



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ**

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

**DENEYSEL İSKEMİK KOLİT MODELİNDE
PLANTAGO MAJÖR'ÜN ETKİNLİĞİ**

Dr. Hatice Büşra ÖZDİLEK

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ**

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

**DENEYSEL İSKEMİK KOLİT MODELİNDE
PLANTAGO MAJÖR'ÜN ETKİNLİĞİ**

Dr. Hatice Büşra ÖZDİLEK

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Meryem Günay Gürleyik

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
GRAFİK LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	12
2. GENEL BİLGİLER	15
2.1. KOLON EMBRİYOLOJİSİ	15
2.2. KOLON ANATOMİSİ	15
2.2.1 Kolonun Arteriyel Beslenmesi	17
2.2.2. Kolonun Venöz Drenajı	18
2.2.3. Kolonun lenfatik Drenajı	19
2.3. KOLONUN FİZYOLOJİSİ	20
2.3.1. Sıvı ve Elektrolit Değişimi	20
2.4. MOTİLİTE	20
2.5. RATLARDA KOLON ANATOMİSİ	22
2.6. İSKEMİK KOLİT	23
2.6.1. Epidemiyoloji ve etyolojisi	24
2.6.2. Patogenez	25
2.6.3. Klinik Tablo ve Tanı	27
2.7. DENEYSEL İSKEMİK KOLİT MODELİNDE KULLANILAN İLAÇLAR	33

2.7.1 Pentoksifilin	33
2.7.2 “Plantago Majör” Bitkisi	35
2.7.2.1 Plantago Majör Bitkisinin Klinik Özellikleri	36
2.7.2.2. Toksisite Değerlendirmesi.....	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM	45
3.1. ETİK.....	45
3.2. HAYVAN DENEYİ.....	45
3.4. VERİLEN TEDAVİ VE YAPILAN UYGULAMALAR.....	47
3.4.1. Plantago Majör Ekstraksiyonu ve Tedavinin Uygulanması	47
3.5. GRUPLAR	47
3.6. İSKEMİK KOLONUN PATOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ.....	48
3.6.1. İskemik Kolonun Makroskopik İncelenmesi	48
3.6.2. İskemik Kolonun Histopatolojik İnceleme	49
3.7. KOLON İSKEMİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN BİYOKİMYASAL PARAMETRELER	50
3.7.1. Oksidatif Stres Analizleri	50
3.7.2. Matriks Metalloproteinaz Analizleri	50
3.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	50
4. BULGULAR	52
4.1. MAKROSKOPİK HASAR	52
4.2. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME.....	53
4.3. Kolon İskeminin Biyokimyasal Değerlendirilmesi.....	56
5. TARTIŞMA	72
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	76
KAYNAKLAR	77

TEŞEKKÜR

Tüm uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmamın gerçekleştirilmesinde, sınırsız bilgi ve engin tecrübeleri ile gerekli her türlü imkanı sağlayan, tüm destek ve emekleri için tez danışmanım, yolumuzu aydınlatan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Günay GÜRLEYİK' e, engin bilgi, sabır ve tecrübeleri ile bize yol gösteren değerli hocam Op. Dr. Mehmet TALU' ya başta olmak üzere bilgi ve tecrübelerini bizlere aktaran değerli hocalarım Prof. Dr. Erkan ÖZKAN, Op. Dr. Metin Tilki, Doç. Dr. Cebail AKYÜZ, Doç. Dr. Ali SÜRMELİOĞLU, Doç. Dr. Oğuzhan SUNAMAK, Doç. Dr. Hakan ÖZDEMİR, Doç. Dr. Sevcan ALKAN KAYAOĞLU, Doç. Dr. Münire KAYAHAN, Op. Dr. Doğan ERDOĞAN, Op. Dr. Gülten ÇİÇEK OKUYAN, Op. Dr. Süleyman TOKER, Op. Dr. Evren BESLER, Op. Dr. Ayşegül AKTAŞ, Op. Dr. Zehra ÜNAL ÖZDEMİR, Op. Dr. Cengiz ATEŞ' e ayrıca asistanlık eğitimimde bir dönem birlikte çalıştığım değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet Ali UZUN, Prof. Dr. Ali AKTEKİN, Prof. Dr. Aysun ŞİMŞEK, Doç. Dr. Hacı Hasan ABUOĞLU, Op. Dr. İsmail Ege SUBAŞI, Doç. Dr. Hakan UZUNOĞLU' na, tez çalışmamda desteklerini esirgemeyen Dr. Aylin GÖNÜLTAŞ'a,

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum desteklerini ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma, abilerime ve ablalarıma

Servis ve ameliyathanelerde beraber çalıştığımız tüm hemşire, sekreter ve personellere,

Varlıklarıyla bana güç veren, sevgisini ve desteğini her zaman hissettiğim değerli aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hatice Büşra ÖZDİLEK

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACG	: The American College Of Gastroenterology
Aİİ	: Arteria İliaka İnterna
DEHAMER	: Deneysel ve Hayvan Araştırma Merkezi
GİS	: Gastrointestinal Sistem
İBH	: İnflamatuvar Barsak Hastalığı
I-FABP	: Bağırsak Yağ Asidi Bağlayıcı Protein
İK	: İskemik Kolit
İMA	: İnterior Mesenterik Arter
İR	: İskemi Reperfüzyon
IRCI	: Sağ Kolonda İzole İskemi
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
MOY	: Multi Organ Yetmezliği
MVD	: Macroscopically Visible Damage
NaCl	: Sodyum Klorür
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
OSI	: Oksidan Stres İndeksi
PTX	: Pentoksifilin
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt
SMA	: Superior Mesenterik Arter
T1/2	: Yarı Ömrü
TAS	: Total Antioksidan Status
TOS	: Total Oksidan Status

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	İskemik Kolitin Favier Endoskopik Sınıflandırması.....	30
Tablo 2.	İskemik Kolitte Cerrahi Girişim Endikasyonları	32
Tablo 3.	Makroskopik Hasar Skorlaması (Mocroscopically Visible Damage Değerlendirilmesi MVD)	49
Tablo 4.	İskemik Hasarda Chiu Sınıflandırması	49
Tablo 5.	Ratlarda Makroskopik Hasar Karşılaştırması	52
Tablo 6.	Wallace Skorlaması ve Karşılaştırması.....	53
Tablo 7.	Chi Skorlaması ve Grupların Karşılaştırılması	54
Tablo 8.	Deney Gruplarında Serum TOS Değerleri	56
Tablo 9.	Deney Grupları Doku TOS Değerleri	57
Tablo 10.	Deney grupların serum TAS değerleri	58
Tablo 11.	Deney Grupların Doku TAS Değerleri	59
Tablo 12.	Deney Grupların Serum OSI Değerleri.....	60
Tablo 13.	Deney Gruplarının Doku OSI Değerleri	61
Tablo 14.	Deney Gruplarında Serum Total Tiylol Değerleri	62
Tablo 15.	Deney Grupların Serum Nativ Tiylol Değerleri.....	63
Tablo 16.	Deney Gruplarında Serum Disülfıt Değerleri	64
Tablo 17.	Deney gruplarında Serum MMP1 değerleri	65
Tablo 18.	Deney Gruplarında Doku MMP1 Değerleri.....	66
Tablo 19.	Deney Gruplarında Serum MMP 7 Değerleri	67
Tablo 20.	Deney Gruplarının Doku MMP7 Değerleri	68
Tablo 21.	Deney Grupların Serum Stromelysin 2 Değeleri	69
Tablo 22.	Deney Grupların Serum Stromelysin 2 Değeleri	70

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Kolonun Arterial Dolaşımı.....	18
Şekil 2.	Kolonun Venöz Dolaşımı.....	19
Şekil 3.	Griffen ve Hagihara'nın tarif ettiği İK modeli	46
Şekil 4.	Ratlarda Anestezi Sonrası Cerrahi Temiz Alan	46
Şekil 5.	İskemik Kolon Segmenti.....	46
Şekil 6.	İskemik Kolon Segmentinin Makroskopik Görünüm	53
Şekil 7.	Sham Grubu Subepital Ayrışması	54
Şekil 8.	Pentoksifilin Grubu Gruenhagen' S Space Ve Kapiller Konjesyon	55
Şekil 9.	Grup 1 Mikroskopi Görüntüsü Chi Sınıflandırması 1	55
Şekil 10.	Grup 2 Mikroskopik Görüntüsü Chi Sınıflandırması 3.....	55

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1:	Deney Grupların Serum TOS Düzeylerin Karşılaştırma Grafiği.....	56
Grafik 2:	Deney Grupların Doku TOS Grafiği	57
Grafik 3:	Deney Grupların Serum TAS Karşılaştırma Grafiği	58
Grafik 4:	Deney Grupların Doku TAS Düzeylerin Karşılaştırma Grafiği	59
Grafik 5:	Deney Grupların Serum OSI Düzeylerin Karşılaştırma Grafiği.....	60
Grafik 6:	Deney Grupların Doku OSI Değerlerinin Karşılaştırma Grafiği.....	61
Grafik 7:	Deney Grupların Serum Total TiyoL Değerlerinin Karşılaştırma Grafiği.....	62
Grafik 8:	Deney Grupların Serum Nativ TiyoL Değerlerinin Karşılaştırma Grafiği.....	63
Grafik 9:	Deney Grupların Serum Disülfid Değerlerinin Karşılaştırma Grafiği ..	64
Grafik 10:	Deney Grupların Serum MMP 1 Değerlerin Karşılaştırma Grafiği	65
Grafik 11:	Deney Grupların Doku MMP 1 Değerlerinin Karşılaştırma Grafiği....	66
Grafik 12:	Deney Grupların Serum MMP 7 Değerlerinin Karşılaştırma Grafiği ..	67
Grafik 13:	Deney Gruplarının Doku MMP 7 Değerlerinin Karşılaştırma Grafiği. 68	
Grafik 14:	Deney Grupların Serum Stromelysin 2 Değerlerinin Karşılaştırma Grafiği.....	69
Grafik 15:	Deney Grupların Doku Stromelysin 2 Değerlerinin Karşılaştırma Grafiği.....	70

ÖZET

DENEYSEL İSKEMİK KOLİT MODELİNDE PLANTAGO MAJÖR'ÜN ETKİNLİĞİ

GİRİŞ: Bağırsak iskemisi, kan akışının hücresel metabolizma için gerekli olan oksijen ve besin maddelerinin taşınması için yeterli miktarda sağlanmamasından kaynaklanır. Akut arteriyel oklüzyon (embolik, trombotik), venöz tromboz veya mezenterik damar sisteminin tıkalı olmayan iskemiye neden olan hipoperfüzyonu ile ilişkili olabilir.

AMAÇ: Literatürde plantago majör ekstraktının iskemi reperfüzyon hasarının azalttığını düşündüren çalışmalar mevcuttur. Pentoksifilin ise iskemik kolit etkinliği olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada sıçanlarda deneysel iskemik kolit modelinde plantago majör ekstraktı ile Pentoksifilin(PTX) etkilerini karşılaştırmalı incelenmesi amaçlandı.

MATERYEL ve METOD: Çalışmada ağırlıkları 200–250 gram arasında değişen 30 adet Wistar Albino cinsi erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar randomize olarak eşit sayıda 5 gruba ayrıldı (Sham, plasebo, yüksek doz plantago majör, düşük doz plantago majör ve PTX grubu). grup-1'e(yüksek doz plantago majör) Laparotomi ve İK modeli sonrası 2000 mg/kg/gün plantago majör ekstraktı orogastrik kanül ile 3 gün (n=6), grup-2'e (düşük doz plantago majör) laparotomi ve İK modeli sonrası 1000 mg/kg/gün plantago majör ekstraktı orogastrik kanül ile 3gün (n=6), grup-3'e (Pentoksifilin grubu) laparotomi ve İK modeli sonrası 50 mg/kg/gün PTX intraperitoneal enjeksiyon ile 3 gün (n=6), Grup 4'e (plasebo grubu) laparotomi ve İK modeli sonrası 10 mg/kg %0,9 NaCl oralgastrik kanül ile 3 gün (n=6) verildi. Grup-5'e (Sham grubu) sadece laparotomi yapıp kapatıldı (n=6). 72 saat sonra sıçanlar intrakardiyak kan alımı ile kurban 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 sham 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 görülmedi. Bununla birlikte Wallace ve arkadaşlarının tanımladığı, makroskopik hasar skorlaması (MVD); istatistiksel anlamlı bulunmadı. Çalışmamızda total oksidatif düzeyi (TOS) plantago majör grupları ile pentoksifilin grubu arasında anlamlı fark saptanmadı, plasebo grubuna göre düşük bulunurken total antioksidatif düzeyleri TOS değeriyle negatif korelasyon gösterdi.

SONUÇ: Çalışmamızdaki bulgular ratlarda İK modelinde, plantago majör ve Pentoksifilin kullanımının plasebo grubuna göre etkin olduğunu göstermektedir. Plantago majör gruplarında farklı dozlara rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ancak Bunun örneklem sayısının az olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bununla plantago majör ekstraktının antioksidan ve antiinflamtuvar etkinliği gösterilmiş olup iskemi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı pozitif etki saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: İskemik kolit, plantago majör, iskemik kolit hayvan modeli

ABSTRACT

THE EFFICIENCY OF PLANTAGO MAJOR IN THE EXPERIMENTAL ISCHEMIC COLITIS MODEL

BACKGROUND: Intestinal ischemia results from the reduction of blood flow to an insufficient level for the transport of oxygen and nutrients required for cellular metabolism. Acute arterial occlusion (embolic, thrombotic) may be associated with venous thrombosis or hypoperfusion of the mesenteric vasculature causing non-occlusive ischemia.

OBJECTIVE: There are studies in the literature suggesting that plantago major extract reduces ischemia-reperfusion injury. Pentoxifylline is known to be effective on ischemic colitis. In this study, it was aimed to compare the effects of plantago major extract and Pentoxifylline (PTX) in an experimental ischemic colitis model in rats.

MATERIALS and METHODS: Thirty male Wistar Albino rats weighing between 200 and 250 grams were used in the study. Rats were randomly divided into 5 equal groups (Sham, placebo, high-dose plantago major, low-dose plantago major, and PTX group). Group-1 (high dose plantago major) After laparotomy and IC model, 2000 mg/kg/day plantago major extract with orogastric cannula for 3 days (n=6), group-2 (low dose platago major) laparotomy and IC 1000 mg/kg/day plantago major extract after laparotomy to group-3 (Pentoxifylline group) and 50 mg/kg/day PTX intraperitoneal injection for 3 days (n=6) after laparotomy and HR model with orogastric cannula (n=6) 6) Group 4 (placebo group) was given 10 mg/kg 0.9% NaCl via oral gastric cannula for 3 days (n=6) after laparotomy and IC model. Group-5 (Sham group) was closed only by laparotomy (n=6). After 72 hours, the rats were sacrificed by intracardiac blood draw and the abdomen was opened with a U-shaped incision. Colonic structures were taken and macroscopic and microscopic evaluation and necessary scoring were done.

RESULTS: In our study, intestinal dilatation, presence of acidic fluid, and serosal changes were more common in the sham group, where the IC model was better, compared to the rats in the other group ($p<0.05$). However, perforation and adhesion findings indicating severe IC were not seen in any group. However, macroscopic

damage scoring (MVD), described by Wallace et al.; was not found statistically significant. In our study, there was no significant difference in total oxidative level (TOS) between the plantago major groups and the pentoxifylline group. While it was found to be lower than the placebo group, total antioxidative levels showed a negative correlation with the TOS value.

