskopik Hasar Karşılaştırması (p<0,05)

		Asidik sıvı		Barsak dilatasyonu		Serozal değişiklik		Perforasyon		Yapışıklık	
		Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var
Sham grubu	n	8	0	8	0	8	0	8	0	8	0
	%	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0
Kontrol grubu	n	0	8	0	8	0	8	5	3	0	100
	%	0	100	0	100	0	100	62,5	37,5	0	100
Vardenafil 10 mg	n	5	3	6	2	6	2	8	0	2	6
	%	62,5	37,5	75	25	75	25	100	0	25	75
Vardenafil 5 mg	n	6	2	5	3	8	0	8	0	2	6
	%	75	25	62,5	37,5	100	0	100	0	25	75
Pentoksifilin grubu	n	8	0	6	2	8	0	8	0	3	5
	%	100	0	75	25	100	0	100	0	37,5	62,5
İstatistik	P ve ikili karşılaştırma	A-B(0,001), B-C (0,026), B-D(0,007), B-E (0,0001)		A-B(0,001), B-C (0,007), B-D(0,026), B-E (0,007)		A-B(0,0001), B-C (0,007), B-D (0,0001), B-E (0,0001)		A-B(0,201), B-C (0,201), B-D (0,201), B-E (0,201)		A-B(0,467), B-C(0,467), B-D(0,467), B-E (0,201)	

Makroskopik hasar Gomella ve arkadaşlarının tarif ettiği şekilde ölçüldü.¹¹⁹ Çalışmada iskemik alanlar sırasıyla; kontrol grubunda 63,3 mm², Vardenafil 5 mg ve 10 mg grubunda 3,4 ve 9,6 mm², Pentoksifilin grubunda 2,8 mm² bulundu. Tablo 17’ de gruplar arasında yapılan gomella iskemik alan karşılaştırmaları görülmektedir. İkili grupların karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı olarak saptanıldı (p<0,05) (Tablo 17).

Tablo 17. Ratlarda Gomella İskemik Alan Karşılaştırması

	Grup	n	Mean	Median	Minimum	Maximum	ss	Kruskall-Wallis H Testi			
								Mean Rank	H	p	İkili * Karşılaştırma
Gomella İskemik Alan	A=Sham grubu	8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	8,5	30,2	0,0001	A-B
	B=Kontrol grubu	8	63,3	42,5	17,0	235,0	71,9	44,0			A-C
	C=Vardenafil 10 mg grubu	8	9,6	5,5	0,0	45,0	14,5	30,4			A-D
	D=Vardenafil 5 mg grubu	8	3,4	4,5	0,0	5,0	2,2	23,9			A-E
	E=Pentoksifilin grubu	8	2,8	2,0	0,0	8,0	3,0	20,5			B-C
	Total	40	13,6	4,0	0,0	235,0	36,3				B-D
											B-E

Çalışmada kolon mukozasındaki hiperemi, ülserasyon, inflamasyon değerlendirilerek, kolon makroskopik olarak skorlanarak değerlendirildi. Wallace

makroskopik hasar skorlaması kullanıldı.¹²⁰ Sham ve kontrol grubunun, Vardenafil ve Pentoksifilin gruplarıyla karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,01$). Ancak, Vardenafilin gruplarının kendi aralarındaki karşılaştırma ve Pentoksifilin ile Vardenafilin gruplarının karşılaştırması istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,01$)(Tablo 18,20).

Tablo18. Wallace Skorlaması ve Karşılaştırmalar ($P < 0,01$)

Grup	Rat Sayısı	Wallacesınıflaması						İkili grup karşılaştırmaları (P değeri)
		0	1	2	3	4	5	
A- Sham grubu	8	8	0	0	0	0	0	A-B (0,0001), A-C (0,003), A-D(0,003), A-E (0,009),B-C (0,003),B-D(0,001), B-E(0,001), C-D(0,679), C-E(0,424),D-E(0,602)
B- Kontrol grubu	8	0	1	3	2	1	1	
C- Vardenafil 10 mg	8	2	5	1	0	0	0	
D- Vardenafil 5mg	8	2	6	0	0	0	0	
E- Pentoksifilin grubu	8	3	5	0	0	0	0	

4.3. Histopatolojik Değerlendirme

Kolonun histopatolojik incelemesinde; akut ve kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu, fibrin depozisyonu, submukozal ödem, epitelyum nekrozu, mukozal ülserin varlığına göre değerlendirildi. Histopatolojik değerlendirme olan Chiu sınıflaması kullanıldı.¹²² Sham ve kontrol grubunun, Vardenafil ve Pentoksifilin gruplarıyla karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,01$). Ancak, Vardenafil gruplarının kendi aralarındaki karşılaştırma ve Pentoksifilin ile Vardenafil gruplarının karşılaştırması istatistiksel olarak anlamsızdı ($p > 0,01$) (Tablo 19,20) (Şekil 22–25).

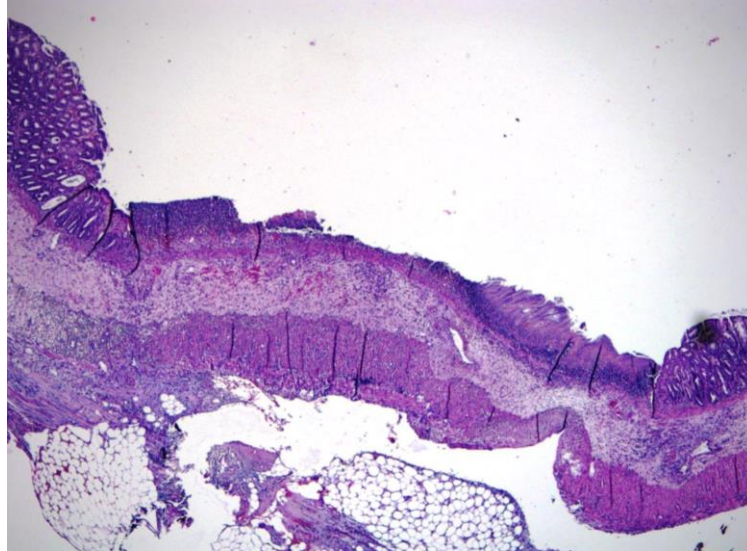
Tablo19: Chiu Skorlaması ve Grupların Karşılaştırılması

Grup	Rat Sayısı	Chiu sınıflaması						İkili grup karşılaştırmaları (P değeri)
		0	1	2	3	4	5	
A-Sham grubu	8	8	0	0	0	0	0	A-B (0,0001), A-C(0,003), A-D(0,009),A-E (0,009),B-C (0,006),B-D(0,001), B-E(0,001), C-D(0,424), C-E(0,424),D-E(0,333)
B-Kontrol grubu	8	0	1	3	0	1	3	
C-Vardenafil 10 mg	8	2	5	0	1	0	0	
D-Vardenafil 5mg	8	3	5	0	0	0	0	
E-Pentoksifilin grubu	8	3	5	0	0	0	0	

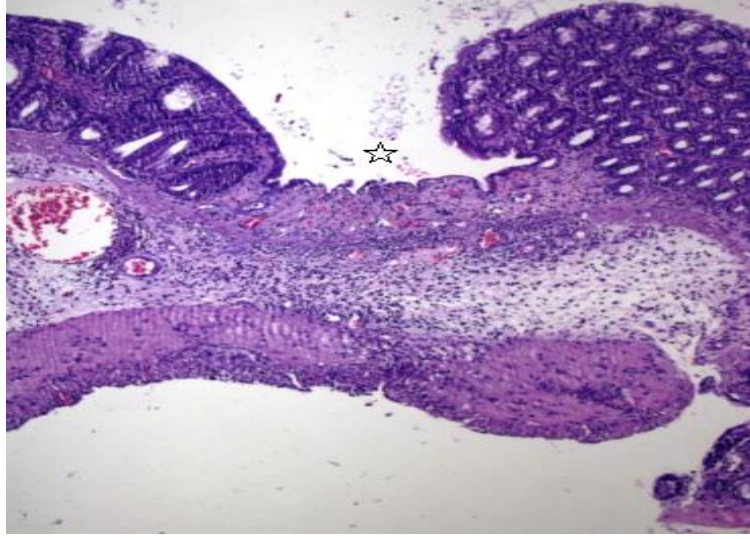
Tablo 20. Ratlarda Wallace ve Chiu Sınıflamasının Karşılaştırması

	Grup	Kruskall-Wallis H								
		n	Mean	Median	Min	Max	ss	Mean Rank	H	P
Wallace sınıflaması	1=Sham grubu	8	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	10,5	28,16	p=0,0001<0,05
	2=Kontrol grubu	8	2,750	2,500	1,000	5,000	1,282	43		
	3=Vardenafil 10 mg grubu	8	0,875	1,000	0,000	2,000	0,641	27		
	4=Vardenafil 5 mg grubu	8	0,750	1,000	0,000	1,000	0,463	25,5		
	5=Pentoksifilin grubu	8	0,625	1,000	0,000	1,000	0,518	23		
Chiu sınıflaması	1=Sham grubu	8	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	11	27,13	p=0,0001<0,05
	2=Kontrol grubu	8	3,250	3,000	1,000	5,000	1,669	42,875		
	3=Vardenafil 10 mg grubu	8	1,000	1,000	0,000	3,000	0,926	27,625		
	4=Vardenafil 5 mg grubu	8	0,625	1,000	0,000	1,000	0,518	23,5		
	5=Pentoksifilin grubu	8	0,625	1,000	0,000	1,000	0,518	23,5		

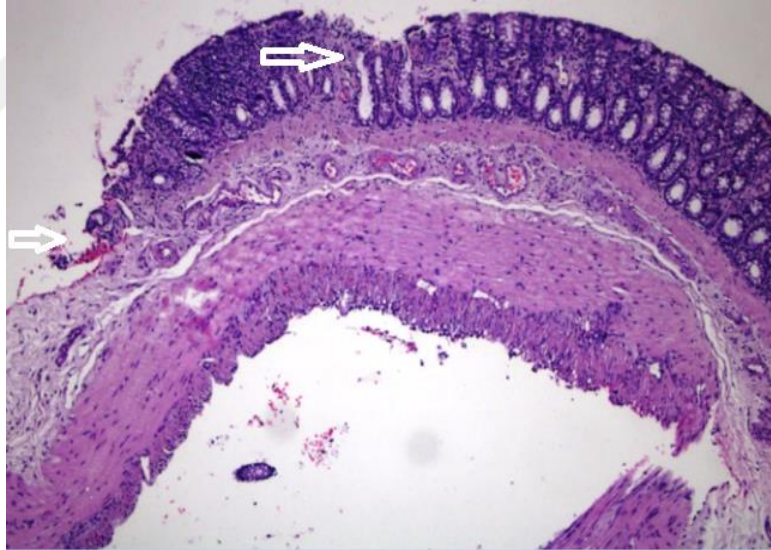
4.4. Grupların, Mikroskopik Olarak Histopatolojik Görünümleri



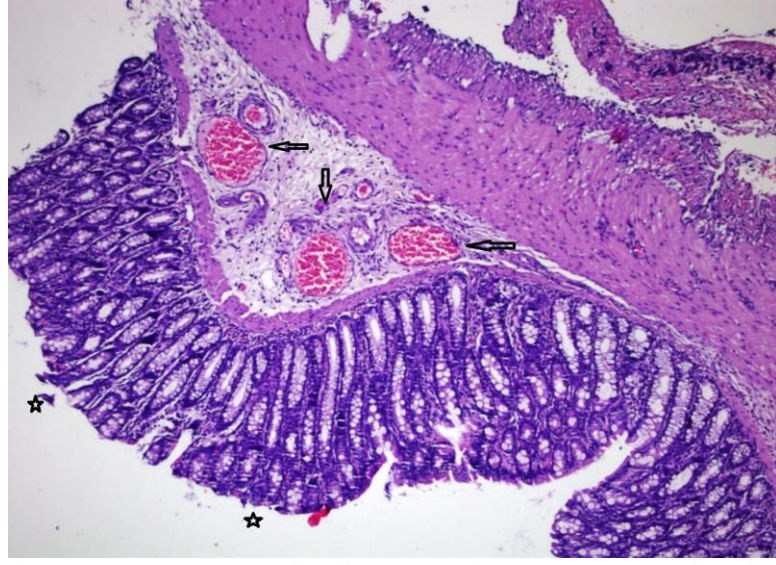
Şekil 22. Kontrol grubu. Yaygın massive epitelial ayrışma alanları ve transmural nekroz varlığı. ["Chiu" sınıflaması-grade 5] (H&Ex40).



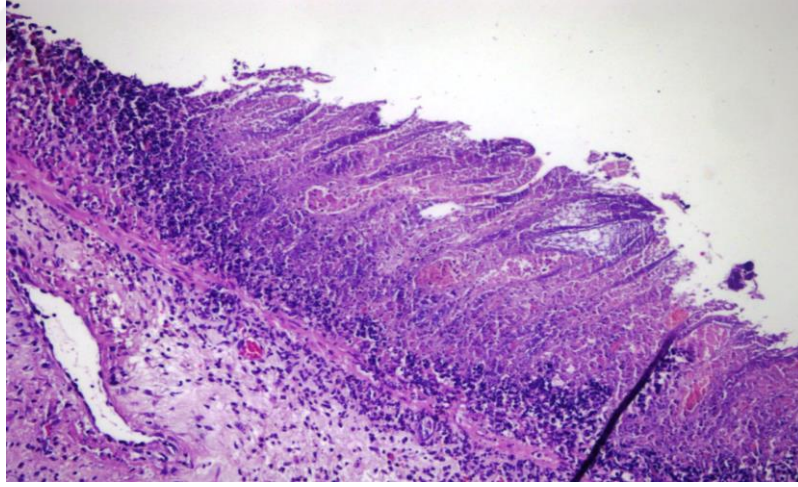
Şekil 23. Kontrol grubu. Massive epitelial ayrışma (asteriks ile işaretli) alanları ["Chiu" sınıflaması- grade 3] (H&Ex100).



Şekil 24. Massive epitelial ayrışma (ok ile işaretli) alanları ["Chiu" sınıflaması-grade3] (H&Ex100).



Şekil 25. Vardenafil grubu. Subepitelial "Gruenhagen's space" (asteriks ile işaretli) ve kapiller kojesyon (ok ile işaretli) ["Chiu" sınıflaması- grade 1] (H&Ex200)



Şekil 26. Pentoksifilin grubu. Mukozal iskemik nekroz alanı (H&Ex200).

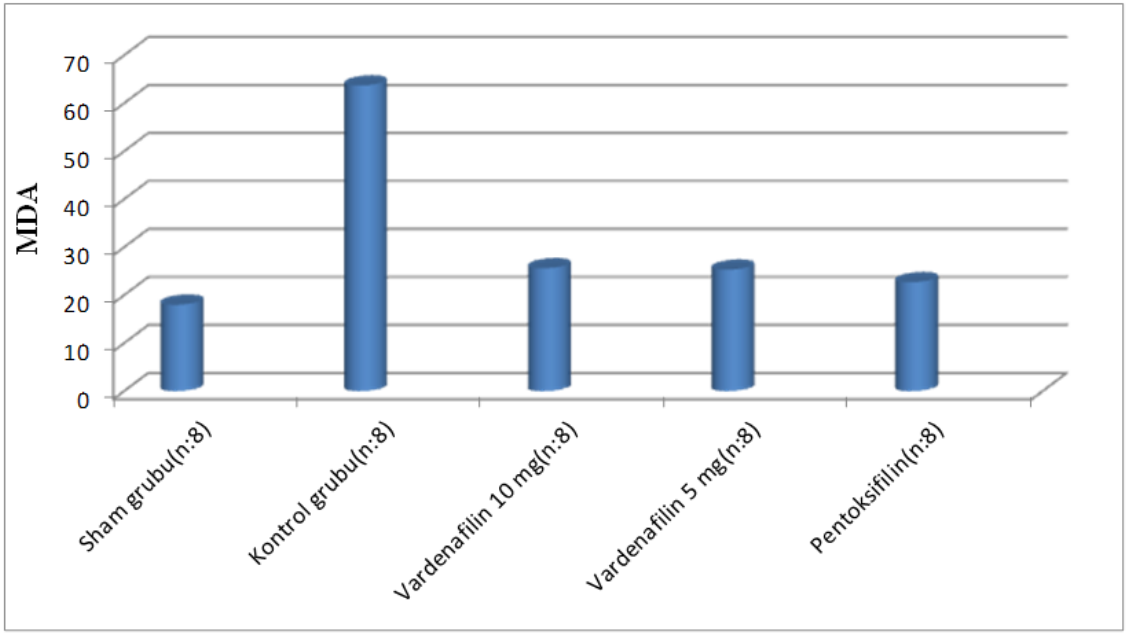
4.5. Doku Malondialdehit Ölçümü (MDA)