CONCLUSION: The findings of our study show that the use of plantago major and Pentoxifylline is more effective than the placebo group in the HR model in rats. Despite different doses in the Plantago major groups, statistically similar results were obtained between the groups. However, this is thought to be due to the small number of samples. With this, antioxidant and anti-inflammatory activity of plantago major extract was demonstrated, and no statistically significant positive effect was found on ischemia.

Key Words: Ischemic colitis, animal model of ischemic colitis, plantago major

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Bağırsak iskemisi, kan akışının hücrel metabolizma için gerekli olan oksijen ve besin maddelerinin taşınması için yetersiz düzeye indirilmesinden kaynaklanır. ¹ Akut arteriyel oklüzyon (embolik, trombotik), venöz tromboz veya mezenterik damar sisteminin tıkalı olmayan iskemiye neden olan hipoperfüzyonu ile ilişkili olabilir.²

Kolon iskemisi, bağırsak iskemisinin en sık görülen şeklidir ve çoğunlukla altmış yaş üstünü etkiler. Kolon iskemisi kadınlarda daha yaygın olduğu düşünülmektedir. Alt karın ağrısı ve kanlı ishal veya hematokezya olan hastalarda kolon iskemisinden şüphelenilmelidir; ancak, bu semptomlar spesifik değildir.

Kolon iskemisi olan hastaların yaklaşık %15 'inde nekrotik barsak gelişir ve bunun sonuçları yaşamı tehdit edebilir, bu da hızlı tanı ve tedaviyi zorunlu kılar. ^{3,4}

Çoğu iskemik kolit vakası genellikle geçicidir ve seke bırakmadan düzelir. Bununla birlikte, bazı hastalarda daha uzun süreli bir seyir olacaktır. Striktür veya kronik iskemik kolit gibi uzun vadeli komplikasyonlar gelişecektir. Kolon iskemisinin tanı ve tedavisi zor olabilir, çünkü genellikle çok sayıda tıbbi problemi olan hastalarda görülür. ⁴

Kolonik iskeminin klinik belirtileri, klinik ortama ve iskeminin başlangıcına, süresine ve boyutuna bağlı olarak değişir. Her hastada kullandığı ilaçlar ve tıbbi ve cerrahi geçmişin dikkatli bir şekilde gözden geçirilmesi, hastayı kolon iskemisi ile ilişkili risk faktörleri açısından dikkatlice değerlendirmek önemlidir. İskemik kolit akut veya kronik olarak ortaya çıkabilir. Akut belirtileri değişkenlik gösterir. Kolonik ödem veya kanama, ishal, striktür, pankolit, kolonik kangren veya sepsise neden olacak kadar şiddetli olabilen iskemik ülserasyonu içerebilir. Yoğun bakım ünitesinde hospitalize edilen bilinci kapalı olan ve deliryum veya demans hastaları gibi bilinç durumu bozulmuş hastalarda semptomları belirlemek zor olabilir.

Amerikan Gastroenteroloji Koleji, uygun tedavinin belirlenmesine yardımcı olabilecek bir risk sınıflandırması önermiştir. Kötü prognoz ile ilişkili risk faktörleri arasında erkek cinsiyet, hipotansiyon (sistolik kan basıncı <90 mmHg), taşikardi

(kalp hızı >100 atım/dakika), rektal kanama olmaksızın karın ağrısı, kan üre nitrojeni (BUN) >20 mg/dL, Hemoglobin (Hb) <12 g/dL, laktat dehidrojenaz (LDH) >350 ünite/L, serum sodyum <136 mEq/L (mmol/L) ve beyaz küre sayısı >15.000 hücre/mikrolitre yer alır. ⁵

Bu faktörler göre iskemik kolitin şiddetinin değerlendirilmesi ve yaklaşımı kısaca şöyle özetleye biliriz;

- Hafif iskemik kolit;

Tipik semptomlarla ve gelişmiş abdominal görüntülemeye veya kolon iskemisi ile uyumlu kolonoskopi ile tanı konulur. Ancak kötü sonuçla ilişkili hiçbir risk faktörü olmayan şüpheli kolonik iskemidir. Hastanın acil eksplorasyon ihtiyacını gösterecek hiçbir klinik bulgu eşlik etmez.

- Orta derecede iskemik kolit;

Tipik semptomlarla ve gelişmiş abdominal görüntülemeye veya kolonik iskemi ile uyumlu kolonoskopi bulgularına **ve** kötü sonuçla ilişkili en fazla üç risk faktörüne dayanan şüpheli kolonik iskemidir. Hastanın acil eksplorasyon ihtiyacını gösterecek hiçbir klinik bulgu eşlik etmez.

- Şiddetli iskemik kolit;

Tipik semptomlarla ve orta şiddette hastalık kriterlerinin üçten fazlasına veya aşağıdakilerden herhangi birine dayanan şüpheli kolonik iskemi: fizik muayenede peritoneal belirtiler; radyolojik görüntülemelerde pnömoperitoneum, pnömatoz veya portal venöz gaz; kolonoskopik incelemede nekroz ile uyumludur. Acil eksplorasyon ihtiyacı oluşturur.

İskemik kolitte nekroz ve organ yetmezliği gelişirse, mortalite %60'ın üzerine çıkmaktadır. Uygulanan cerrahi tedavi ile morbidite artmaktadır. Bu nedenle iskemik kolit tedavisi sürekli gelişmeler göstermektedir. Hayvan deneyleriyle incelenmeye devam etmektedir.

Literatürde pentoksifilin ile yapılmış iskemik deney modellerinde iskemi üzerinde pozitif etkileri olduğuna yönelik çalışmalar mevcuttur. Pentoksiflin, 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 arttırarak ve antitrombotik etkiler göstererek mikrodolaşım perfüzyonunu arttırmaktadır.⁶⁻⁸

Plantago Majör; flavonoidler, polisakkaritler, terpenoidler, lipidler, iridoid glikozitler ve kafeik asit türevleri gibi çeşitli aktif bileşikler içeren ve kabızlık, öksürük, yaralar, enfeksiyon, ateş, kanama ve iltihaplanma gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan dünyada en bol bulunan ve yaygın olarak dağıtılan tıbbi bitkilerden biridir. Plantago cinsine ve Plantaginaceae familyasına ait çok yıllık bir bitki türüdür.⁷⁻⁹

Plantago Majör bitkisinin içeriğinde yer alan polifenoller ve polisakkaritler bitkinin içerdiği yara iyileşmesinde etkili olan bileşiklerdir. Plantago Majör bitkisinde bulunan flavonoidler de yara iyileşmesine katkıda bulunan antioksidan bileşiklerdir. Plantago Majör bitkisi aynı zamanda anti-inflamatuvar etkisi ile hücreleri yıkıma karşı koruyarak yara iyileşmesine katkı sağlamaktadır.⁷⁻⁹

Bu çalışmadaki amacımız ratlarda deneysel olarak sol kolon iskemik kolit oluşturarak plantago majörün iskemik kolit üzerindeki etkisinin daha yapılan deneysel çalışmalarla etkinliği kanıtlanmış olan pentoksifilin göre karşılaştırarak göstermektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOLON EMBRİYOLOJİSİ

Primitif bağırsak gebeliğin dördüncü haftasında gelişmeye başlar. Primitif bağırsak endodermden köken alır ve ön bağırsak (foregut), orta bağırsak (midgut), son bağırsak (hindgut) şekilde üç kısımdan oluşur.

Ön bağırsak; özefagusu, trakeayı ve akciğer tomucuklarını, mideyi ve koledok kanalının açıldığı yere kadar olan duodenum kısmını oluşturmaktadır. Ayrıca, duodenumun üst kısmındaki endodermal epitel çıkıntılarında, karaciğer, pankreas ve safra sistemi gelişim göstermektedir. ¹⁰

Orta bağırsak; ilkel bağırsak oluşturur ve koledok duodenuma açıldığı yerin distalindeki duodenum segmenti, transvers kolonun 2/3 proksimal kısmına kadar olan sindirim kanalını oluşturur. Kanlanması süperior mezenterik arterden sağlar. Gebeliğin altıncı haftasında midgut abdomen dışına hernileşir, takiben saat yönünün tersi yönünün tersi istikamette süperior mezenterik arter çevresinde 270 derece döner. Onuncu haftada karın boşluğuna geri döner ve barsak son pozisyonunda karın boşluğuna yerleşir. ¹⁰

Arka bağırsaktan; distal transvers kolon, inen kolon, rektum ve proksimal anüs gelişir. Kan akımı inferior mezenterik arterden sağlanır. Distal anal kanal ektodermden köken alır ve kanlanması pudental arterden sağlanır. Dentate line endodermal son barsağı ektodermal distal anal kanal ayırım hattıdır.

2.2. KOLON ANATOMİSİ

Kalın barsak, ileoçekal valvden anüse kadar olan sindirim kanalıdır. Anatomik ve işlevsel olarak kolon rektum ve anal kanal olarak 3 kısımdan oluşur. Kolon duvarı 5 farklı tabakadan oluşur; mukoza, submukoza, iç sirküler musküler tabaka, dış sirküler musküler tabaka, seroza ¹⁰. Longitudinal kaslar lifleri yoğunlaşarak tenya omentalis, tenya mezokolika, tenya libera olarak adlandırılan yapıları oluşturmaktadır. Bu yapılar appendiks vermiformis'in kökünden başlayıp rektosigmoid birleşmeye yakın sonlanırlar. Rektum ve appendiks vermiformis'te

mevcut değillerdir. Haustralar ise sirküler kas lifleri tarafından oluşturulur. Haustralar birbirinden pilika semilunarisler ile ayrılırlar. Pilika semilunarisler hilal şeklinde yapılarıdır. Periton kaplı yağlı çıkıntılar ise tenyalara tutunarak apendiks epiploikayı oluşturur.

Kolon yaklaşık 150 cm olup en geniş yeri başlangıcındaki çekumdur. Çekum müköler tabakası en ince olan kolon segmenti olup perforasyona oldukça duyarlı iken tıkanıklığı tolere edebilmektedir. Sağ iliak fossada mobil olarak yerleşmiştir ¹¹. İleoçekal valv, ince barsak içeriğinin çekuma geçişini sağlar ve tek yönlü valv görevi görerek reflünün engeller.

Çıkan kolon, yaklaşık 15 cm uzunluğundadır. Arka yüzü hariç her yüzü periton ile kaplıdır. Çıkan kolon yukarıya doğru uzanarak karaciğer sağ lobun alt yüzeyinden öne doğru ilerler ve colon transversum olarak adlandırılır.

Transvers kolon kolonun en uzun (yaklaşık 50 cm) ve en hareketli segmentidir. Sağ ucunun posterior yüzü peritonsuz olup duodenumunun 2. parçasına ve pankreasın başına gevşek doku ile tutunmuştur. Splenik fleksuraya kadar tamamen periton ile örtölüdür. Dalak ön alt ucunda keskin açıyla dönerek inen kolon olarak seyreder.

İnen kolon ortalama 25 cm uzunluğundadır. Retroperitoneal alanda bulunur. Sigmoid kolon yaklaşık 40 cmdir. S harfi kıvrıma sahip olma sigmoid kolon genelde pelviste yerleşim göstermektedir. İntraperitoneal bir organdır.Üçüncü sakral omur seviyesinde rektum ile birleşim gösterir.

Rektum 12 -15 cm uzunluğunda S3 hizasından başlar ve koksiksin 3-4 cm aşağısında son bulur. Rektumda haustra, tenya koli ve appendiks epiploika bulunmaz. Rektumun sadece üst 2/3 periton ile kaplıdır. Geniş olan alt rektum kısmına ampulla rekti denilmektedir.

Ampulla rektiden sonra sindirim kanalı daralır, arkaya ve aşağıya doğru uzanıp anüste sonlanır. Yaklaşık uzunluğu 4 cm çapı 3 cm şeklinde olan bu son kısma anal kanal denilir.

2.2.1. Kolonun Arteriyel Beslenmesi

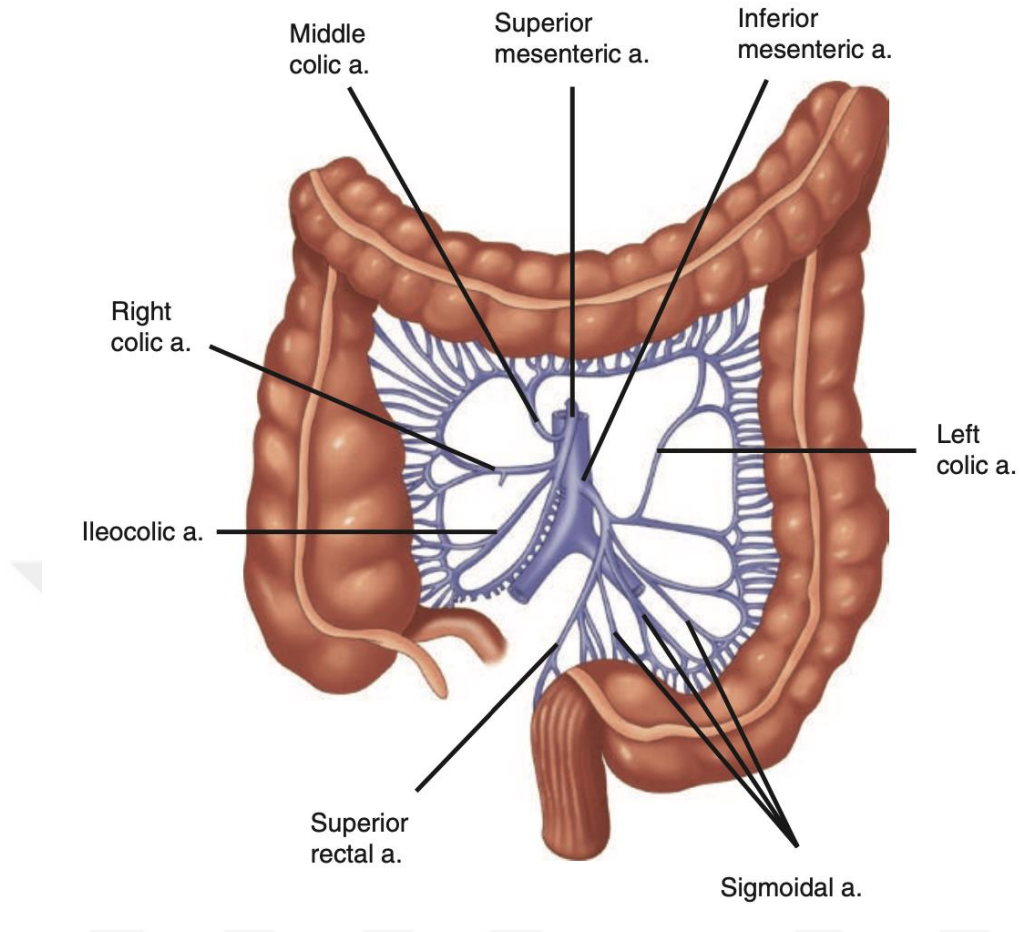
Kolonun kan akımı çeşitli varyasyonlar göstermektedir. Süperior mezenterik arterin (SMA) dalları olan ileokolik arter terminal ileum ve proksimal çıkan kolonu beslerken, SMA' nın dalı olan sağ kolik arter kalan çıkan kolon segmentlerini beslemektedir. Transvers kolonu besleyen orta kolik arterde yine süperior mezenterik arterin dalı olarak bilinmektedir. İnferior mezenterik arter dallanarak inen kolonu besleyen sol kolik arteri, sigmoid kolonu besleyen sigmoidal dalları ve rektumun proksimalini besleyen süperior rektal arteri oluşturmaktadır. (şekil 1)

Her arterin uç dalları komşu arterin uç dallarıyla birleşip Drummond' un marjinal arterini oluşturur. Barğırsak duvaruna 1-8 cm uzaklıkta kolon mezenterik yüze paralel seyreder. Bu kemer sistemi kolona vaza rektalar verir.