MDA lipid peroksidasyonunun ikincil bir ürünü olup, lipitlere bağlı peroksidasyonun belirlenmesinde kullanılan belirteçtir. Oksidatif hasarın düzeyini göstermede kullanılır. Tablo 21’de MDA değerleri arasındaki karşılaştırma görülmektedir. Grupların ortalama mean ve median değerleri ve standart sapmaları bulundu. MDA değerleri sırasıyla; sham ve kontrol grubunda 18 ve 63,7 nmol/gr, Vardenafil 5 mg ve 10 mg grubunda 25,3 ve 25,6 nmol/gr, Pentoksifilin grubunda 22,7 nmol/gr olarak bulundu. Grupların karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p:0,0001$).

Tablo 21. Gruplardaki MDA Değerleri ve Grupların Karşılaştırması

	Grup	n	Mean	Median	Minimum	Maximum	ss	Kruskall-Wallis H Testi			
								Mean Rank	H	p	İkili * Karşılaştırma
MDA	A=Sham grubu	8	18,0	18,1	10,9	29,8	6,6	13,6	23,5	0,0001	A-B B-C B-D B-E
	B=Kontrol grubu	8	63,7	63,1	43,4	97,7	19,4	44,4			
	C=Vardenafil 10 mg grubu	8	25,6	25,6	15,7	38,8	7,5	24,8			
	D=Vardenafil 5 mg grubu	8	25,3	26,2	16,2	32,2	5,7	26,1			
	E=Pentoksifilin grubu	8	22,7	20,8	14,5	41,2	8,9	19,6			
	Total	40	29,7	24,6	10,9	97,7	18,6				

* $P<0,01$



Şekil 27. Ratlardaki MDA değerleri

5. TARTIŞMA

İskemik kolit, iskemik kolon hastalıklarının en sık görülenidir. İlk olarak 1960' larda Boley ve arkadaşları iskemik koliti tarif etmiştir. Ancak, Marston ve arkadaşları iskemik kolit terimini ilk kullanmıştır.¹²³ İK yıllık insidansı genel popülasyonda 100.000 kişide 4,5–44 ' tür ve acil servise giren karın ağrılı hastaların 1/2000' ini oluşturmaktadır. Genellikle yaşlı kişilerde görülmesine karşın gençlerde de görülebilmektedir.^{39–42} Yaşlı hastalarda hikâyede tipik olarak aterosklerozis ve düşük kan akımına neden olan koroner arter hastalığı veya konjestif kalp yetmezliği bulunmaktadır. İK sıklıkla aortik cerrahi ve abdominal aort cerrahisi sonrasında da görülebilir. Gençlerde predispozan faktör olmadan veya vaskülitler, kokain bağımlılarında, maraton koşucularında, koagülopatilerde, dijital, nazal dekonjestan, oral kontraseptif, bazı NSAİ ilaçlar ile nadiren baryum enema ve kolonoskopi sonrası görülebilmektedir (Tablo 3).^{38,124,125}

İK çeşitli nedenlerle oluşmuş hipoperfüzyondan sonuçlanan kolonik hasarı ifade etmektedir. Kolonik hasara yol açan asıl etken, yetersiz doku perfüzyonu sonucu oksijen dağılımının azalmasıdır.^{46–48,126} Sol kolon özellikle splenik fleksura İK'in en sık görüldüğü yerdir. Sağ kolonda da giderek görülme insidansı artmaktadır. Splenik fleksuranın iki mezenterik arter arasındaki sınırlı alanlardan "watershed area" dolayı potansiyel dezavantajı vardır.^{7,45–52} Yapılan deneysel çalışmalarda mirosirkülasyon bozukluğundan kaynaklanan kolonik hasar, insanlarda görülen iskemik kolite benzer olduğu ortaya konmuştur.^{127–129} İncebarsak hastalıkları veya düşük akım durumlarında bu alanlarda nonoklüziv İK meydana gelmektedir. İskemi sadece mukozayı etkileyebilirken, transmural tüm kolon tabakalarını etkileyip striktüre de yolaçabilmektedir. Fulminan vakalarda progresif ileyip gangrene neden olmaktadır.^{36–39}

İK klinik tablosu geniştir; kendini sınırlayan hafif formdan, ani ilerleyip hayati tehlikeye sokan forma kadar uzanmaktadır. Sıklıkla hastalar ani başlayan karın ağrısı, bulantı ve kusma, diyare (sıklıkla kanlı) ile başvururlar. SIRS (Systemic inflammatory response syndrome) bulguları, karın distansiyonu ve abdominal hassasiyet görülebilir. Hafif formda hasar mukoza ve submukozadadır, hasar kendini sınırlar ve genellikle medikal tedaviye yanıt vermektedir. Oral besleme kesilip barsaklar dinlendirilir, nazogastrik tüp takılır, parenteral antibiyotikler başlanarak destek tedavisi

verilebilir.^{1,4,38,57,82-84} Ciddi formlarda kolon tam kat tutulur, prognoz kötüdür, sıklıkla cerrahi tedavi gerekmektedir. Farklı çalışmalarda ciddi formun görülme oranı % 5-50'dir (Tablo 9).^{77,78,85-90,130}

FDE-5'ler nitrik oksit (NO) bağımlı cGMP'nin yıkımını engelleyerek damar düz kaslarında dilatasyon ve trombosit agregasyon inhibisyonu yapmaktadır. Sildenafil, vardenafil ve tadalafil FDE-5'in potent inhibitörleridir. FDE-5'lerle yapılan klinik çalışmalarda, erektil disfonksiyon tedavisinde etkin kullanımı kanıtlanmıştır. Bunun dışında pulmer hipertansiyon, koroner arter hastalığı, diabet, testis torsiyonu, derin ven trombozunda ve anti-anjinal tedavide kullanılmaktadır (Şekil 12).^{12-20,93-96,131-133}

DM'lu hastalarda Vardenafil 20 mg ile daha önce 100 mg sildenafille dahi yanıt vermeyen hastalarda % 54 oranında cinsel ilişki için yeterli ereksiyon elde edilmiştir. Yapılan bir çalışmada, radikal prostatektomi sonrası ED gelişen 400 hastanın % 59'u 10 mg vardenafil ile % 65'i ise 20 mg vardenafil ile ereksiyonlarında düzelme bildirmişlerdir.¹⁰⁶

Pentoksifilin (PTX); kafein, teobromin ve teofiline benzer özellikleri olan, güçlü hemoreolojik özellikte olup, fosfodiesteraz inhibisyonu yapmaktadır.¹⁷⁻²⁰ PTX mikrovasküler konstrüksiyonu inhibe eder, eritrosit ve platelet agregasyonunu bloke eder, fibrinolizizi artırır, plazma fibrinojen seviyelerini azaltır. Ayrıca PTX, lökosit deformabilitesini artırır, adezyonu azaltır, süperoksit salınımını ve nötrofil adezyonunu azaltarak, lökosit hiperaktivitesini baskılamaktadır. PTX'nin çok sayıda saptanmış ve potansiyel klinik kullanım alanı mevcuttur. Bunlar vazooklüzif hastalıklar, infeksiyöz hastalıklar, immun yetmezlikler, hiperkoagulatif tablolardır.¹⁹⁻²⁰

Para Membrives ve ark.¹¹⁵ yaptığı deneysel çalışmada; pentoksifilinin, iskemik anastomoz iyileşmesine pozitif etkisinin olduğu, anastomoz kaçacağını azalttığı ve anastomoz patlama basıncını artırdığını göstermişlerdir. Ayrıca Gülay ve ark.¹¹⁶; Pentoksifilin'in ince barsak anastomozunda iskemik reperfüzyon hasarını azalttığını, kollojen sentezini ve anastomoz gücünü artırıcı etkisi ile göstermiştir.

Platelet activating factor (PAF), vazoaktif özellikleri olan vazokonstrüksiyon ve dokuda hipoperfüzyona yol açarak gastrointestinal mukozal ülserasyona neden olmaktadır. Birçok araştırmacı PAF'ın gastrointestinal sistemde mukozal hasara neden olabildiğini göstermiştir.¹³⁴ FDE inhibitörleri ve NO tarafınca cGMP bağımlı protein kinazların trombosit inhibisyonunda önemli rol oynadıkları çalışmalarda gösterilmiştir.

Vardenafil ve sildenafilin potansiyel trombosit inhibitörü ve mikrosirkülasyonu düzeltereği umulmaktadır.¹⁴ Hotta ve arkadaşları¹⁰⁵, ratlarda akut arteriyel erektil disfonksiyon tedavisinde vardenafilinin etkinliğini ortaya koymuştur. Ayrıca Pulmoner arter hipertansiyonu tedavisinde yapılan çalışmalarda^{109,111}, akciğer kontüzyonu çalışmalarında¹⁰³, testis torsiyonu ve radikal prostatektomi çalışmalarında^{104,107} Vardenafil'in ve diğer FDE-5'lerin etkinliği ortaya konmuştur. Bununla birlikte Sarifakioğlu, Hart ve arkadaşlarınca yapılan postoperatif cilt flep viabilitesi çalışmasında; sildenafiline bağlı vazodilatasyon ve trombosit inhibisyonuna bağlı önemli iyileşme sağlandığı gösterilmiştir.^{14,135} Biz çalışmamızda, Vardenafil'in ve diğer FDE-5'lerin bu özelliklerini başlangıç noktası olarak kabul ederek, PTX'in kanıtlanmış etkileriyle karşılaştırarak, İK'te vardenafil etkinliğini araştırdık.

Rutin klinik çalışmalarında İK tanılı birçok olgu hastanelere başvurmaktadır. Ancak İK hastalarında vardenafilin kullanımı sınırlı tutulmaktadır.

Biz çalışmamızda; Vardenafil'inin vazodilatasyon yaparak ve mikrosirkülasyonu düzelterek kolonda iskemik mukoza hasarını azalttığını düşünüyoruz. Çalışmamızda İK modelinin daha iyi görüldüğü kontrol grubunda barsak dilatasyonu, asidik sıvı varlığı ve serozal değişikliklerin diğer gruptaki ratlara göre daha fazla görülmesi bu tezimizin doğruluğunu göstermektedir (Tablo 16) ($p < 0,05$). Ancak şiddetli İK'i işaret eden perforasyon ve yapışıklık bulgusu hiçbir grupta fazla saptanmadı. Bununla birlikte Wallace ve arkadaşlarının¹²⁰ tanımladığı, İrkörücü ve arkadaşlarınca¹² kullanılan makroskopik hasar skorlaması (MVD); PTX ile Vardenafil 5 mg ve 10 mg gruplarında, kontrol grubu ve Sham göre önemli ölçüde az bulundu (Tablo 18, 20). İstatiksel olarak Sham ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlıydı. ($p < 0,05$).

Çalışmamızda makroskopik hasar düzeyi; Gomella tarafından¹¹⁹ tanımlanan iskemik alan ölçümü ile hesaplandı. Ortalama iskemik alan; kontrol grubunda $63,3 \text{ mm}^2$ iken; Vardenafil 5 mg ve 10 mg gruplarında $3,4$ ve $9,6 \text{ mm}^2$, PTX grubunda $3,4 \text{ mm}^2$ bulundu. Vardenafil 5 mg ve 10 mg gruplarında doza bağımlı olarak iskemik alanlarda büyük fark görülmedi. Vardenafil 5 mg ve 10 mg grubu ile PTX grubunun ortalama iskemik alanlarının, Sham ve kontrol grubuyla istatistiksel karşılaştırması anlamlı olarak bulundu. (Tablo 17) ($p:0,0001$).

Chiu skoru iskemik hasarı gösteren önemli belirteçtir. Chiu skorlaması histopatolojik bir değerlendirmedir ve birçok çalışmada güvenle kullanılmıştır.^{12,122}

Çalışmamızda ortalama Chiu skoru, PTX ile Vardenafil 5 mg ve 10 mg gruplarında en fazla grade 3 olduğu, kontrol grubunda ise grade 3–4–5 olduğu görüldü (Tablo 19, 20). Ayrıca Vardenafil 5 mg ve 10 mg gruplarında doza bağımlı olarak ortalama Chiu skorlarında büyük fark görülmedi. Vardenafil 5 mg ve 10 mg grubu ile PTX grubunun Chiu skorlarının, Sham ve kontrol grubuyla istatistiksel karşılaştırması anlamlı olarak bulundu. (p:0,0001).

Histolojik olarak, kolonik dokuların hasar düzeyi Vardenafil ve PTX ile olumlu yönde etkilenmişti. Mikroskopik olarak PTX ile Vardenafil 5 mg ve 10 mg gruplarında epitelde hafif kalkma, çoğunlukla mukoza normal görünümdeydi. Fakat tedavi edilmeyen grupta, lamina propriada sindirim ve ayrışma, hemoraji ve ülserasyon görüldü.

Malondialdehit (MDA) lipid peroksidasyonunun ikincil bir ürünü olup oksidatif hasarın düzeyini göstermede kullanılmaktadır.¹³⁶ Çalışmamızda ortalama MDA değerleri; kontrol grubunda 63,7 nmol/gr iken Vardenafil 5 mg ve 10 mg grubunda 25,3 ve 25,6 nmol/gr, PTX grubunda 22,8 nmol/gr olarak bulundu. Vardenafil grupları ile PTX grubunun, Sham ve kontrol grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 21) (p:0,0001).

Çalışmamızda Vardenafil 5 mg ve 10 mg gruplarında; makroskopik ve mikroskopik hasarı değerlendirmek için, makroskopik hasar bulguları olan barsak dilatasyonu, asidik sıvı varlığı ve serozal değişiklikler, MVD, Chiu skorlaması ve MDA değerleri kullanıldı. Elde edilen veriler, Sham ve kontrol grubuyla istatistiksel olarak karşılaştırılması anlamlıydı. Vardenafil'in farklı dozlarına rağmen istatistiksel olarak farklılık göstermedi. Bu sonuç İK modelinde Vardenafilin etkin olduğunu ancak etkilerin doza bağımlı bir etki olmayabileceğini düşündürmüştür.

6. SONUÇ

Çalışmamızdaki ana bulgularımız aşağıdaki gibidir;

1- Deneysel iskemik modeli, Griffen ve Hagihara'nın tarif ettiği şekilde başarı ile uygulandı.

2- Sham grubu ile kontrol grubu istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; makroskopik hasar skorlaması, Gomella iskemik alan ve Chiu sınıflaması ile ortalama MDA değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu da modelin uygunluğunu göstermektedir.