Riolan kavsi Drummond Marjinal Arter'inin bir parçasıdır. Mezenterik köke yakın yerleşimlidir ve İnferior Mezenterik Arter sol kolik dal ile Superior Mezenterik Arter orta kolik dal arasında yer alır.

İnferior pankreatikoduodenal arter SMA'in birinci dalıdır. Ön ve arka şeklinde ayrılır. Bu dallar çölyak arterle, süperior pankreatikoduodenal arter sayesinde ilişkilidir. Bu iki arter arasındaki temel yan dal grubu, gastroduodenal veya pankreatikoduodenal arterler yardımı ile olur. Bu hizada önemli 2 dal mevcuttur.

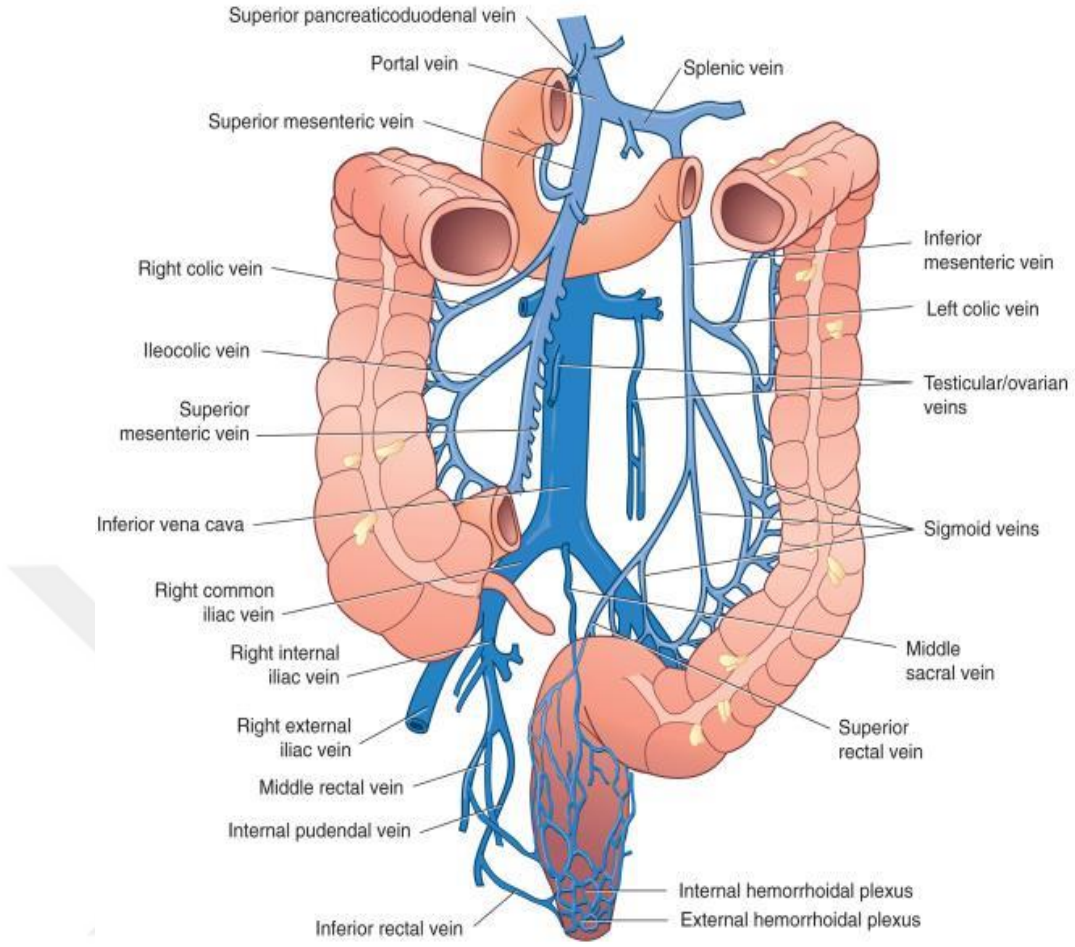
İlk olarak SMA'in omental dalları ile çölyak arter dalları arasında oluşan Barkow arkı, ikincisi ise SMA ve çölyak arter arasındaki embriyonik bir kalıntı olan ve nadiren görülen Bühler arkıdır.



Şekil 1. Kolonun Arterial Dolaşımı

2.2.2. Kolonun Venöz Drenajı

İnferior mezenterik ven haricinde kolonu drene eden venler arterlerle aynı yolu izler. İnferior mezenterik ven inen kolonu, sigmoid kolonu ve proksimal rektumu drene eder. Trietz ligamanının solunda retroperitoneal olarak ilerler, pankreas gövdesi posterioruna kadar uzanır ve splenik vene katılır. Süperior mezenterik ven çekumu, çıkan kolonu ve transvers kolonu drene ederek splenik venle birleşip portal veni oluşturur. (şekil 2)



Şekil 2. Kolonun Venöz Dolaşımı

2.2.3. Kolonun lenfatik Drenajı

Kalın barsağın lenf nodu istasyonları dört grupta incelenmektedir. Epikolik; barsak duvarının serozası altında, parakolik; marjinal arter üstünde, orta superior ve inferior mezenterik arterler boyunca ve en önemli superior ve inferior mezenterik arterlerin kökünde bu son grup mezenterik kök nodlarını (ayrıca ince barsak lenfatik drenajını da alır), aortik nodları ve sol lomber nodları kapsar. Geniş kolon rezeksiyonlarında majör bir arterin beslediği tüm segment dahil edilmelidir. Bu rezeksiyon tamamını içermese de segmentin lenfatik drenajını büyük bir kısmını çıkartmış olacaktır.¹¹

2.3. KOLONUN FİZYOLOJİSİ

Kalın bağırsağın çeşitli işlevi mevcut olup bunlar; su ve elektrolitlerin emilimi, sindirilmeyen gıdaların depolaması ve defekasyondur. Sindirilen gıdalarda besinlerin çoğu ve suyun % 90'a kadarı ince bağırsak tarafından emilmiş olarak kalın bağırsağa ulaşmaktadır. Çıkan kolonun rolü ise kalan suyu ve diğer önemli besinleri sindirilemeyen malzemeden emerek dışkı oluşturmak için katılaştırmaktır. İnen kolon, sonunda rektuma boşaltılacak olan dışkıyı depolar. Sigmoid kolon, kolon içindeki basıncı arttırmak için kasılır, dışkının rektuma hareket etmesine neden olur. Rektum, dışkılama yoluyla atılmayı bekleyen dışkıları tutar.¹²

2.3.1. Sıvı ve Elektrolit Değişimi

Kolon sıvı elektrolit dengesinin sağlanmasında önemli bir yer tutmaktadır. Normal sağlık bir bireyde ileum içeriğindeki suyun % 90 absorbe etmektedir. Fakat 500 cc kadar suyun emilimi kolon tarafından gerçekleşmektedir¹⁰ . Sodyum kolonda sodyum kanalları tarafından aktif olarak emilir. Sodyum Na/K ATPaz tarafından oluşturulan elektrokimyasal gradyan sayesinde aktif olarak emilir. Klorür iyonları, bir elektrokimyasal gradyan boyunca bikarbonat iyonları ile değiştirilir.¹²Potasyum kolon lümenine aktif olarak salgılanırve pasif diffüzyon ile absorbe edilir.

Protein ve ürenin bakteriler tarafından yıkımı sonrası amonyak oluşur, oluşan amonyak daha sonra emilerek karaciğere taşınır. Amonyak emilimi kısmen pH bağımlıdır. İntralüminal ortamı pH azalması amonyak emilimi azaltacaktır.¹⁰

2.4. MOTİLİTE

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

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

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.

Kitle Hareketi: En az görülen kolon aktivitesidir. 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 amplitüdlü, monofazik basit dalgalardır. Tip 2 daha uzun süreli, daha yüksek basınç oluşturabilen ortalama 2/dak hızda gelen dalgalardır. Tip 3, Tip 1 ve Tip 2' ye süperimpoze genellikle 10 cm-H₂O'dan daha düşük basınç ve bazal basınçta değişiklik oluşturan dalgalardır. Kolonun motilitesini etkileyen faktörler vardır. Bunlar:

Yemek: En büyük fizyolojik uyandır. 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, kolesistokin 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. Antikolinerjik ilaçlar ile bu refleksin erken cevabı önlenmektedir.

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

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

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

Motilite: Henüz tam anlaşılamamış kompleks ekstresek ve intresek nöronal sistemlerle düzenlenir. Ekstresek sistem vagustan ya da pelvik pleksustan (S_2, S_3, S_4) gelen preganglionik sempatik nöronları (T_{11}, L_2) içerir. İntresek sinir sistemi (enterik) kolon duvarındaki nöronlardan oluşur. Bu intramural nöronlar, geniş bağlantı pleksusları ile ilişki halindedir. İntresek pleksuslar kolon duvarındaki lokalizasyonlarına göre isimlendirilirler: Subserozal, myenterik (Auerbach pleksusu), submukozal (Meissner pleksusu) ve mukozal pleksus. Ayrıca intresek nöronlar duyuşal ve motor nöronlar olarak ayrılabilir. Duyuşal nöronlarda oluşan uyarı motor nöronlara aktararak, komplike şekilde uyarının oluştuğı yerin proksimalinde kasılma, distalinde gevşeme oluşturur. Motor nöronlar eksitator veya inhibitör olabilir. Eksitator nöronlar submukozal ve subserozal pleksustaki postganglionik parasempatiklerdir. Asetilkolin en önemli eksitator nörotransmitterdir. Etkisi atropin ile bloke edilebilir.¹³

Nonkolinerjik ajan olarak substance-P enterik nöronlardan salınır ve eksitator etki gösterir. İnhibitör nöronlar ise esas olarak subserozal pleksusta 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.¹³

2.5. RATLARDA KOLON ANATOMİSİ

Ratların gastrointestinal sistem anatomisi insan gastrointestinal sistem anatomisi ile oldukça benzerdir. Ratlarda safra kesesi bulunmamaktadır. Duodenum

anatomisi de insandaki anatomiden farklılık göstermektedir. S şeklinde karaciğerin viseral yüzünü takip ederek ilk sağa, sonra orta hatta doğru yerleşir. Transvers kolon ile arasında bulunan bağlantı kolonun disseksiyonunda dikkat edilmelidir. İleum doğrudan kolona açılır, ilioçekal valve görevi gören bir yapı bulunmaz. Çekum ratlarda kolonun en geniş kısmını oluşturur, 6-9 cm. uzunluktadır. Daha sonra çapı küçülerek insandaki gibi çıkan kolon, transvers kolon ve inen kolon olarak devam eder. Yaklaşık uzunluğu 21-24 cm kadardır. Makroskobik olarak ayırt edilebilen tenya yapısı yoktur. Rektum mukozal oblik pililerin bağırsak uzun aksına paralel hale gelmesiyle kolonun diğer segmentlerinden ayırt edilmektedir. İnsandan farklı olarak kolonun tamamına yakını mobildir ve visseral periton bulunmaktadır. Bu özellikleri ile rat kolonu anatomik olarak iskemik kolit modeli olusturması için, kullanılma uygun bir modeldir.¹⁴

2.6. İSKEMİK KOLİT

İskemik kolit, genellikle nadir olmakla birlikte, gastrointestinal sistemin en yaygın iskemik patolojisini oluşturur. Akut alt gastrointestinal kanama ile presente olur. İskemik kolit, genellikle kolonun geçici olarak azalan perfüzyonun sonucudur. Drummond'un marjinal arterinin sol orta ve sağ kolik arterleri birbirine bağladığı Griffith noktasındaki splenik köşe, iskemi için hassastır. Yokluk veya Drummond arterinin popülasyonun %5'inde yetersiz gelişmesi ek bir predispozan faktör oluşturmaktadır. Ayrıca bir diğer önemli noktanın da inferior mezenterik arterden çıkan son sigmoid arter dalının başlangıç noktası olarak tanımlanan Sudeck noktasındaki rektosigmoid bileşke olduğu düşünülmektedir.¹⁵

Hastalığın mevcut klinik sınıflandırması başlıca iki antite içerir. İlki, kangren ve potansiyel olarak çoklu organ yetmezliği ile ilişkili, hayatı tehdit eden, tam kat transmural kolit olarak ikincisi, çoklu organ yetmezliği belirtileri olmayan kısmi iskemik kolit olarak kabul edilir. Genellikle submukoza ve mukozada sınırlı olacak şekilde kendi kendini sınırlar. ¹⁵ 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 oranında görülmektedir. Kronik kolit, gangren ve striktür gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. Bu tipler klinik presentasyonu

şikayetleri genellikle aynıdır ve kolitin prognozu hakkında bilgi vermez. Tek fark, ince bağırsak veya çıkan kolonu tutan iskemidir. Bu çoğunlukla süperiyor mezenter arter (SMA) embolisi veya tıkaçıcı olmayan mezenterik iskeminin bir sonucudur. Sepsis ve şok gelişebilir. Bu durumda mortalite %50'nin üzerindedir.¹⁵

2.6.1. Epidemiyoloji ve etyolojisi

İskemik kolit ilk kez Boley ve arkadaşları tarafınca tariflenmiştir. Brandt ve Boley daha sonra bağırsak iskemisini kolon dokusundaki histopatolojik hasarın derecesine göre kolopati, geçici kolit, kronik kolit, fulminan kolit ve kangreni içeren tiplere ayırdı.¹⁶ Genel popülasyonda iskemik kolit insidansı yılda 100.000 kişide 4,5 ila 44 vaka arasında değişmekle birlikte erkek cinsiyette daha sık görülür. Günümüzde yaygın olarak kolonoskopi ve BT gibi modalitelerin kullanılması tanının doğrulanmasına önemli bir yer tutmaktadır. Bununla birlikte, birçok vakanın hafif ve geçici biyolojik davranışlarından dolayı yetersiz teşhis edildiği veya enfeksiyöz kolit (özellikle Clostridium difficile kolit) olarak yanlış teşhis edildiği dikkate alındığında, gerçek insidansın daha da yüksek olabileceği düşünülmektedir.¹⁷

Kolon iskemisine yol açan durumlar esas olarak iki farklı kategoride sınıflandırılabilir; oklüze ve non oklüze nedenler. Sebep olan etiyolojik ajandan bağımsız olarak, kademeli mezenterik kan akışında bir azalmaya neden olur ve bu da sonunda değişen derecelerde iskemi indükler. İskeminin şiddeti, etkilenen segmentin ve hatta tüm kolonun viabilitesini, ayrıca tedavi seçeneklerini ve dolayısıyla prognozu belirleyecektir. Böylece non-gangrenöz kolitte konservatif tedavi uygulanabilirken, transmural nekroz oluştuğunda cerrahi müdahale zorunludur.^{15,17}

Bununla birlikte, iskemik kolitin belirgin bir nedeni çoğu zaman aydınlatılamaz ve anjiyografi pek yardımcı olmaz, çünkü çoğu vakada ana damarların tıkanması saptanmaz.¹⁵ Tipik olarak, non oklüze, kangren olmayan kolon iskemisi %80-85'inde etyoloji tespit edilebilir.