3- İskemik kolit modelinde ratlara Vardenafil 5 mg ve 10 mg verilerek; makroskopik hasar skorlaması, Gomella iskemik alan ve histopatolojik ölçüm için kullanılan Chiu sınıflaması ile biyokimyasal parametre olarak ortalama MDA değerleri ölçüldü. Elde edilen veriler istatistiksel olarak Sham grubu ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı sonuçlar elde edildi. Bu sonuç Vardenafil'in etkin olduğunu göstermektedir.

4- İK modelinde ratlara farklı dozlarda (5mg ve 10 mg) Vardenafil verildi. Makroskopik hasar skorlaması, Gomella iskemik alan ve Chiu sınıflaması ile ortalama MDA değerleri ölçüldü. Vardenafil 5 mg ve 10 mg grupları, Sham ve kontrol grubuyla istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı sonuçlar elde edildi. Bu sonuç, İK modelinde Vardenafil'in etkin olduğunu ancak etkilerinin doza bağımlı bir etki olmayabileceğini düşündürmüştür.

5- Pentoksifilin etkinliği kanıtlanmış ve klinik uygulamaya girmiş bir ilaçtır. PTX, İK modelinde ratlara verilerek; makroskopik hasar skorlaması(MVD), Gomella iskemik alan ve histopatolojik ölçüm için kullanılan Chiu sınıflaması ile biyokimyasal parametre olarak ortalama MDA değerleri ölçüldü. Elde edilen veriler istatistiksel olarak Sham grubu ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı sonuçlar elde edildi. Bu sonuç PTX'inin iskemik kolit modelinde etkin olduğunu göstermektedir.

6- İskemik kolit modelinde ratlara Vardenafil ve PTX verildi. Morfolojik ve biyokimyasal elde edilen veriler, Sham ve Kontrol grubuyla istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı ve benzer sonuçlar elde edildi. Bu sonuç, İK modelinde Vardenafil ve Pentoksifilin arasında fark olmadığını göstermektedir.

Sonuç olarak; iskemik kolit modelinde Vardenafil ve Pentoksifilin kullanılarak elde edilen bulgular bu ilaçların etkin olduğunu göstermektedir. Bu sonuç, muhtemelen vasküler düz kas ve trombosit fonksiyonlarıyla ilişkili hemodinamiyi olumlu yönde etkilemesiyle meydana gelmektedir. Vardenafil gruplarında farklı dozlara rağmen aynı olumlu sonuçların görülmesi muhtemelen ilacın konsantrasyonundan bağımsız olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca Vardenafil gruplarındaki sonuçlar ile PTX grubundaki ölçümler benzerdi ve istatistiksel olarak da anlamlıydı. Bu sonuç; İK modelinde Vardenafil'in etkinliğinin, PTX kadar etkin olabileceğini göstermektedir. FDE-5 inhibitörleri ile yapılacak çalışmalarda lenfokinler (interlökin-1 alfa ve beta, interlökin 6) ve tümör nekroz faktörleri (TNF-alfa ve beta) gibi sitokinlerin kullanılması Vardenafil'inin İK modelinde etkinliğini daha iyi ortaya çıkarabilir. Yapılacak akut mezenter iskemik ve vasospastik hastalıklardaki modellerde Vardenafil ve PTX faydalı olabilir. Yakın gelecekte, yapılacak daha detaylı çalışmaların sonucunda Vardenafil ve diğer FDE-5 inhibitörlerinin iskemik kolit tedavisinde klinik kullanımına girebileceği umulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. **Greenwald DA, Brandt LJ, Reinus JF.** Ischemic bowel disease in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am* **2001**; 30: 445–73
2. **Elder K, Lashner BA, Al Solaiman F.** Clinical approach to colonic ischemia. *Cleve Clin J Med* **2009**;76(7) 401–409
3. **Marston A, Pheils MT, Thomas ML, Morson BC.** Ischaemic colitis. *Gut* **1966**;7:1—15.
4. **Longo WE, Ward D, Vernava 3rd AM, Kaminski DL.** Outcome of patients with total colonic ischemia. *Dis Colon Rectum* **1997**;40:1448—54.
5. **Cappell MS.** Intestinal (mesenteric) vasculopathy. II. Ischemic colitis and chronic mesenteric ischemia. *Gastroenterol Clin North Am* **1998**; 27:827–60.
6. **Williams Jr LF, Wittenberg J.** Ischemic colitis: an useful clinical diagnosis, but is it ischemic? *Ann Surg* **1975**;182:439—48.
7. **Sreenarasimhaiah J.** Diagnosis and management of ischemic colitis, *Curr Gastroenterol Rep* **2005**;7:421—6.
8. **Feuerstadt P, Brandt LJ.** Colon ischemia: recent insights and advances. *Curr Gastroenterol Rep* **2010**;12:383—90.
9. **Brandt LJ, Boley SJ.** Colonic ischemia. *Surg Clin North Am* **1992**;72:203—229.
10. **Tsukada T et al.** Laparoscopic surgery for stenotic ischemic colitis *World J Gastrointest Surg* **2012** August 27; 4(8): 203-207
11. **Stamatakos M, Douzinas E, Stefanaki C, Petropoulou C, Arampatzi H, Safioleas C, Giannopoulos G, Chatziconstantinou C, Xiromeritis C, Safioleas M.** Ischemic colitis: surging waves of update. *Tohoku J Exp Med* **2009**; 218: 83–92
12. **Irkorucu O. et all,** The Effect of Sildenafil on an Animal Model for Ischemic Colitis, *Dig Dis Sci* **2008**;53:1618–1623
13. **Batukan C, Özgün, M.T., Başbuğ, M. ve I.I. Müderris,** “Sildenafil reduces postoperative adhesion formation in a rat uterine horn model”, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*,135, **2007**; 183-187
14. **Sarifakioglu N, Gokrem S, Ates L, Akbuga UB, Aslan G.** The influence of sildenafil on random skin flap survival in rats: an experimental study. *Br J Plast Surg* **2004**; 57:769–772
15. **Lim PHC, Moorthy P, Benton KGF.** 2002 The clinical safety of Viagra. In: Chiueh CC, Hong J-S, Leong SK (eds) Nitric oxide: 1622 *Dig Dis Sci* **2008**;53:1618–1623
16. **Wang GR, Zhu Y, Halushka PV, Lincoln TM, Mendelsohn ME.** Mechanism of platelet inhibition by nitric oxide: in vivo phosphorylation of thromboxane receptor by cyclic GMP-dependent protein kinase. *Proc Natl Acad Sci USA* **1998**;95:4888–4893
17. **Kâhya AS.** Kolon obstrüksiyonu nedeni ile uygulanan rezeksiyon sonrası, düşük molekül ağırlıklı heparin, papaverin ve pentoksifilinin anastomoz iyileşmesi üzerine etkileri. *İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Uzmanlık Tezi.* İstanbul, **2001.**
18. **Yarımkaya A.** İskemik kolon modelinde anastomoz iyileşmesine büyüme hormonu ve anabolik steroidlerin etkileri. *İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Uzmanlık Tezi.* İstanbul, **2000.**