İskemik kolit ile ilişkili olduğu bilinen ilaçlar arasında diüretikler, antibiyotikler, antihipertansifler ve kemoterapötik ajanlar (özellikle vinka alkaloidleri ve taksanlar), iştah bastırıcılar (fentermin), digoksin, steroid olmayan antiinflamatuvar, oral kontraseptifler, pseudoephedrine, sumatriptan, kokain ve alosetron gibi ilaçlar

yer alır. İskemik kolit vakaların bir kısmında kardiyak aritmi ve antifosfolipid sendromu, protein C, S, Z eksiklikleri ve Faktör V Leiden mutasyonları gibi hastalıklar eşlik eder.¹⁵ İskemik kolite zemin hazırlayan diğer yaygın patolojiler hipertansiyon, renal yetmezlik veya nefropati, diabetes mellitusdur.¹⁵ Bununla birlikte, iskemik kolit sadece yaşlılarla sınırlı değildir, aynı zamanda herhangi bir ek hastalığı olmayan genç hastaları da etkiler. İskemik kolitin belirli yaş grubundaki biyolojik davranışı daha hafif olduğu kadar daha geçici görünmektedir ve bu nedenle prognoz iyi seyreder ve genellikle sadece konservatif bir tedavi yeterlidir.

Kardiyovasküler cerrahilerden kaynaklanan iatrojenik komplikasyonlar ve özellikle aort cerrahisi sırasında inferior mezenterik arterin bağlanması, sol kolonun hipoperfüzyonuna yol açan nedenlerdendir. Postoperatif iskemik kolit ciddi bir tablodur. Erken tanı konulması zor olduğu için 48–72 saat içerisinde kolonoskopi yapılmalıdır. Şu durumlarda kolonoskopi endikasyonu vardır:

- Rüptüre abdominal aort anevrizması cerrahisinden sonra
- Çarpaz 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. Tümörler, divertikülit, yapışıklıklar, volvulus veya bağırsak prolapsusu gibi yapısal anormalliklerden kaynaklanan kalın bağırsağın mekanik tıkanması da literatürde yaygın olarak görülmektedir¹⁸

2.6.2. Patogenez

Mevcut hastalıkta yer alan temel patofizyolojik mekanizma iskemi reperfüzyon olgusudur.¹⁹ Vakaların çoğunda, bağırsak kan akışında hızlı, geçici bir azalma meydana gelir, bu da kolon bölgesinin metabolik gereksinimleri için yeterli olmaz ve doku hipoksisine yol açar.¹⁹ İskemik kolit, çok çeşitli oklüzyon derecelerini kapsar, gerçek tıkaçıcı iskemik kolit nadiren görülür; genellikle ateromatöz

damarların trombozu veya stenozu gibi venöz veya arteriyel oklüzyondan veya hatta proksimal arterin bağlanması veya çıkarılmasından kaynaklanır.¹⁹ İskemik bağırsakta hipoksiye karşı ilk bulgu mukozada gözlenir. Daha sonra iskemik değişiklikler kademeli olarak mukozadan serozaya uzanır. Kolonun antimezenterik yüzündeki mukoza daha fazla etkilenir. Mukozal hasarın oluşması için geçen süre 20 dakika ile 1 saat arasında değişmektedir. Transmural nekrotik lezyonlar genellikle 8-16 saat sonra görülebilir.¹⁹

Kolonun iskekiye bu kadar duyarlı olmasının birçok nedeni vardır. Nedeni ne olursa olsun hipotansiyon organizmanın dengeleyici homeostatik mekanizmalarını harekete geçirir. Sebral kan akımı korumaya çalışan homeostatik mekanizma gastrointestinal kan akışını azaltır. Bu savunucu mekanizmaya yanıt olarak gastrointestinal sisteminde nispeten en az gelişmiş kolon mikrovasküler pleksusları yetersiz kalması nedeniyle kolonu iskekiye yatkın hale gelmektedir.¹⁹

Vasa recta, vazospazma oldukça yatkındır ve bu son aşamadaki yapı düzeyinde kollateral kan akışı iyi gelişmemiştir.¹⁹ Kollateral ağların yetersizliği, özellikle marjinal Drummond arteri azalmış veya hatta hiç olmayan hastalarda, kolonu hipoperfüzyona ve dolayısıyla iskeminin gelişmesine önemli ölçüde duyarlı hale getirir. Bu anatomik varyant, genel popülasyonun %5'ini oluşturur.

Klinik çalışmalardan kaynaklanan istatistiksel varsayımlar, distal kolonun bu anatomik özelliği ile uyumludur ve iskemik kolit vakalarının %80'e kadarının sol kolonda ve %25'inin splenik fleksurada lokalize olduğunu göstermektedir.¹⁵

Yapılan deney modellerinde kolonun aşırı distansiyonu iskemik kolite sebep olduğu görülmüştür. Artan intralüminal basıncının ardından kan akışında azalma ve nihai sonuç olarak bağırsak duvarındaki arteriyovenöz oksijen gradiyentinde azalmanın bir sonucudur.

Erken reperfüzyon ile bağırsağın transmural nekrozundan, SIRS (sistemik inflamatuvar yanıt sendromu) ve hatta çoklu organ yetmezliği dahil olmak üzere uzun süreli iskeminin mortal sonuçlarından kaçınılabilir. Bununla birlikte, reperfüzyonun, akut inflamasyon çeşitli ayırt edici özelliklerini içeren karmaşık bir mekanizma

olmasına rağmen, bağırsak hasarına neden oluşu bildirilmiştir. Sağlıklı iskemik olmayan bağırsak dokusunda önceden var olan ksantin dehidrojenazın, bu enflamatuvar olayı başlattığı ve düzenlediği kabul edilir. Hipoksik koşullar altında, geri dönüşümsüz olarak ksantin oksidaza dönüştürülür. Reoksijenasyon, hücre içi hipoksantin ürik aside dönüşümünü destekler ve ksantin oksidaz katalizör görevi görür. Aktive edilmiş nötrofillerin kemotaktik alımı ve bunların süperoksit, elastaz, kollajenaz ve miyeloperoksidaz gibi enflamatuvar mediatörleri salması, toksik reaktif oksijen türleri üreten reaksiyonlarla sonuçlanır. Bu serbest oksijen radikalleri, hücre zarlarında lipid peroksidasyonunu tetikleyerek hücrel nekroza yol açar¹⁵

Reperfüzyon diğer olumsuz yan etkilerinden biride artmış kapiller geçirgenliğin bir sonucu olarak interstisyel ödem ve lümen sıvısı birikimidir. Ek olarak, nötrofilik enzimler ve bunların oksijenle ilgili ürünleri, vasküler endotele pleiotropik hasar vererek, lokal ve uzak dokularda ciddi hasarlanma ile ilişkilidir. Vasküler endotel bütünlüğünün kaybı, bakteriyel translokasyona ve SIRS ve ARDS gibi hayatı tehdit eden diğer komplikasyonlara yol açabilir²⁰

2.6.3. Klinik Tablo ve Tanı

İskemik kolitin kliniği, nedenine ve damar tıkanıklığının derecesine bağlı olarak oldukça değişkenlik göstermektedir. Son derece nonspesifikler ve kolonik hasara da neden olan diğer patolojilere benzerliği sebebiyle patognomonik bulguların yokluğunda, klinisyen her zaman iskemik kolitten şüphelenmelidir. Vakaların en sık ve baskın şikayeti, olguların %67'sinden fazlasını oluşturan ve belirli özellikleri olan karın ağrısıdır. Literatürde, şiddeti hafif ile orta arasında değişen, tipik olarak dışkılama dürtüsüyle birlikte, kramp tarzında ağrı olarak tanımlanır.²¹

Hasarın mukoza ile sınırlı olduğu hastalarda, visseral ağrı, afferent otonomik sinirler tarafından iletilir. Ağrı visseral olduğu için, ağrının lokalizasyonunu belirlemek mümkün değildir. Distal kolonun iskemik kolit olan hastalar, sol alt kadranda lokalize bir visseral ağrıya presente olurken, sağ kolonu etkileyen iskemik kolit, orta karında lokalize bir ağrı ile presente olur. Bu ağrının bir bileşeni, spazmodik kasılmanın yanı sıra iskemik bağırsağın hipermobilitésinin bir sonucu olarak bağırsakta artan gerilime bağlanmaktadır.²² Genellikle 24 saat içinde kanlı

dışkı oluşabilir, ancak kanama şiddetli olma eğilimindedir. Sol kolon en sık tutulan segmenttir, bunu distal kolon, sağ kolon, transvers kolon izler. Sol kolon tutulumu olan hastalarda sıklıkla akut karın ağrısı ve alt gastrointestinal kanama görülür ve prognozu daha iyidir.¹⁶ Sağ kolonda izole iskemi (IRCI) olan hastalarda karın ağrısı genellikle şiddetlidir, rektal kanamanın eşlik eder ve prognoz kötüdür.¹ Bu hastaların hiç kanamayabilecekleri dikkate değerdir. Karın ağrısına eşlik eden hematokezya varlığı erken kolonoskopi için uyarıcı bir gösterge sayılmalıdır.²³ Diğer yaygın semptomlar arasında çoğunlukla ağrısız olan ishal ve mide bulantısı ya da kusma yer alır. Olguların büyük bir kısmı ateşsiz ve hemodinamik olarak stabildir. Fizik muayenede, etkilenen bölge üzerinde değişen hassasiyet ve tam kat nekroz oluştuğunda defans ve rebound gibi peritonit belirtileri izlenmektedir.¹⁵ Şiddetli vakalarda sepsis, taşipne ve taşikardi dahil olmak üzere sistemik inflamatuvar yanıt (SIRS) bulguları görünebilir.²¹

Laboratuvar bulguları

Rutin laboratuvar testleri, iskemik kolit derecesini değerlendirmede bir miktar değere sahiptir, ancak erken tanı için yeterli değildir.²⁴ Laboratuvar testleri arasında tam kan sayımı, kapsamlı metabolik panel, serum laktik asit, laktat dehidrogenaz, D-dimer, kreatin kinaz, amilaz, fekal kültür yer alır.²⁴

Aort cerrahisine bağlı gelişen iskemik kolit erken tanıda Bağırsak yağ asidi bağlayıcı protein (I-FABP), bağırsak mukozal hasarı değerlendirmede öneme sahiptir. I-FABP, akut olarak etkilenen batınlarda akut bağırsak iskemisini tanımlamak için yararlı bir tanısal belirteç olabilir.²⁴

Görüntüleme yöntemleri

Abdominal radyografilerin iskemik kolit tanısında net bir katkısı yoktur. Ancak organ perforasyonları veya bağırsak tıkanıklıkları gibi diğer acil durumları ekarte etmek kullanılır.²² Mezenterik anjiyografi tanı için altın standarttır. Fakat bu yöntem şu anda nadiren uygulanmaktadır, çünkü başvuru anında mezenterik damarlar çoğunlukla sağlamdır ve kan akışı normale dönmüştür. Akut mezenterik iskemi veya izole bir sağ taraflı iskemik hastalıktan şüphelenilen vakalar birkaç

istisna içerir. Arteriovenöz fistüller ve vasküler çalma sendromu, mezenterik anjiyografi için endikasyon oluşturur.¹⁵

Ultrason ve özellikle renkli Doppler sonografi, iskemi kaynaklı kolonik duvarın erken yapısal değişikliklerinin saptanmasında önemli bir duyarlılığa sahip olan, invaziv olmayan bir tanı tekniğidir. Ayrıca, Doppler sonografi, perikolonik yağın hafif lezyonlarını belirleyebilir ve çölyak ekseninin orijinindeki stenoz ve tortuoze ile ilişkili kan akışı bozukluklarını saptayabilmektedir. Bununla birlikte, abdominal ultrason, iskemik kolit teşhisinde yeri sınırlıdır. Çünkü intraluminal gaz, düşük akımlı damar hastalığı için düşük hassasiyet ve operatöre bağlı olması nedenlerden bazılarıdır.^{15,23}

Bilgisayarlı tomografi, ayırıcı tanıyı daraltmak ve komplikasyonları değerlendirmek için değerli görüntüleme yöntemidir. Sıklıkla görülen bulgu segmental duvar kalınlaşması olup, kendi içlerinde hafif (3–6 mm), orta (6–12 mm) ve şiddetli kalınlaşma (>12 mm) şeklinde derecelendirilir.²⁵ Ayrıca, pnömatoz enfarktüs veya transmural iskemi düşündürülen kolon duvarında hava görünümü, portal vende gaz imajı gibi diğer bulgular, serbest periton sıvısı veya pnömo periton perforasyonu gösterir.²³ Ek olarak 'çift halo' veya 'hedef' gibi belirtiler mukoza ve muskularis hiperdensitesi ile birlikte submukozal ödem ve 'kirli' yağlı planlar ile mezenterik inflamasyon gibi durumlarda yaygın olarak bulunur.²³ Transmural iskemi ileri seviyesi olan toksik megakolon gelişebilir.²³ Bütün bu belirteçler rağmen BT iskemik kolit tanısı için özgünlükten yoksun bir görüntüleme yöntemidir.

Kolonoskopi doğrudan kolon mukozasını gözlemleyerek ve biyopsi ile kesin tanı imkanı sunmaktadır. Bu neden ile son yıllarda iskemik kolit tanısında altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir.¹ Erken dönem kolonoskopi şikayetlerin oluşmasından sonraki ilk 2-3 gün içinde yapılmalıdır, çünkü lezyonlar bu zaman diliminde en iyi şekilde görülür. Erken dönem hastalarda en sık endoskopik bulgular ödematöz, frajil mukoza, segmental eritem, peteşiyal kanamalar, longitudinal ülserdir. Ayrıca lezyonlar her zaman segmentli ve yamalı olarak dağılmıştır ["Tek şerit", kolonun uzunlamasına aksı boyunca enflamatuvar erozyon veya ülserasyonla birlikte tek bir eritem çizgisi anlamına gelir ve spesifiktir. Bağırsak temizliği yapılmamış kolonda endoskopik inceleme kontrendikasyon kabul edilirken basit bir

lavman yeterlidir, olguların %90'ında rektum ve sigmoid kolon yeterli şekilde incelenmesi sağlanmış olur.^{23,26} Favier ve ark. endoskopik olarak bulunan lezyonların şiddetine göre iskemik koliti derecelendirmek için bir sınıflandırma sistemi getirmiştir (Tablo 1).²²

Tablo 1. İskemik Kolitin Favier Endoskopik Sınıflandırması

EVRE I	Mukoza ile sınırlı iskemi peteşi ve küçük ülserasyonlar ile araya giren sağlıklı mukoza
EVRE II	Muskularis mukozaya uzanan geniş ülserasyonlar ile iskemi
EVRE III	Transmural iskemi, muskularis nekrozu ve olası perforasyon

Patolojik tanı

İskemik kolit vakaların ortak patolojik özellikleri arasında mukozal ve submukozal kanama ve ödem, erozyon, granülasyon dokusu hiperplazisi, bez atrofisi, makrofaj hücreleri bulunur. Hemosiderin ve lamina proprianın enflamatuar infiltrasyonu bulundurulur.²⁷ Enfarktüs ve drop out en tipik patolojik bulgulardır, ancak nispeten nadirdir.²⁷ Ayrıca, konfokal lazer endomikroskopinin in vivo histopatoloji ile ilişkili hücresel ve hücre altı detayları gerçek zamanlı olarak gösterebildiğini ve nükleusu olmayan eozinofilik ölü hücreleri tanımlamak için kullanıldığını belirtmekte fayda var.²⁷