19. **Giray S.** Preoperatif radyoterapi uygulanmış sıçanlarda kolon anastomozuna hiperbarik oksijen ve pentoksifilin'in etkileri. *İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Uzmanlık Tezi*. İstanbul, **1998**.
20. **Samlaska CP, Winfield EA.** Pentoksifylline. Clinical review. *J Am Acad Dermatol* **1994**; 30: 603–621.
21. **Başaklar A. Can.** *Langman's Medikal embriyoloji*, **1996**;7:231–259
22. **Mehmet Y.** *İnsan anatomisi*, 8 Baskı, Nobel Yayınevi, İstanbul **1999**; 5:420-436
23. **İsmail Cem E.** Deneysel kolit modelinde glutamin, n-asteil sistein ve intrarektal metotreksat'ın etkilerinin incelenmesi. *Uzmanlık Tezi, Tez Danışmanı Prof.Dr. Ömer Alabaz, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı*, **2009**
24. **Fry RD, Kodner IJ.** Anorectal disorders. *Ciba Clinical Symposia* **1985**;37; 6
25. **Kodner IJ, Fleshman JW, Fry RD.** Anal and rectal cancer: Principles of management. In Schwartz SI, et. Al (eds.): *Maingot's Abdominal Operations*, 9th Edition. Norwalk, CT: Appleton & Lange Co. pp. **1989**;1107–1117.
26. **Rosai J.** Large Bowel, Chapter 11. In *Ackerman's Surgical Pathology*, ed: Rosai J. St. Louis. Mosby New York. **1996**: (1)8th: 729–799.
27. **Guyton AC.** *Textbook of medical physiology (Tıbbi fizyoloji)*. Çeviren Çavuşoğlu HA. Cilt 2, 8 Baskı, Nobel Yayınevi, İstanbul; **1998**: 981–1108.
28. **Gaurner F, Mabelada JR.** Gut flora in health and disease, *Lancet* **2003**;361: 512–9.
29. **Volland EJ, Clasene HA.** Colonization resistance. *Antimicrob Agents Chemother* **1994**; 38: 409–14.
30. **Menteş B, İrkörücü O.** Kolon Fizyolojisi Bölüm 2. *Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları* ed: Alemdaroğlu K., Akçal T., Buğra D. İstanbul **2004**,s 31-37.
31. **Schultz M, Scholmerich J, Roth HC.** Rationale for probiotic and antibiotic treatment strategies in inflammatory bowel diseases. *Dig Dis* **2003**; 21: 105–28.
32. **Dickinson RJ, Vortan SA, Axon AT.** Increased incidence of faecal coliforms with in vitro adhesive and invasive properties in patients with ulcerative colitis. *Gut* **1980**; 21: 787–972.
33. **Matsuda H, Fujiyama Y, Andoh A.** Characterization of antibody responses, against rectal mucosa-associated bacterial flora in patients with ulcerative colitis. *J. Gastroenterol Hepatol* **2000**; 15: 61–8.
34. **Pemberton J, Meagher A.** Anatomy and Physiology of the anus and rectum. In Condon R. Ed. Colon, Vol 4. In Zuidema G, ed. *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, **1995**.
35. **Williams PL, Warwick R.** *Gray's Anatomy* (36th ed). Churchill Livingstone, Edinburgh **1980**; pp 874–936.
36. **Ko GY, Ha HK, Lee HJ, et al.** Usefulness of CT in patients with ischemic colitis proximal to colon cancer. *Am J Roentgenol* **1997**;168:951–6.
37. **Marston A, Pheils MT, Thomas ML, Morson BC.** Ischaemic colitis. *Gut* **1966**;7:1—15.
38. **Longo WE, Ballantyne GH, Gusberg RJ.** Ischemic colitis: Patterns and prognosis. *Dis Colon Rectum* **1992**; 35: 726-30

- 39. Sreenarasimhaiah J.** Diagnosis and management of ischemic colitis. *Curr Gastroenterol Rep* **2005**;7:421—6.
- 40. Higgins PD, Davis KJ, Laine L.** Systematic review: the epidemiology of ischaemic colitis. *Aliment Pharmacol Ther* **2004**;19:729—38.
- 41. Baixauli J, Kiran RP, Delaney CP.** Investigation and management of ischemic colitis. *Cleve Clin J Med* **2003**;70:920—1 [925—6, 928—30 passim].
- 42. Moszkowicz D, Trésallet C, Godiris-Petit G, et al.** Colites ischémiques spontanées ou postopératoires: un traitement chirurgical standardisé. 7e congrès SFCD-ACHBT, poster 034, novembre 2011, Marne-La-Vallée. *J Chir (Paris)* **2011**;148:21—58.
- 43. Farkas JC.** Colite ischémique après chirurgie de l'aorte abdominale. In: Ducerf C, editor. *Pathologie vasculaire du tube digestif*. Paris: Arnette Blackwell; **1996**, p. 195—206.
- 44. Brandt LJ, Smithline AE.** Ischemic lesions of the bowel. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, eds. *Gastrointestinal and Liver Disease*. 6th edn. WB Saunders: Philadelphia, **1998**: 2009—24.
- 45. Barbagelatta M.** Anatomic-pathologic diagnosis of ischemic colitis. *J Chir (Paris)* **1997**;134:97—102.
- 46. Balthazar EJ, Yen BC, Gordon RB.** Ischemic colitis: CT evaluation of 54 cases. *Radiology* **1999**;211:381—8.
- 47. Carlson RM, Madoff RD.** Is “ischemic” colitis ischemic? *Dis Colon Rectum* **2011**;54:370-3.
- 48. Reilly PM, Wilkins KB, Fuh KC, Haglund U, Bulkley GB.** The mesenteric hemodynamic response to circulatory shock: an overview. *Shock* **2001**;15:329-43.
- 49. Kaley RN, Boley SJ.** Acute mesenteric ischemia. *Crit Care Clin* **1995**;11:479—512.
- 50. Jarvinen O, Laurikka J, Sisto T, et al.** Atherosclerosis of the visceral arteries. *Vasa* **1995**;24:9—14.
- 51. Akbayır N, Erdem L.** En sık görülen mezenterik iskemi: iskemik kolit, *Güncel Gastroenteroloji*, **2002 Aralık**; 12:206-211
- 52. Belkin M, Whittemore AD, Donaldson MC, Conte MS, Upchurch GR.** Mesenteric ischemia. In: Townsend C, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL, eds. *Sabiston Textbook of Surgery*. 16th ed. WB Saunders: Philadelphia, **2001**;1398—401.
- 53. Bayne SR, Donovan DL, Henthorne WA.** A rare complication in elective repair of an abdominal aortic aneurysm: Multipl transmural colonic infarcts secondary to atheroemboli. *Ann Vasc Surg* **1994**;8:290—5.
- 54. Ernst CB.** Colonic ischemia following aortic reconstruction. In Rutherford RB (ed): *Vascular Surgery*, 4th ed. WB Saunders: Philadelphia, **1995**:1312-20.
- 55. Price AB.** Ischemic colitis. *Curr Top Pathol* **1990**;81:229-46.
- 56. Gandhi SK, Hanson MM, Vernava AM, Kaminski DL, Longo WE.** Ischemic colitis. *Dis Colon Rectum* **1996**;39:88—100
- 57. Wolf EL, Sprayregen S, Bakal CW.** Radiology in intestinal ischemia: Plain film, contrast and other imaging studies. *Surg Clin North Am* **1992**;72:107-24.
- 58. Macdonald PH.** Ischaemic colitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* **2002**;16:51—61