Tedavi

Tedavi seçenekleri hastalığın derecesine göre değişkenlik göstermektedir. Genel tedaviler arasında oral alımının kısıtlanması ve tıkanıklığı gösteren bulguların olması halinde nazogastrik sonda ile drenaj tedavisi başlanılmalıdır. Kolon duvarında nekrozunun olmadığı hafif olgularda, genellikle kalın bağırsak perfüzyonunu artıracak yeterli intravenöz sıvıların uygulanmasıyla konservatif bir tedavi yeterlidir. Eş zamanlı, kolonun (an)aerobik bakterilerini kapsayacak şekilde ampirik geniş spektrumlu antibiyotiklerin intravenöz alımının, mukozal bozulma ve sonuç olarak bakteriyel translokasyon ve hatta sepsis riskini en aza indireceğine gösterilmiştir.^{15,23} Antimikrobiyallerin tedavinin iskemi sonrası oluşacak sonuçlara sınırlı klinik kanıt olmasına rağmen kullanımları, kolonik hasarın şiddetini sınırlandırdığı ve etkilenen

kolon segment uzunluğunu azalttığını iddia eden hayvan modelleriyle yapılan bazı deneysel çalışmalar mevcuttur.^{23,26}

ACG (the American College of Gastroenterology) tarafından önerilen antibiyoterapi rejimi florokinolon, aminoglikozit ya da alternatif olarak üçüncü kuşak sefalosporin gibi Gram negatif bakterilere karşı ajanlarla kombine edilmiş bir anti-anaerobik antibiyotiktir.²⁴ ACG kılavuzları, antibiyotiklerin en az 72 saat kullanılmasını önermiş ve klinik semptomatik yanıt mevcut ise 7 günlük bir tedavi kürünün tamamlanmasını önermiştir. 72 saat sonra hala istenen klinik yanıt yoksa, anttibiyoterapi programın yeniden değerlendirilmesi önerilir.²⁸

Kardiyovasküler hastalığı olan hastalar, taburcu olduktan sonra vasküler bir hastalıktan ölüm riskini azaltmak için profilaktik antikoagülasyon veya antiarritmi ile tedavi eklenmelidir.²⁹ Yapılan çalışmalarda segmental, gangrenöz olmayan iskemik kolitli hastalarda, kontrol hastalarına kıyasla potansiyel kardiyak emboli kaynaklarına sahip olma olasılığı daha yüksek olduğu görülmüş ve bu hastalar için antikoagülan tedaviler önerilmiştir.²⁹ İloprost etkili bir antiplatelet ajandır ve ratlardan barsak iskemisinin erken evresinde koruyucu etkiye sahiptir. Ana mekanizma, inhibe edilmiş lökosit infiltrasyonu, azalmış proinflamatuvar sitokinler, teşvik edilmiş anjiyogenez veya azalmış oksidatif stres ve en sonunda doku hasarının azalmasıyla sonuçlanan inflamatuvar yanıt ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.²⁹ Antikoagülan veya antiplatelet tedavilerin, akut iskemik kolit vakalarının önlenmesi ve nüksü önlemesi yönelik prospektif çalışmalara gerekmektedir.²⁴

Diğer potansiyel ilaçlar ise vardenafil ve pentoksifilin, vasküler düz kas ile ilişkili hemodinamikler üzerinde pozitif etkiler gösterir ve ratlarda yapılan iskemik kolit modelinde terapötik seçenekler olarak yararlı oldukları kanıtlanmıştır³⁰. Bir olgu raporunda, prostaglandin E1 kolona kan akışını da arttırmıştır ve striktür oluşumları ile komplike olan IK vakalarının tedavisi için potansiyel bir yaklaşım olarak değerlendirilmiştir.^{30,31} Polideoksiribonükleotit (PDRN), bir nükleotit karışımıdır ve aslında insan plasentasında veya spermdeki salm şeklinde bulunur. PDRN'nin, VEGF ekspresyonunu artırarak ve A2AR ekspresyonunu artırarak enflamatuvar sitokinleri ve COX-2'yi inhibe ederek iskemik kolit üzerinde potansiyel olarak terapötik bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir³²

Glukokortikoidlerin sistemik kullanımı iskemik hasarı şiddetlendirdiği ve komplikasyonları artırdığı düşünülmektedir. Ancak, Wolfgang Kruis ve ark. yakın zamanda, şiddetli iskemik kolit olguları için intravenöz antibiyotikler ve intravenöz prednisolon kombinasyonunun potansiyel bir koruyucu etkisi olduğunu ileri sürdü. Bu ön çalışma, şiddetli iskemik kolitin konservatif yönetimi çalışma alanı için yeni bir seçenek oluşturabilmektedir. Fakat bu sonucun hala daha geniş çalışma ve deney gruplarına ihtiyacı vardır.³³

İskemik kolit tanısı alan bir hastada tedavi yaklaşımı her zaman net değildir. Karın ağrısı, az miktarda hematokezya, ishal ve karın hassasiyeti gibi belirti ve bulguları olan hastalar iskemik kolit için ciddi risk taşırlar. Hasta yakın klinik takibe alınmalı, ateş, artan lökositoz ve laktik asidoz gelişimi gibi ek parametreleri değerlendirmelidir. Bununla birlikte erken dönemde yapılan kolonoskopi, cerrahi tedavi gerekliliğinin belirlenmesinde ve hastalığının şiddetinin değerlendirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır.¹⁵ Laparoskopi kararı sınırlı endikasyonlara dayanmaktadır (Tablo 2). Rezeksiyon sınırlı tutulmalıdır. Altta yatan bir submukozal infaktın olmasına rağmen seroza normal görünebileceğinden, iskeminin boyutunun değerlendirilmesi güçtür. İntraoperatif bir kolonoskopinin cerrahi sınırını doğru bir şekilde belirlenmesi için iyi bir seçenektir.²⁶

Rezeksiyon kritik boyutlarda olması halinde iskemi değerlendirilmesi amacıyla 12-24 saat sonra ikincil bakının planlanması gereklidir.³⁴

Tablo 2. İskemik Kolitte Cerrahi Girişim Endikasyonları

Periton bulguları (perforasyon, fulminan kolit, kangren)
Medikal tedaviye rağmen iki haftadan fazla devam eden semptomlar
Semptomatik darlıklar
Favier sınıflandırmasının Evre III ile uyumlu endoskopik bulgular
Kronik protein kaybettiren enteropati
Radyolojik bulgular: serbest peritoneal hava, portal ven havası ve hatta pnömatoz kolon ansı
Kalıcı ateş veya sepsis bağırsak

Prognoz

İskemik kolitin tüm spektrumuna ilişkin kesin prognoz net olarak değerlendirilememektedir. Bununla birlikte birçok yayında, çoğu olguda iskemik kolitin klinik olarak, genellikle hızlı bir şekilde düzelen, hafif ve geçici bir seyir ile obstürksiyon kliniği oluşturmeyen bir formda ortaya çıktığı bildirilmektedir.³⁵ Sun D ve ark. incelediği 22 çalışma toplam 2823 iskemik kolit hastanın %22 olumsuz sonuçlanmıştır.³⁶ Erkek cinsiyet, taşikardi, rektal kanama olmaması, peritonit, arteriyel hipotansiyon (< 90 mmHg) ve sağ kolon tutulumu, iskemik kolit vakalarda kötü prognoz için risk faktörleri olarak düşünülmektedir. Yeni bir prognostik skorlama modeli, hastaların prognozunu değerlendirmek için yararlı bir yöntem sağladı. Bu skorlamada kullanılan prediktif değerler arasında taşikardi (90 atım/dk), yatıştan sonraki 24 saat içinde şok ve ülserasyonun endoskopik kanıtı yer almaktadır.³⁷ Başka bir çalışma grubu ise Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II (APACHE II) skorlarının, ciddi iskemik kolit hastaların iskemik değişiklikleri ve mortaliteyi öngörmeye daha uygun olduğunu ileri sürmüşlerdir. Tekrarlayan kolit ile ilgili olarak Ange ve ark. Brandt kriterlerine göre kesin veya olası iskemik kolit tanımına uyan 135 hastada yapılan prospektif bir çalışmada 1, 2, 3 ve 5. yıllarda nüks oranlarını %2.9, %5.1, %8.1 ve %9.7 olarak buldu.³⁵

2.7. DENEYSEL İSKEMİK KOLİT MODELİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

2.7.1 Pentoksifilin

Pentoksifilin 1-(5-oxyohexyl)-3,7 dimethylxantin, 1-(5-oxyohexyl) teobromin ve oxypentifilin olarak da bilinen, kafein, teobromin ve teofiline benzer özellikleri olan güçlü hemoreolojik özellikte bir metilksantin türevidir.

Pentoksifilin, eritrosit ATP ve siklik nükleotit düzeylerini artırarak eritrositlere esnekliğini artırır. Eritrosit agregasyonunu azaltarak ve plazma fibrinojen konsantrasyonlarını azaltmak için fibrinolizi uyararak kanın viskozitesini azaltır.³⁸ Pentoksifilin bir fosfodiesteraz (PDE) inhibitörüdür. Membrana bağlı fosfodiesterazı bloke ederek siklik AMP konsantrasyonunu artırır. Ek olarak tromboksan sentezini inhibe eder ve prostasiklin sentezini artırır. Böylece trombosit agregasyonunun

azalmasına neden olur. Ayrıca pentoksifilin, dolaşım bozukluğu olan hastalarda trombositlerin damar duvarına tutunmasını azalttığını göstermiştir³⁹

Pentoksifilin, periferik vasküler hastalığı olan hastalarda periferik iskemi esnasında oluşan lökosit kaynaklı serbest radikalleri inhibe eder. Fraksiyone olmayan lökositlerin filtrelenebilirlik oranındaki bozulmayı azalttığı, iskemi ile ilişkili doku hasarını sınırladığı gösterilmiştir.⁴⁰ Bir takım hayvan çalışmaları, pentoksifilinin iskemi-reperfüzyon hasarını, ilaca bağlı nefrotoksisiteyi, enfeksiyonu ve enflamasyonu sınırlandırılmasında rolü olduğu gösterilmiştir. Pentoksifilin, ratlarda reperfüzyon sırasında bağırsak mukozasında iskemi ile ilişkili doku hasarını en aza indirdiği gösterilmiştir.⁴¹

Pentoksifilin, ratlarda mide mikrosirkülasyonunu iyileştirerek stres kaynaklı mide lezyonlarına karşı faydalı, gastroprotektif bir etki gösterir. Bu etki artan NOS (nitrik oksit sentaz) aktivitesine, nitrik oksidin lokal etkisine ve oksidatif metabolizmanın ve proinflamatuvar sitokinlerin zayıflamasına bağlıdır.⁴² İntestinal mukoza iskemi-reperfüzyon (IR) hasarına karşı hipersensitiftir. PTX tedavisi bağırsakta IR hasarının histolojik kanıtlarını ve lipid peroksidasyonu hasarının biyokimyasal parametreleri düzeltir. PTX'nin bağırsağı IR hasarına karşı koruyucu etki gösterdiği ve bunu iskemik faz sırasında ksantin oksidaz inhibasyonu ile sağladığı tespit edilmiştir.⁶

Bir murin makrofaj hücre hattı modelinde, pentoksifilin, bakteriyel enfeksiyona yanıt olarak TNF-alfa mRNA transkripsiyonunu inhibe ederek TNF - alfa protein seviyelerini azaltmıştır.⁴³

Para Membrives ve ark.'ının yaptığı deneysel çalışmada, pentoksifilinin, iskemik anastomoz iyileşmesine pozitif etkisinin olduğunu, anastomoz kaçacağını azaltması ve patlama basıncını arttırması ile gösterilmiştir. Anastomoz iyileşmesinde pentoksifilinin hangi mekanizma ile etki gösterdiği net olmamakla birlikte, kollagen sentezi ve neovaskülarizasyonu uyarıcı ve immünomodülatör etkisinin olduğu düşünülmektedir.⁴⁴

Tireli ve ark, yaptığı çalışmada pentoksifilin ince barsak anastomozunda iskemik reperfüzyon hasarını azalttığını, kollojen sentezini ve anastomoz üzerinde pozitif etkisi olduğunu göstermiştir.⁴⁵

Literatürde pentoksifilin, kollajen sentezi üzerine olumsuz etkisini gösteren çalışmalarda yer almaktadır. Çakmak ve ark, pentoksifilin, cilt ve tendon kapsülündeki fibroblastlar üzerinden laminin ve kollajen üretimini baskıladığını göstermişlerdir.⁴⁶

2.7.2 “Plantago Majör” Bitkisi

Çeşitli hastalıkları tedavi etmek için kullanılması binlerce yıl öncesine dayanmaktadır. Bitkinin bilinen en eski anlatımı, bir Yunan botanikçi olan "Pedanius Dioscorides" (MS 40-90) tarafından yazılan Arapça "Materia Medica" veya "Hashayesh" tedir.⁴⁷ P lantago Majör L. Dünyada en bol bulunan ve yaygın olarak kullanılan şifalı tıbbi bitkilerden biridir. Plantaginaceae familyasına ait çok yıllık otsu bir bitki türüdür.⁸

Plantago major kısa bir gövde, geniş yapraklar, kökler, çiçekler, meyveler ve tohumlardan oluşur. Genellikle yaklaşık 15–30 cm çapında oval şekilli, 4–9 cm genişliğinde ve 5–20 cm uzunluğunda ve yaygın olarak 17 cm genişliğinde ve 30 cm uzunluğunda geniş yaprakları vardır. Yapraklarda yaklaşık beş ila dokuz belirgin damar vardır. Çiçekler mor organlarındaki yeşilimsi kahverengi renkte ve küçük boyutludur. Bitki, hafif hoş olmayan acı bir tada sahip olan küçük oval biçimli tohumlara sahiptir Yapraklarda dikenli damarlar bulunan P. major, Türkiye’de "sinirli ot" olarak adlandırılmaktadır.⁴⁸

P. major'un üç alt türü vardır; P. majör subsp. majör, P. majör subsp. intermedia ve P. major subsp. winteri P. majör subsp. majör ve P. majör subsp. intermedia Türkiye’ de yaygın şekilde geleneksel bir ilaç olarak kullanılmaktadır.⁴⁹ Bu bitki flavonoidler, alkaloidler, terpenoidler, fenolik asit türevleri, iridoid glikozitler, yağ asitleri, polisakkarit ve vitaminler dahil olmak üzere spesifik terapötik etkilere katkıda bulunan bir dizi etkili kimyasal bileşen içerir.^{8,47,49}

2.7.2.1 Plantago Majör Bitkisinin Klinik Özellikleri

Yara iyileştirici etkisi

Yara iyileşmesinden sorumlu olan bileşik polifenoller ve polisakkaritlerdir. Zubair ve ark tarafından plantago major'un kurutulmuş yapraklarından elde edilen su bazlı ekstrakt ve etanol bazlı ekstraktın üç farklı konsantrasyonu ile yapılan ex-vivo domuz yara iyileştirme modelindeki yara iyileştirme aktivitesinin, net bir şekilde iki ekstrakt tarafından uyarıldığı gösterilmiştir. Ayrıca etanol bazlı ekstraktların yara iyileştirme aktivitesinin diğer örneklerle göre en yüksek aktiviteye sahip olduğu öne sürülmüştür. Su bazlı ekstrakt ile aynı Plantago majör konsantrasyonu da yara iyileşmesine katkı sağladığı ancak kontrol grubuna göre anlamlı olmadığı gösterildi. Fitokimyasal analizlerinde etanol bazlı ekstraktın diğer ekstraktlarına göre daha yüksek seviyelerde plantamajoside ve diğer polifenoller içerdiğini göstermiştir.^{50,51}