59. Scherpenisse J, van Hees PAM. The endoscopic spectrum of colonic mucosal injury following aortic aneurysm resection. *Endoscopy* **1989**;21:174–176
60. Brandt LJ, Boley SJ, Sammartano RJ. Carbon dioxide and room air insufflation of the colon: effects on colonic blood ISCHEMIC COLITIS/SUN, MAYKEL flow and intraluminal pressure in the dog. *Gastrointest Endosc* **1986**;32:324–329
61. Favier C, Bonneau HP, Tran Minh V, Devic J. Endoscopic diagnosis of regressive ischemic colitis. Endoscopic, histologic and arteriographic correlations. *Nouv Presse Med* **1976**;5: 77–9.
62. Beppu K, Osada T, Nagahara A, et al. Relationship between endoscopic findings and clinical severity in ischemic colitis. *Intern Med* **2011**;50:2263–7.
63. Scowcroft CW, Sanowski RA, Kozarek RA. Colonoscopy in ischemic colitis. *Gastrointest Endosc* **1981**;27:156–61.
64. Aubert A, Fritsch J. Ischemic colitis. Endoscopic diagnosis. *J Chir (Paris)* **1997**;134:94–6.
65. Habu Y, Tahashi K, Kiyota K, et al. Reevaluation of clinical features of ischemic colitis: Analysis of 68 consecutive cases diagnosed by early colonoscopy. *Scand J Gastroenterol* **1996**;31:881–6.
66. Teefey SA, Roarke MC, Brink JA, et al. Bowel wall thickening: differentiation of inflammation from ischemia with color Doppler and duplex US. *Radiology* **1996**;198:547–551
67. Brandt LJ, Boley SJ. American Gastrointestinal Association. AGA technical review on intestinal ischemia. *Gastroenterology* **2000**;118:954–68.
68. Montoro MA, Brandt LJ, Santolaria S, et al. Clinical patterns and outcomes of ischaemic colitis: results of the Working Group for the Study of Ischaemic Colitis in Spain (CIE study). *Scand J Gastroenterol* **2011**; 46:236–46
69. Zou X, Cao J, Yao Y, Liu W, Chen L. Endoscopic findings and clinicopathologic characteristics of ischemic colitis: a report of 85 cases. *Dig Dis Sci* **2009**;54:2009–15.
70. Lozano-Maya M, Ponferrada-Diaz A, Gonzalez-Asanza C, et al. Usefulness of colonoscopy in ischemic colitis. *Rev Esp Enferm Dig* **2010**;102:478–83.
71. Su C, Brandt LJ, Sigal SH, et al. The immunohistological diagnosis of E. coli O157:H7 colitis: possible association with colonic ischemia. *Am J Gastroenterol* **1998**;93:1055- 9.
72. Diaz Nieto R, Varcada M, Ogunbiyi OA, Winslet MC. Systematic review on the treatment of ischaemic colitis. *Colorectal Dis* **2011**;13:744–7.
73. Reissfelder C, Sweiti H, Antolovic D, et al. Ischemic colitis: who will survive? *Surgery* **2011**;149:585–92.
74. Sotiriadis J, Brandt LJ, Behin DS, Southern WN. Ischemic colitis has a worse prognosis when isolated to the right side of the colon. *Am J Gastroenterol* **2007**;102:2247–52.
75. Medina C, Vilaseca J, Videla S, Fabra R, Armengol-Miro JR, Malagelada JR. Outcome of patients with ischemic colitis: review of fifty-three cases. *Dis Colon Rectum* **2004**;47:180-4.
76. Flobert C, Cellier C, Berger A, et al. Right colonic involvement is associated with severe forms of ischemic colitis and occurs frequently in patients with chronic renal failure requiring hemodialysis. *Am J Gastroenterol* **2000**;95:195–8.

- 77. Scharff JR, Longo WE, Vartanian SM, Jacobs DL, Bahadursingh AN, Kaminski DL.** Ischemic colitis: spectrum of disease and outcome. *Surgery* **2003**;134:624—9 [discussion 629—30].
- 78. Huguier M, Barrier A, Boelle PY, Houry S, Lacaine F.** Ischemic colitis. *Am J Surg* **2006**;192:679—84.
- 79. Guttormson NL, Bubrick MP.** Mortality from ischemic colitis. *Dis Colon Rectum* **1989**;32:469—72.z
- 80. Antolovic D, Koch M, Hinz U, et al.** Ischemic colitis: analysis of risk factors for postoperative mortality. *Langenbecks Arch Surg* **2008**;393:507—12.
- 81. Menegaux F, Tresallet C, Kieffer E, Bodin L, Thabut D, Rouby JJ.** Aggressive management of nonocclusive ischemic colitis following aortic reconstruction. *Arch Surg* **2006**;141:678—82.
- 82. Farber MS, Abrams JH.** Antibiotics for the acute abdomen. *Surg Clin North Am* **1997**;77:1395—417.
- 83. Brandt LJ, Boley SJ.** Colonic ischemia. In Brandt LJ (ed): *Clinical Practice of Gastroenterology*. Philadelphia, Current medicine, **1999**: 696.
- 84. O’Neill S, Yalamarathi S.** Systematic Review of the Management of Ischaemic Colitis. *Colorectal Dis* **2012**;14:e751—63.
- 85. Bergman RT, Gloviczki P, Welch TJ, et al.** The role intravenous fluorescein in the detection of colonic ischemia during aortic reconstruction. *Ann Vasc Surg* **1992**;6:75—9.
- 86. Toursarkissian B, Thompson RW.** Ischemic colitis. *Surg Clin North Am* **1997**;77:461—70.
- 87. Ducerf C.** Ischémie colique. In: Ducerf C, editor. *Pathologie vasculaire du tube digestif*. Paris: Arnette Blackwell; **1996**. p. 175—94.
- 88. Ducerf C.** Existe-t-il des tests permettant le diagnostic peropératoire de l’ischémie intestinale aiguë? In: Ducerf C, editor. *Pathologie vasculaire du tube digestif*. Paris: Arnette Blackwell; **1996**; p. 175—94.
- 89. Vibert E, Azoulay D.** Alithiasic cholecystitis in the adult: etiologies, diagnosis and treatment. *Ann Chir* **2002**;127:330—6.
- 90. Rau C, Tresallet C, Cluzel P, Menegaux F.** Ischémie mésentérique aiguë: prise en charge thérapeutique agressive avec revascularisation artérielle. 7e congrès SFCD-ACHBT, poster 035, novembre 2011, Marne-La-Vallée. *J Chir (Paris)* **2011**;148:21—56.
- 91. Morales A, Heaton JPW, Johnston B, Adams M.** Oral and topical treatment of erectile dysfunction: Present and future. *Urol Clin North Am* **1995**, 22: 879—886.
- 92. Broderick GA, Lue TF.** Evaluation and nonsurgical management of erectile dysfunction and priapism. (In) Walsh PC, Retik AB, Vaughan Jr ED, Wein AJ: *Campbell’s Urology*, Philadelphia, Saunders, **2002**, pp: 1619—1671.
- 93. Padma-Nathan H, Steers WD, Wicker PA.** Efficacy and safety of oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction: a double-blind, placebo-controlled study of 329 patients. Sildenafil Study Group. *Int J Clin Pract* **1998**; 52: 375—379.
- 94. Steers WD.** Viagra-after one year. *Urology* **1999**; 54: 12—17.
- 95. Kendirci M, Miroğlu C.** Oral tedaviler: Sildenafil. (In) Kadioğlu A, Başar MM, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman Ö, Çayan S, Usta MF, Kendirci M (eds): *Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı*, Türk Androloji Derneği, İstanbul, **2004**, pp: 187—206.

- 96. Kulkarni SS, Patil CS.** Phosphodiesterase 5 enzyme and its inhibitors: update on pharmacological and therapeutical aspects. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* **2004**; 26: 789–799.
- 97. Alıcı B.** Fosfodiesteraz–5 inhibitörleri, Güncelleme serileri, Nisan **2012**;Cilt:1,Sayı:2
- 98. Seftel A.** Phosphodiesterase type 5 inhibitor differentiation based on selectivity, pharmacokinetic, and efficacy profiles. *Clin Cardiol* **2004**; 27 (Suppl 1): 14–19.
- 99. Corbin JD, Francis SH.** Pharmacology of phosphodiesterase–5 inhibitors. *IJCP* **2002**; 56: 453-459.
- 100. Aydın M, Çek M.** Oral tedaviler: Vardenafil. (In) Kadioğlu A, Başar MM, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman Ö, Çayan S, Usta MF, Kendirci M (eds): *Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı, Türk Androloji Derneği, İstanbul, 2004*; pp:207–218.
- 101. Sakallı E, Aydın M.** Oral tedaviler: Tadalafil. (In) Kadioğlu A, Başar MM, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman Ö, Çayan S, Usta MF, Kendirci M (eds): *Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı, Türk Androloji Derneği, İstanbul, 2004*; pp:219–230.
- 102. Carson CC.** Erectile dysfunction: Evaluation and new treatment options. *Psychosomatic Medicine* **2004**;66: 664–671
- 103. Gresser U, Gleiter CH.** Erectile dysfunction: Comparison of efficacy and side effects of the PDE–5 inhibitors sildenafil, vardenafil and tadalafil review of the literature. *Eur J med Res* **2002**;7:435–446.
- 104. Dogrell SA.** Comparison of clinical trials with sildenafil, vardenafil and tadalafil in erectile dysfunction. *Expert Opinion* **2005**; 6: 75–84.
- 105. Hotta Y, Ohno R, Kataoka T, Mikumo M, Takahata Y, Ohno M, Maeda Y, Kimura K.** Effects of chronic vardenafil treatment persist after end of treatment in rats with acute arteriogenic erectile dysfunction. *J Sex Med.* **2012 Jul**; 9(7):1782–8.
- 106. Claes HIM, Van Poppel H,** The use of sildenafil, tadalafil and vardenafil in clinical practice. *J Sex Med* **2004**;1 (Suppl- 1): O43.
- 107. Akgül T,** Testis torsiyonunda fosfodiesteraz–5 inhibitörleri: deneysel çalışma, *Türk Üroloji Dergisi*, **2008**; 34 (1): 37–41,
- 108. Ali Yeğinsu,** Akciğer kontüzyo modelinde sildenafilinin etkileri, *Gaziosmanpaşa Üniversitesi göğüs cerrahisi*, Ekim **2011**,cilt 19, sayı 4,sayfa:613–617
- 109. Doğan A,** Pulmoner arteriyel hipertansiyonun tedavisi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, *Isparta. Tıp Araştırmaları Dergisi* **2010**; 32–40
- 110. Buckley MS.** Phosphodiesterase–5 inhibitors in management of pulmonary hypertension: safety, tolerability, and efficacy, 1Department of Pharmacy, Banner Good Samaritan Medical Center, and Arizona Pulmonary Specialists Ltd, Phoenix, Arizona, USA, Drug, *Healthcare and Patient Safety* **2010**;2 151–161
- 111. Karasu E.** Acute Effects of Vardenafil on Pulmonary Artery Responsiveness in Pulmonary Hypertension, 1Department of Pharmacology, Akdeniz University School of Medicine, 07070 antalya, Turkey, *The Scientific World Journal Volume* **2012**, Article ID 718279, 6 pages
- 112. Aslan A, Karagüzel G, Çelik M.** Pentoxifylline contributes to the hepatic cytoprotective process in rats undergoing hepatic ischemia and reperfusion injury. *European Surgical research* **2001**; 33: 285-290.

113. Shimizu N, Watanabe T. Pentoxifylline accelerates gastric ulcer healing in rats: roles of tumor necrosis factor alpha and neutrophils during the early phase of ulcer healing. *Digestion* **2000**; 61: 157-164.
114. Comert M, Taneri F. The effect of pentoxifylline on the healing of intestinal anastomosis in rats with experimental obstructive jaundice. *Sur Today* **2000**; 30: 896-902.
115. Parra-Membrives P, Ruiz-Luque V. Effect of Pentoxifylline on the Healing of ischemic colorectal anastomoses. *Dis Colon Rectum* **2006**; 50: 369-375.
116. Tireli GA, Salman T. The effect of pentoxifylline on intestinal anastomotic healing after ischemia. *Pediatr Surg* **2003**; 19: 88-90.
117. Cakmak M, Neyci A. The effects of corticosteroids and pentoxifylline in caustic esophageal burns. A prospective trial in rats. *Int Surg* **1997**; 82: 371-375.
118. Griffen TS, Hagihara PF. Ischemic colitis in rats. *Dis Colon Rectum* **1982**; 25:638-640
119. Gomella LG, Flanigan GC, Hagihara PF, Lucas BA, McRoberts JW. The influence of uremia and immunosuppression on an animal model for ischemic colitis. *Dis Colon Rectum* **1986**; 29:724-727
120. Wallace JL, Keenan CM. An orally active inhibitor of leukotriene synthesis accelerates healing in a rat model of colitis. *Am J Physiol* **1990**; 258:G527-G534
121. Carasco R, Pera M, May FEB, Westley BR, Martinez A, Esplugues LM. Trefoil factor family peptide 3 prevents the development and promotes healing of ischemia-reperfusion injury in weanling rats. *J Pediatr Surg* **2004**; 39:1693-1700
122. Chiu CJ, McArdle AH, Brown RA, Scott HJ, Gurd FN. Intestinal mucosal lesion in low-flow states. A morphological, hemodynamic, and metabolic reappraisal. *Arch Surg* **1970**; 101:478-483
123. Boley SJ, Schwartz S, Lash J, Sternhill V. Reversible vascular occlusion of the colon. *Surg Gynecol Obstet.* **1963**; 116:53-60.
124. Bynum TE, Jaconson ED. Vascular disorders of the large bowel. In Kirsner JB, Shorter RG, eds. *Diseases of the Colon, Rectum, and Anal Canal*. Baltimore: Williams and Wilkins, **1988**:537-549.
125. Stamos MJ. Intestinal ischemia and infarction. In Mazier WP, Levien DH, Luchtefeld MA, Senagore AJ, eds. *Surgery of the Colon, Rectum and Anus*. Philadelphia: WB Saunders, **1995**:685-718.
126. Korotinski S, Katz A, Malnick SD. Chronic ischaemic bowel disease in the aged-go with the flow. *Age Ageing* **2005**; 34:10-16
127. Yano Y, Yao H, Aoyag K, Kawakubo K, Nakamura S, Doi K, Ibayashi S, Fujishima M. Photochemically induced colonic ischaemic lesions: a new model of ischaemic colitis in rats. *Gut* **1997**; 41:354-357
128. Boley SJ, Krieger H, Schultz L, Robinson K, Siew FP, Allen AC, Shwartz S. Experimental aspects of peripheral vascular occlusion of the intestine. *Surg Gynecol Obstet* **1965**; 121:789-784
129. Mishima Y, Horie Y. Experimental studies of ischemic enterocolitis. *World J Surg* **1980**; 4:601-608
130. Sotiriadis J, Brandt LJ, Behin DS, et al. Ischemic colitis has a worse prognosis when isolated to the right side of the colon. *Am J Gastroenterol* **2007**; 102:2247-52.

131. **McCullough AR.** An update on the PDE-5 inhibitors (PDE-5i). *J Androl* **2003**;24:52-58
132. **Ichioka S, Nakatsuka T, Sato Y, Shibata M, Kamiya A, Harii K.** Amrinone, a selective phosphodiesterase III inhibitor, improves microcirculation and flap survival: a comparative study with prostaglandin E1. *J Surg Res* **1998**; 75:42-48
133. **Page CP, Banner KH.** Theophylline and selective inhibitors as anti-inflammatory drugs in the treatment of bronchial asthma. *Eur Respir J* **1995**;8:996-1000
134. **Zhang C, Hsueh W.** PAF-induced bowel necrosis. *Dig Dis Sci* **1991**; 36:634-640
135. **Hart K, Baur D, Hodam J, Lesoon-Wood L, Parham M, Keith K, Vazquez R, Ager E, Pizarro J.** Short- and long-term effects of sildenafil on skin flap survival in rats. *Laryngoscope* **2006**;116:522-528
136. **Uchiyama M, Mihara M.** Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal Biochem* **1978**;86:271-278
137. **Halliwel B, Chirico S.** Lipid peroxidation: Its mechanism, measurement and significance. *Am J Clin. Nutr* **1993**; 57:715-725.
138. **Yagi K.** Lipid Peroxides and Human Diseases. *Chem. and Phy of Lipids* **1987**;45:337-351.
139. **Slater TF.** *Overview of Methods Used for Detecting Lipid Peroxidation Methods in Enzymology* **1984**; 105:283-293.
140. **Heller J, Sogni P, Barriere E, Tazi KA, Chauvelot-Moachon L, Guimont MC, Bories PN, Poirel O, Moreau R, Lebrec D.** Effect of lipopolysaccharide on TNF-alpha production, hepatic NOS-2 activity, and hepatic toxicity in rats with cirrhosis. *J Hepatol* **2000**; 33:376-381.