Plantago major'da bulunan antioksidan bileşikler yara iyileşmesine etkin bir rol oynar. Bundan sorumlu olası mekanizma, hücreleri yara iyileşmesine katkıda bulunan enflamatuvar araçların neden olduğu yıkıma karşı korumasıdır. Plantagin, baicalein ve hispidulin, antioksidanlar ve serbest radikal temizleyiciler olarak sorumlu olan flavonoidlerdir⁸

Antiülseratif etkisi

Plantago major'un antiülseratif mekanizması ve sorumlu kimyasal bileşenlerini net olarak belirlenememiştir. Ancak Cogo ve ark'ın yapmış oldukları bir çalışmada Plantago major'un H.pylori'yi in vitro olarak inhibe edebildiğini öne sürerek bu mekanizma ile antiülseratif etki gösterdiğini iddia etmişlerdir.⁵² Amerika' da yapılan başka bir çalışmada ise mide asidi salınımı inhibe ederek ve mukozal defans faktörlerinin güçlendirerek antiülseratif etki gösterdiğini ileri sürülmüştür.⁵³ Rahimi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise plantago majör bitkisinin yaprak ekstraktlarının antiülseratif etkisi gösterirken tohum ekstraktının bu etkiye hiçbir katkısı olmadığını göstermiştir.⁵⁴

Ayrıca Atta ve ark. Plantago majör yapraklarından elde edilen ekstraktlarının metanol ve su bazlı çözeltiler şeklinde iki ayrı gruptan mide ülserlerine olan etkisinin karşılaştırmalı incelemişlerdir. Yapılan analizde su bazlı ekstrakt etkinliği (%37) metanol bazlı ekstrakta (%29) göre üstünlüğünü göstermiştir.⁵⁵

Antidiyaretik Etki

Plantago major, ishal tedavisinde kullanılan geleneksel şifalı bitkilerden biridir. Bununla birlikte, Plantago major'un diyare tedavisi olarak etkinliğini ve etkinliğini doğrulamak için çok az sayıda bilimsel çalışma vardır.⁵⁵

Atta & Mouneir tarafından yapılan bir araştırma, Plantago major yapraklarının metanol ekstraktlarının çeşitli karışımların neden olduğu ishal üzerindeki etkisini araştırdı. Bunun yanı sıra sıçanlarda gastrointestinal hareket ve tavşanlardan izole edilen duodenum motilitesinde. Plantago majör metanol ekstraktlarının sıçanlarda hint yağı kaynaklı ishale karşı önemli bir ishal önleyici etkisi olduğu görüldü.

Oral olarak uygulanan 400 mg/kg'lık bir dozda verilen Plantago majör metanol ekstraktları, 200 mg/kg'lık oral dozajdan daha etkin olduğu görüldü. Plantago majör etanol, 1.6 mg/mL'lik bir konsantrasyonda ekstraktlar ve geçici bir stimülasyon ve ardından duodenal motilitede bir inhibisyon özelliği gösterdi. Daha yüksek bir doz ise hızlı gevşeme sağlandı. İlk uyarıcı etki, tahriş edici maddelerin varlığına bağlanabilir ve bu bitkinin folklorik kullanımındaki çelişkiyi açıklayabilir. Plantago majör'un ishal önleyici etkisi tanen, flavonoid ve alkaloid içeriği ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Tripathi ve Mukherjee ve ark., tanenlerin bağırsak salgısını azaltan protein tanenatı oluşturarak ishal önleyici etki gösterdiklerini öne sürdüler.^{56,57}

Bazı alkaloidlerin intraperitoneal enjeksiyonunun intraluminal sıvı birikimini azalttığı bildirilmiştir. İshal önleyici etkiye sahip olan aktif maddenin metanolden çıkarıldığı görülmüştür. Ek olarak, bitki özlerinin flavonoid içeriği de antidiareik etkiye katkıda bulunmuştur.⁵⁸

Antiinflamatuvar Etki

Hussan ve ark tarafından karaciğer hasar modeliyle plantago majör antiinflamatuvar etkinliği araştırılmışlardır. Yapılan çalışmada plantago majör ekstraktlarının lökotrienler üzerinde inhibe edici etkisi olduğu gösterilmiştir.⁵⁹ Aktive edilmiş makrofajlar tarafından salınan IL-1 ve TNF- α , lökositlerin dokulara göç etmeden önce endotelial yüzeylere yapışmasını uyarır. IL-1 genellikle sinerjistik etki gösterir.⁶⁰

Türel ve ark. Plantago major tohumlarının metanol ekstraktının İrlanda yosunu ile indüklenen sıçan extiremite ödemi üzerindeki anti-enflamatuvar aktivitesini bildirmiştir. Bu çalışmada plantago majör, anti-enflamatuvar etki göstermiştir, ancak çalışmadaki referans ilaçtan (indometasin) daha az etkili olmuştur.⁶¹ COX-2 katalizli prostaglandin biyosentezinin inhibisyonunun anti-inflamatuvar etkiden sorumlu olması muhtemeldir.⁶²

Antioksidan ve serbest radikal temizleyici etkisi

Serbest radikaller, insanlarda ateroskleroz, artrit ve birçok dokuda iskemi ve reperfüzyon hasarı, merkezi sinir sistemi hasarı, gastrit, kanser ve AIDS dahil olmak üzere yüzden fazla hastalığa katkıda bulunur. Serbest radikal temizleyiciler, biyolojik bir sistemde serbest radikallerle reaksiyona giren, böylece serbest radikal kaynaklı hasarı azaltan ve serbest radikallerin dolaylı etkilerine karşı koruyan herhangi bir bileşiktir.⁸ Kobeasy ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada P. major yaprak ve tohumlarının etanol bazlı, sıcak ve soğuk su ekstraktları, kararlı 1,1-difenil-2-pikril hidrazil radikali (DPPH) kullanılarak in vitro olarak serbest radikal yakalama aktivitesinin çok düşük konsantrasyonda bile yüksek olduğu gösterildi.⁶³

Amic ve ark. metanol içinde ekstre edilen tüm Plantago major bitkisinin antioksidan aktivitesini test etti. Sonuçlar, 0.8 mg/g konsantrasyondaki ekstraktın $\%89.3 \pm 1.5$ süpürme aktivitesine sahip olduğunu gösterdi. DPPH'ye karşı süpürme özelliğine sahip bileşikler, Plantago major'un fenolik bileşiklerinde bulunan hidroksil gruplarından kaynaklanmakta olduğunu düşünülmektedir. Süpürme aktivitesinden sorumlu diğer kimyasal bileşen, Plantago major'da bulunan flavonoidlerdir. Oksijen

radikallerini çekip su gibi nötralize edilmiş maddelere indirgeyebilen 3', 4'-dihidroksi dolu bir β halkasına ve/veya 3-OH grubuna sahiptirler⁶⁴

Anti kanser etkisi

Özaslan ve ark. *Plantago major*'un antikanser aktivitesini farelerde Ehrlich asit karsinomasına karşı etkinliğini incelemişlerdir. ⁶⁵*Plantago* majör yaprakları sıcak su ile ekstre edildi. Daha sonra ekstrakt üç farklı konsantrasyonda (25 $\mu\text{g/mL}$, 50 $\mu\text{g/mL}$ ve 75 $\mu\text{g/mL}$) on gün süreyle oral yoldan verildi. Ekstraktın antikanser ajan olarak etkisi patolojik olarak değerlendirilmiştir. Hayvanların testis ve kolon dokularının histopatolojik incelemelerinde; *Plantago* majör sulu yapraklarının Ehrlich asit karsinomasına karşı inhibitör etki olduğu gösterildi. Ekstre konsantrasyonunun artmasına karşın inhibisyon etkisinin azalması dikkat çekicidir. Diğer deneysel dozlarla karşılaştırıldığında en etkili konsantrasyonun 25 $\mu\text{g/mL}$ doz olduğu bulunmuştur. Ayrıca *Plantago major*'un bazı bileşenleri, alt gastrointestinal dokular üzerinde toksisite veya olumsuz yan etkiler göstermiştir, bu nedenle kabul edilebilir konsantrasyon 25 ila 50 $\mu\text{g/mL}$ arasındadır.⁶⁵

Gálvez ve ark. sülförhodamin B kullanarak insan melanomu, insan göğüs adenokarsinomu ve insan renal adenokarsinom hücre dizisine karşı sitotoksik aktiviteyi değerlendirmek için metanol ile *Plantago* majör ekstrakt çalıştılar. Yapılan in vitro deneyde *Plantago* majör metanol ekstraktının melanom ve göğüs adenokarsinomu tümör hücre hatları üzerinde sitotoksik bir etki gösterdiğini buldu. Ekstraktın sitotoksik aktivitesi uygulanan konsantrasyona bağlıdır. Ayrıca ekstrakt, renal adenokarsinom hücrelerine karşı hiçbir sitotoksik aktivite göstermedi. *Plantago* majör'daki flavonoidler, flavon ve luteolin, ekstrede bulunan sitotoksik aktiviteden sorumlu biyoaktif bileşikler olarak düşünülmektedir.

Luteolin-7-O- β -glukozidin sitotoksik aktivitesinden sorumlu olan mekanizma tam olarak anlaşılamamış olsa da, ilgili mekanizmanın topoizomeraaz aracılı DNA hasarı olduğu ileri sürülmektedir.⁹

Dermatolojik etkisi

Plantago major, akut ürtikerin tedavisinde etkili bir bitkidir . Ursolik asit, oleanolik asit ve linolenik asit, COX-2 katalizli prostaglandin üretimi üzerinde inhibitör etkiler gösteren üç Plantago ana bileşenidir. Luteolin (flavonoidlerden biri) lökosit migrasyonunu baskılama ve mast hücre degranülasyonunu inhibe etme kabiliyetine sahiptir ve bu hep birlikte anti ürtiker tedavi stratejileri olarak kabul edilebilir.⁶⁶

Bağışıklık Arttırıcı Etkisi

Yapılan deneysel bir çalışmada ana yaprakların endotoksin içermeyen metanol ekstraktları, IFN-a veya LPS yokluğunda, sıçan peritoneal makrofajları tarafından nitrik oksit (NO) ve TNF-a üretimini arttığı ve doza bağımlı bir tarzda lenfosit proliferasyonunu uyardığı gösterilmiştir. Gomez tarafından P. major ekstraktı ile bağışıklık parametrelerinin düzenlenmesi, çok sayıda hastalığın tedavisinde yardımcı olabileceği ileri sürülmüştür.⁷⁶⁶

Hepatoprotektif Etkisi

Deneysel karbon tetraklorid (CCl4) rat modelinde P. majör tohum ekstraktının hepatoprotektif aktivitesi değerlendirildi. Çalışmada ekstrakt 3 ayrı dozda7 gün uygulandı. Kan ve karaciğer örnekleri alınarak karaciğer hasarının plazma belirteç enzimlerindeki değişiklikler ve histopatolojik değişiklikler analiz edildi. Etkin doz 25 mg/kg olarak belirlendi. Bu grupta alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) seviyelerinde önemli azalma izlenmiştir. Karaci erlerin mikroskopik incelemesinde aynı grupta önemli iyileşme ve nekrotik değişikliklerin en aza indirildiği gösterilmiştir.⁶⁷ Paralel  alışmada P. major ekstraktının potansiyel hepatoprotektif etkisini göstermektedir. Daha ileri çalışmalar gerekmektedir.^{55,68}

Anti-enfektif, Antibiyotik, Antifungal, Antiviral, Antimalarial ve Anti-giardiasik Etki

Bazı *Plantago* major ekstrakt türleri mantar, bakteriyel ve viral enfeksiyonların tedavisinde etkili olmuştur. Bitkinin anti-sıtma ve anti-Giardia etkileri de kanıtlanmıştır.^{68,69}

2.7.2.2. Toksisite Değerlendirmesi

Son yıllarda alternatif tıp tercihi olarak bitkisel ilaç kullanımı yaygınlaşmıştır.⁷⁰ Henüz uygun bir tedavisi olmayan ciddi komplikasyonları olan yeni hastalıkların gelişmesi ve bitkisel ilaçların daha az yan etkisi olduğuna veya hiç yan etkisi olmadığına inanılması bitkisel ilaçları daha cazip hale getirmektedir. Bitkisel ilaçların avantajları dışında, güvenlikleri bilimsel olarak doğrulanmamıştır ve kullanımlarında hala bazı riskler bulunmaktadır. Toksik bileşenlerin (pirolizidin alkaloidleri, saponinler, siyanogenetik glikozitler, vb.) varlığı bu açıdan en önemli risktir. 20 bitkiden izole edilen kimyasal ve doğal ürünlerin toksisite değerlendirmesi in vitro test olarak *Artemia salina* L. (*Artemiidae*) ve in vivo test olarak İsviçre albino fareleri kullanılarak yapılmıştır. *P. major* için LC50 ve LD50 sırasıyla 4.74 (µg/mL) ve 182.54 (mg/kg) olarak belirlendi.⁷¹ *P. major* zehirli bitkiler arasında yer almamaktadır. Toksik bileşenler incelendiğinde, *P. major* ekstraktında düşük oksalik asit ve erusik olduğu saptanmıştır. *P. major*'un rahim uyarıcı aktivitesini bildirmiştir; bu nedenle hamilelik sırasında sadece tıbbi gözetim altında kullanılmalıdır. Sonuç olarak, *P. major*, düşük toksik faktör içeriği ile güvenli bir bitkidir, ancak bitki ile tedaviden sonra mide bulantısı, kusma, ishal, anoreksiya, şişkinlik, aşırı duyarlılık ve dermatit gibi bazı olumsuz reaksiyonlar ortaya çıkabilir. Yüksek doz kullanımda görülen daha ciddi vakalarda hayatı tehdit eden anafilaksi gelişebilir.⁷²

2.8. İSKEMİK KOLONUN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN BİYOKİMYASAL PARAMETRELER

Total oksidatif status (TOS):

Metabolizma aktifken devamlı bir oksidatif stres oluşumu mevcuttur. Oksijenin rutin metabolik süreçlerde girdiği reaksiyonlar sonucu, radyasyona

maruziyet, ilaçlar, ksenobiyotikler ve zararlı kimyasal maddelerin etkisi sonucu organizmada sürekli bir biçimde serbest radikaller oluşur. Ortaya çıkan bütün serbest radikaller birleşerek oksidatif stresi oluştururlar. Oksidatif stres sitotoksik ve genotoksik etkilere sahiptir. Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir teknik ile deneğin total oksidan kapasitesi (Total Oxidant Status: TOS) ölçülebilmektedir. Oksidatif kapasitesi ölçülen numunede mevcut bulunan oksidanlar, ferröz iyon şelatör kompleksini ferrik iyon oksitleri şeklindedir.⁷³

Total antioksidatif status (TAS):

Canlıda oluşan oksidatif stresin antioksidan sistem tarafından dengelenmesi, oksidatif stres bileşenlerinin etkisiz hale getirilmesi canlının yaşamını devam ettirmesi için önemlidir. Antioksidan sisteme ait birçok enzim ve enzim dışı yapılar oluşan çok sayıdaki serbest radikalleri etkisiz hale getirerek organizmada dengenin korunmasını ve yaşamın devamını mümkün kılarlar. Oksidatif stres artışı ve antioksidan sistemin bu durumu kompanse edememesi ile oksidatif hasar oluşur.

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik sistem ile güçlü ve zararlı serbest radikallere karşı deneğin total antioksidan kapasitesi (Total Antioxidant Status: TAS) ölçülebilir.⁷⁴TAS ölçümü; standart olarak Trolox Equivalent olarak adlandırılan E vitamini analogu stabil bir antioksidan standart solusyonu tarafından kalibre edilir. Sonuçlar mmol Trolox Equivalent / Litre olarak verilir.⁷⁵

Oksidatif stres indeksi (OSI):

Total Oksidan Seviye (TOS), Total Antioksidan Seviye (TAS)'ye bölünerek Oksidatif Stres İndeksi (OSI) hesaplanmaktadır. Oksidatif molekül artışına yanıt olarak antioksidan moleküllerin artışının gerçekleşmesi, oksidatif hasar yönünden sadece TOS ölçümü değerlendirmesini yanıltıcı olabilmektedir. TOS/ TAS oranındaki değişimin karşılaştırılmasıyla oksidatif hasar için yanıltıcı olabilecek antioksidan reaktif yanıt devreden çıkarılarak, oksidatif hasar daha doğru değerlendirilebilmektedir. TAS, TOS ve OSI değerlerinin ölçümü oksidan ve bir çok birleşini olan antioksidan kapasite durumu hakkında genel değerlendirme imkanı vermektedir.⁷⁵

Tiyoller ve disülfıt:

Tiyoller, oksidanlar aracılığıyla oksidasyon reaksiyonuna girerek disülfıt bağlarına dönüşürler. Oksidatif stres altında, sistein kalıntılarının oksidasyonu, protein tiyol grupları ve düşük molekül ağırlıklı tiyoller arasında disülfıt bağlarını geri dönüşümlü şekilde oluşturur.⁷⁶ Oluşan disülfıt bağları yeniden tiyol gruplarına indirgenebilir, böylece dinamik tiyol-disülfıt homeostazı sağlanmış olur. Geliştirilen yöntemler hızlı, güvenilir, duyarlı, ucuz ve tekrarlanabilirliğe sahiptir. Hem manuel hem de tam otomatik olarak çalışılabilen ve geniş kullanım alanına sahip bu yeni teknikler nativ tiyol, total tiyol $[(-SH)+(-SS-)]$ ve disülfıt düzeylerinin saptanmasında ve tiyol-disülfıt homeostazının değerlendirilmesine yardımcı olurlar. Dinamik tiyol-disülfıt homeostazı antioksidan korunma, detoksifikasyon, sinyal iletimi, apoptozis, hücrel sinyal mekanizmaları, enzimatik aktivite ve transkripsiyon faktörlerinin düzenlenmesinde etkin olarak görev alırlar.⁷⁶ Tiyol terimi -SH grubu içeren bileşikler gösterir. Serum tiyolleri, fizyolojik olaylar üzerinde prooksidan veya antioksidan etkilere sahiptir. Genel olarak antioksidan olarak değerlendirirler. Tiyollerin anti-veya prooksidan etki gösterip göstermeyeceği oksidan stres, fizyolojik koşullar ve sülfür içeren aminoasitlerin ortamdaki konsantrasyon düzeyi tarafından şekillenir. Plazma tiyolleri arasında en fazla sistein bulunur, homosistein ve glutatyon onu izler. Tiyoller oksidatif stres koşulları altında reaksiyona girerek disülfıt bağlarına dönüşürler. Oluşan disülfıt bağları tekrar tiyol gruplarına indirgenebilir, böylece dinamik tiyol-disülfıt homeostazı korunmuş olur. Azalmış nativ tiyol, artmış disülfıt seviyeleri ve artmış disülfıt/total tiyol oranları artmış oksidatif stresle ilişkilidir.⁷⁷

Matriks metalloproteineazlar (MMP):

Matriksinler olarak isimlendirilen matriks metalloproteinazlar (MMP); ekstrasellüler matriks ile bazal membran komponentlerini parçalama özelliğine sahip olan ve aktif bölgesinde çinko içeren, kalsiyum bağımlı homolog bir enzim grubudur⁷⁸. Büyük çoğunluğu bağ dokusu hücreleri ve inflamatuvar fagositler tarafından salınmaktadır. MMP'lar doku yeniden yapılanması, morfogenezis, yara iyileşmesi gibi fizyolojik durumlarda önemli rol alırlar. Eş zamanlı tümör hücresi invazyonu, anjiyogenezis ve metastaz gibi patolojik durumlarda etkindir. MMP'ler sağlıklı dokularda düşük düzeyde sentezlenirler. MMP'ler yapılarına veya molekül

ağırlıklarına göre sınıflandırılırsalar da en yaygın kullanılan sınıflama substrat özgüllüğüne göre yapılan sınıflamadır. Bu üyeler substrat özgüllüklerine göre kollajenazlar, jelatinazlar, stromelisinler, matrilizinler, membran tipi MMP'ler ve diğerleri olmak üzere gruplarda toplanmışlardır. MMP aktivitesi ile onların özgün endojen doku inhibitörleri arasında bir denge söz konusudur. Bu durumun MMP aktivitesi yönüne kayması matriksin yıkımına ve sonuçta patofizyolojik olaylara zemin hazırlar.⁷⁹ MMP'ler belirli düzeyde çeşitli enflamatuar fonksiyonları yönetir. MMP'ler, ESM'nin yıkımı ve yeniden yapılmasıyla ilgili birçok fizyolojik ve patolojik tepkimeden sorumlu enzimlerinin başında yer alır. MMP'lerin embriyonik gelişim, enflamasyon, immün cevap gelişimi, yara iyileşmesi, bağ dokusunun şekillenmesi, kemik remodelasyonu, anjiyogenez ve apoptozis gibi birçok fizyolojik olayda görev almaktadır⁸⁰. MMP'ler sağlıklı dokularda düşük düzeyde sentezlenirler. Çeşitli hormonlar, büyüme faktörleri ve proenflamatuar sitokinler MMP'lerin aktivasyonunu artırır.⁸⁰

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK

Bu deneysel çalışma İstanbul Medipol Üniversitesi Deneysel ve Hayvan Araştırma Merkezi'nde, 17.11.2022 tarihli toplantıda 72 karar no ile HADYEK etik kurulu onayı aldı.

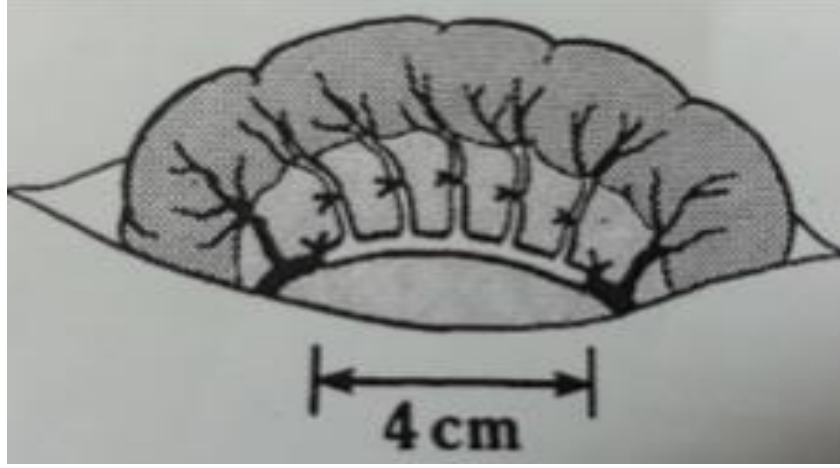
3.2. HAYVAN DENEYİ

Çalışmada ağırlıkları 200–250 gram arasında değişen, 11-12 haftalık 30 adet erkek 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 24 °C oda sıcaklığında deney süresince dinlendirilmiş musluk suyu ve standart pelet yem verildi. Çalışma süresince laboratuvar hayvanlarının bakım ve kullanımına ait kurallar dikkatle uygulanmıştır.

3.3. CERRAHİ YÖNTEM

Anestezi indüksiyonu intramüsküler 100 mg/kg ketamin ve 10 mg/kg ksilazin enjeksiyonu ile sağlandı. Uygun traş yapılarak %10 povidon iyodin ile operasyon alanı boyanmış ve sterilize edilmiştir. (şekil 4.) Deneysel İK oluşturmak için Griffen ve Hagihara'nın tarif ettiği şekilde oluşturuldu.⁸¹ (şekil 3.) Anestezi sonrası median laparotomi yapıldı. Sol kolon segmenti karın boşluğundan çıkarıldı. 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 (Şekil 5.). Ardından sol kolon batına anatomik pozisyonda yerleştirildi. Batın 3/0 ipek (Silk, Doğan İstanbul) ile kontinu kapatıldı.

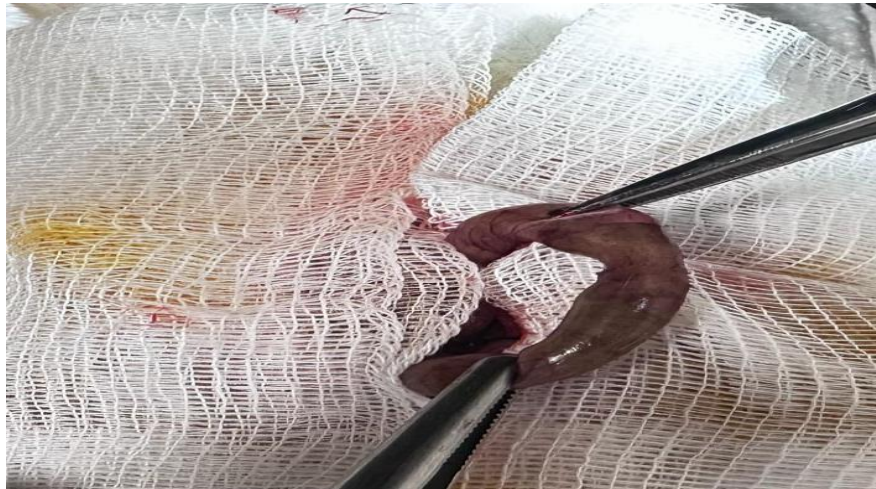
Anestezi sonrası kendine gelen sıçanlar kafeslerine alınıp su ve yem almalarına izin verildi. Bütün ratlar 72 saat sonrası kurban edildi. Kolon dokular incelenmek üzere rezeke edildi. Kolon perforasyon veya rat kaybı izlenmedi.



Şekil 3. Griffen ve Hagihara'nın tarif ettiği İK modeli



Şekil 4. Ratlarda Anestezi Sonrası Cerrahi Temiz Alan



Şekil 5. İskemik Kolon Segmenti

3.4. VERİLEN TEDAVİ VE YAPILAN UYGULAMALAR

Ratlara anestezi için preoperatif olarak Ketamin hidroklorid (Ketalar, Parke Davis ve Eczacıbaşı, İstanbul) 100 mg/kg ve Ksilazin hidroklorid (Rompun; Bayer AG, Leverkusen, Germany) 10 mg/kg dozunda intramüsküler olarak uygulandı. Ratlar deney süresinde spontan solunuma bırakıldı.

Pentoksifilin (Hemopene, İbrahim Etem, Topkapı-İstanbul) ampulu (100 mg,5 cc) 50 mg/kg/gün dozunda intraperitoneal olarak verildi. İlk ilaç cerrahi işleminden sonra 2 saat içerisinde intraperitoneal olarak verildi.

3.4.1. Plantago Majör Ekstraksiyonu ve Tedavinin Uygulanması

Plantago Majör bitkisi, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi kampüsünden (Enlem: 40.904263, Boylam: 31. 176968) farmakoloji uzmanı tarafından doğrulanarak toz haline getirilerek, etanol (%70) ile 40 °C’de 24 saat boyunca ekstrakte edildi. Nihai çözelti, bir döner buharlaştırıcı kullanılarak 40 °C’de evapore edildi ve kullanılabilecek kadar 4°C’de muhafaza edildi.

Hazırlanan ekstrakt, 3 ml’sinde 1 gr ve Plantago Majör yaprak özütü bulunacak şekilde ayarlandı. Yapılan çalışmalar incelendiğinde Plantago Majör bitkisinin toksik değer aralığı geniş olduğu saptanmıştır.

2015 yılında ratlar kullanılarak plantago majörün ekstaktın karaciğer toksitesi üzerisne etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada Plantago Majörün 1000 mg/kg verilmesinin etkili olduğu, 2000 mg/kg dozunda verilmesinin bile toksisiteye yol açmadığı ve 600 mg/kg oranının ise minimal etki dozu olduğu belirtilmiştir. ⁵⁹

Çalışmamızda Plantago Majör etkin doz 1000mg/ kg ve yüksek doz 2000 mg/kg olarak belirlendi. İlk dozlar cerrahi işleminden 2 saat sonra oral gavaj ile uygulandı

3.5. GRUPLAR

Sıçanlar randomize olarak eşit sayıda 5 gruba ayrıldı(Sham, kontrol, yüksek doz plantago majör, düşük doz plantago majör ve pentoksifilin grubu).

Grup-1 (Yüksek doz Plantago Majör (2000mg/kg)): Laparotomi ve iskemik kolit modelinden sonra 2000/kg/gün oral Plantago Majör verildi.3 gün boyunca aynı saatlerde oral gavaj ile verildi. (n=6)

Grup-2 (düşük doz Plantago Majör (1000mg/kg): Laparotomi ve iskemik kolit modelinden sonra 1000/kg/gün oral Plantago Majör verildi.3 gün boyunca aynı saatlerde oral gavaj ile verildi. (n=6)

Grup-3 (Pentoksifilin grubu): Laparotomi ve İK modelinden sonra intraperitoneal 50 mg/kg/gün verildi. Pentoksifilin 3 gün boyunca aynı saatlerde intraperitoneal uygulandı. (n=6)

Grup-4 (Plasebo grubu) : Laparotomi ve iskemik kolit modelinden sonra oral 10mg/kg %0,9 NaCl verildi.3 gün boyunca aynı saatlerde oral 10mg/kg %0,9 NaCl verildi (n=6).

Grup-5 (Sham grubu): Laparotomi yapıp kapatıldı (n=6)

3.6. İSKEMİK KOLONUN PATOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ

3.6.1. İskemik Kolonun Makroskopik İncelenmesi

Sakrifikasyon öncesi ratlara anesteziyi takiben median laparotomi yapılarak açıldı. Karın içi boşluk incelenerek; reaksiyonel sıvı barsak dilatasyonu, serozal değişiklik ve perforasyon olup olmadığı değerlendirildi. Kolonun devaskülarize segmenti eksize edilip longitudinal olarak antimezenterik yüzünden açıldı.

Dokuların incelemesi, örneklerin alt gruplarını bilmeyen patolog tarafından yapıldı. Gomella ve arkadaşlarının tarif ettiği şekilde; eksize edilip açılmış kolon mukozası üzerindeki iskemik değişiklikleri milimetrik ölçüm yapılarak değerlendirildi.⁸² Wallace tarafınca tanımlanan makroskopik hasar skorum sistemi (Macroscopically visible damage, MVD) ile hasar şiddeti değerlendirildi.^{83,84}(Tablo 3)

Tablo 3. Makroskopik Hasar Skorlaması (Mocroscopically Visible Damage Değerlendirilmesi MVD)

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 artırıldı.

3.6.2. İskemik Kolonun Histopatolojik İnceleme

Histopatolojik inceleme İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Ana Bilim Dalı' nda yapıldı. % 10 Formaldehid solusyonu ile fikse edilen sol kolona ait doku örnekleri 5-µm' lik kesitler şeklinde hazırlandı. Dokuların incelemesi, örneklerin hangi gruba ait olduğunu bilmeyen patolog tarafından yapıldı. Chiu tarafınca tanımlanan iskemik hasar sınıflaması kullanılarak histopatolojik değerlendirme ve iskemik hasar şiddeti belirlendi.⁸⁵(tablo 4)

Tablo 4. İskemik Hasarda Chiu Sınıflandırması

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.

3.7. KOLON İSKEMİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN BİYOKİMYASAL PARAMETRELER

Biyokimyasal incelemeler için alınan doku örnekleri ve intrakardiyak olarak alınıp, jelli biyokimya tüpünde santrifüj edilen kan örnekleri serumlarına ayrıldıktan sonra çalışma yapılincaya kadar steril ependorf laboratuvar koşullarında -80°C’de saklandı.

Alınan doku ve serum örneklerinden Total Antioksidan Seviye, (TAS), Total Oksidan Seviye (TOS), Total Tiylol (TT), Natif Tiylol (NT), Matriks Metalloproteinaz 1 (MMP1) Matriks Metalloproteinaz 7 (MMP7) ve Stromelysin 2 düzeyleri ölçüldü.

Deney sonunda; sıçanlardan alınan doku örnekleri tartılıp, 1/5 oranında soğuk %1,15 M KCl solüsyonu ile 14000 devirde 30 dakika seramik bilyeler ile homojenize edildi. Daha sonra +4°C’de 10000 x g’de 30 dakika santrifüj edilerek süpernatantları ayrıldı ve süpernatantlarda protein tayini Lowry yöntemine göre yapıldı.

3.7.1. Oksidatif Stres Analizleri

Ayrılan serum örnekleri ve homojenize edilen doku örneklerinden TAS, TOS, TT ve NT düzeyleri ticari kitlerlerle farklı fotometrik yöntemlerle ölçülmüştür. Oksidatif stres indeksi ve disülfid düzeyleri matematiksel formüllerle hesaplanmıştır.^{86,87}

3.7.2. Matriks Metalloproteinaz Analizleri

Ayrılan serum örnekleri ve homojenize edilen doku örneklerinden MMP1, MM7 ve STR-2 düzeyleri ticari olarak temin edilen ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) kitleriyle çalışılıp ELISA mikropalak okuyucuda (Thermo Scientific™ Varioskan™ Flash Multimode Reader) ölçüldü.⁸⁸

3.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi IBM SPSS 25 paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Gruplar arasında nicel değişkenler bakımından karşılaştırmalar tek yönlü ANOVA kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tek yönlü ANOVA sonucunda

anlamalı farklılık bulunması durumunda post-hoc yöntemlerden Tukey testi kullanılarak kategoriler arasında karşılaştırmalar yapılmıştır. İki kategorik değişken arasındaki karşılaştırmalarda Fisher düzeltmeli ki-kare testi kullanılmıştır. İki nicel değişken arasındaki ilişki varlığı Pearson korelasyonu ile incelenmiştir. Araştırmada tip I hata oranı 0,05 olarak alınmıştır.



4. BULGULAR

Çalışma boyunca rat kaybı yoktur.

4.1. MAKROSKOPİK HASAR

Çalışmada makroskopik hasar, reaksiyonel sıvı, barsak dilatasyonu, serozal değişiklik varlığı, perforasyon ve yapışıklık olup olmadığı belirlendi. Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldı. Makroskopik olarak barsak dilatasyonu, serozal değişiklik varlığı ve yapışıklık değerlendirildiğinde grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü. ($p>0,05$) Makroskopik olarak sadece reaksiyonel sıvının varlığı grupların arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. ($p<0,05$) Perforasyon hiçbir grupta izlenmediği için istatistik olarak değerlendirilmedi. (tablo5)

Tablo 5. Ratlarda Makroskopik Hasar Karşılaştırması

		REAKSİYONEL SIVI		YAPIŞIKLIK		DİLATASYON		PERFORASYON		Serözal değişiklik	
		VAR	YOK	VAR	YOK	VAR	YOK	VAR	YOK	VAR	YOK
G5	N	6	0	4	2	6	0	0	6	6	0
	%	100	0	66,7	33,3	100	0	0	100	100	0
G4	N	6	0	4	2	4	2	0	6	4	2
	%	100	0	66,7	33,3	66,7	33,3	0	100	66,7	33,3
G3	N	3	3	2	4	3	3	0	6	3	3
	%	50	50	33,3	66,7	50	50	0	100	50	50
G2	N	3	3	3	3	3	3	0	6	3	3
	%	50	50	50	50	50	50	0	100	50	50
G1	N	1	5	1	5	3	3	0	6	2	4
	%	16,7	83,3	16,7	83,3	50	50	0	100	33,3	66,7
Ki kare		12,997		4,421		6,535				6,535	
P		0,005*		0,484		0,201				0,201	
p<0,05											

Makroskopik hasar Gomella ve arkadaşlarının önerisine göre ölçüldü.⁸² Çalışmada iskemik alanlar sırasıyla; kontrol grubunda 5 cm², plantago majör yüksek doz ve düşük doz grubunda 1,16 ve 3,9 cm², Pentoksifilin grubunda 2 cm² bulundu. Gruplar arasında yapılan gomella iskemik alan karşılaştırmaları istatistiksel anlamlı fark görülmedi. ($p>0,009$)

Çalışmamızda kolon mukozasındaki hiperemi, ülserasyon, inflamasyon Wallace makroskopik hasar skorlaması kullanılarak değerlendirildi. Gruplar kendi

aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (p:0,016) (tablo 6) Düşük doz plantago majör grubunda ratların yarısı şiddetli makroskopik hasar izlendi. Yüksek doz plantago majör grubunda ise %66,6 sında hasar veya hafif hasar olduğu görüldü. Ayrıca sham grubu hariç hiçbir grupta şiddetli makroskopik hasar saptanmadı.

Tablo 6. Wallace Skorlaması ve Karşılaştırması

GRUPLAR	RAT SAYISI	Wallace sınıflaması						
		0	1	2	3	4	5	<=6
YÜKSEK DOZ PM (Grup1)	n:6	2	2	0	1	0	0	1
DÜŞÜK DOZ PM (Grup2)	n:6	0	1	0	2	0	0	3
PENTOKSİFİLİN (Grup3)	n:6	0	3	0	0	1	2	0
PLASEBO (Grup4)	n:6	0	0	1	0	1	0	3
SHAM (Grup5)	n:6	0	0	2	1	1	1	0

p:0,016



Şekil 6. İskemik Kolon Segmentinin Makroskopik Görünüm

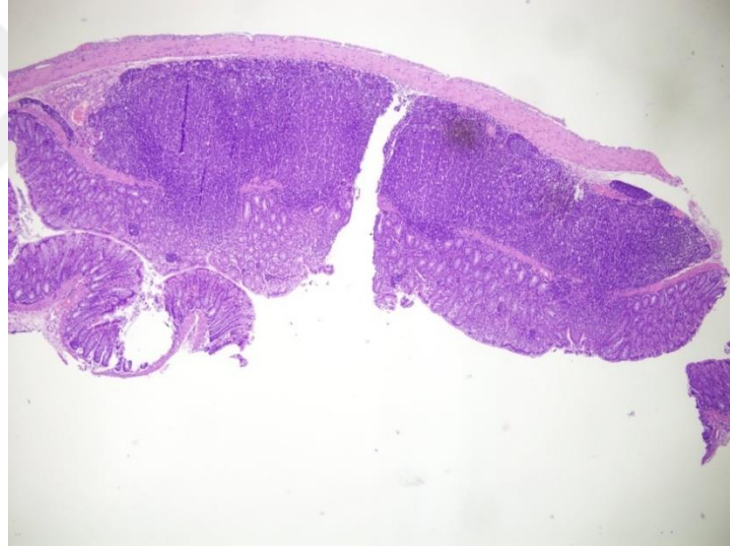
4.2. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Kolonun histopatolojik incelemesinde; akut ve kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu, fibrin depozisyonu, submukozal ödem, epitelium nekrozu, mukozal ülserin varlığına göre Chiu sınıflaması kullanılarak değerlendirildi. Gruplar kendi

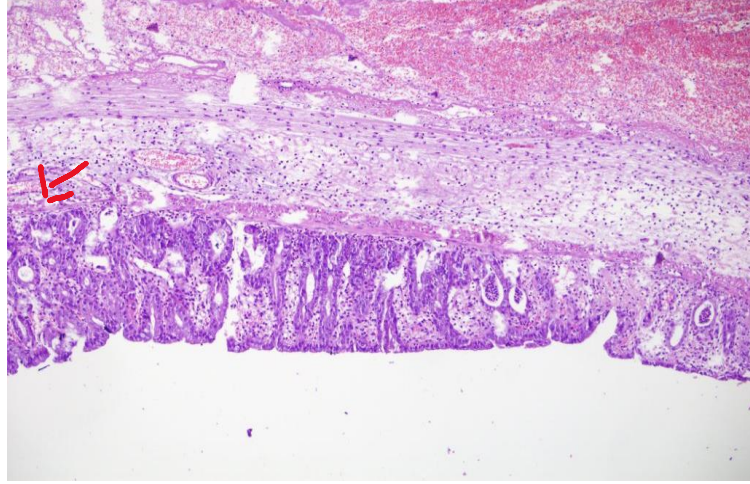
aralarında değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Bununla birlikte chi skorlaması ve wallance sınıflandırma arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. (p:0,06) (tablo 7)

Tablo 7. Chi Skorlaması ve Grupların Karşılaştırılması

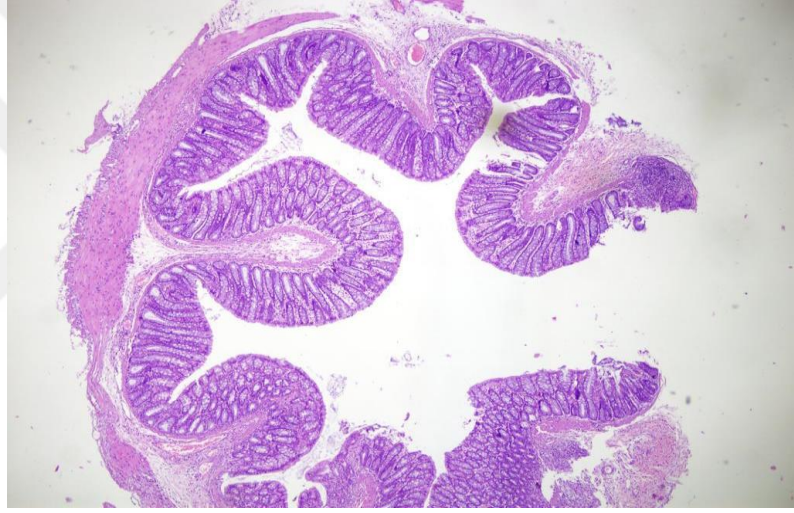
GRUPLAR	RAT SAYISI	CHIÜ skorlaması					
		1	2	3	4	5	6
YÜKSEK DOZ PM	n:6	2	3	1	0	0	0
DÜŞÜK DOZ PM	n:6	1	1	0	0	2	2
PENTOKSİFİLİN	n:6	1	0	3	1	0	1
PLASEBO	n:6	0	0	2	0	0	4
SHAM	n:6	0	0	2	0	1	3
p:0,06							



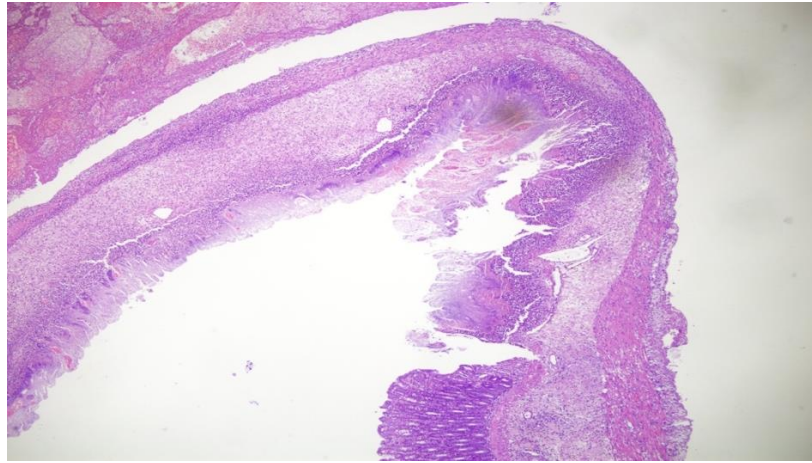
Şekil 7. Sham Grubu Subepital Ayrışması



Şekil 8. Pentoksifilin Grubu Gruenhagen' S Space Ve Kapiller Konjesyon



Şekil 9. Grup 1 Mikroskopi Görüntüsü Chi Sınıflandırması 1



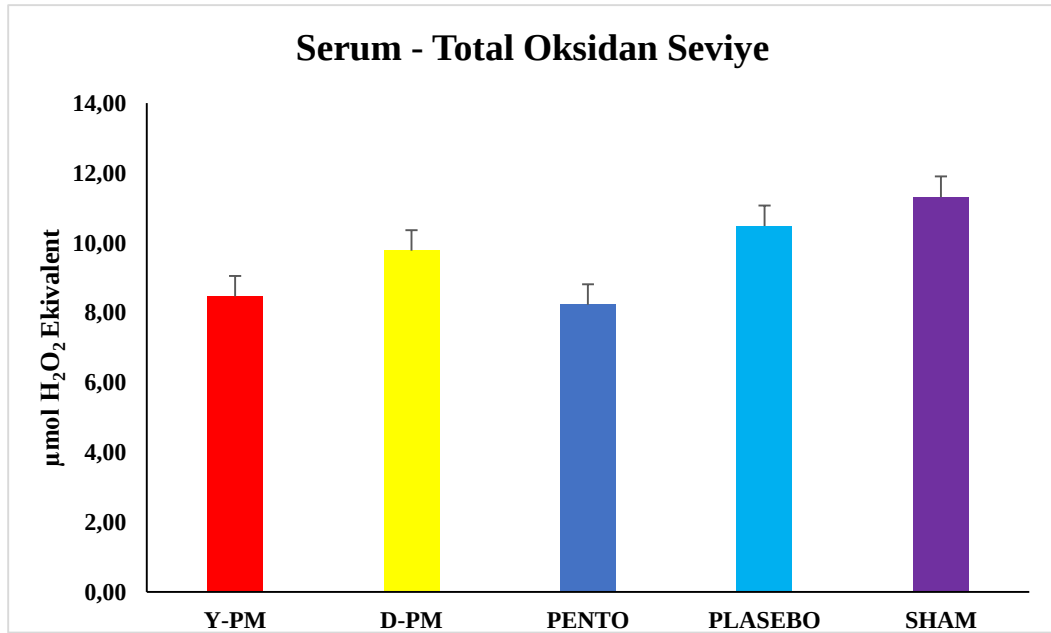
Şekil 10. Grup 2 Mikroskopik Görnüntüsü Chi Sınıflandırması 3

4.3. Kolon İskeminin Biyokimyasal Değerlendirilmesi

Alınan doku ve serum örneklerinden Total Antioksidan Seviye, (TAS), Total Oksidan Seviye, Total Tiyol (TT), Natif Tiyol (NT), Matriks Metalloproteinaz 1 (MMP1) Matriks Metalloproteinaz 7 (MMP7) ve Stromelysin 2 düzeyleri ölçüldü

Tablo 8. Deney Gruplarında Serum TOS Değerleri

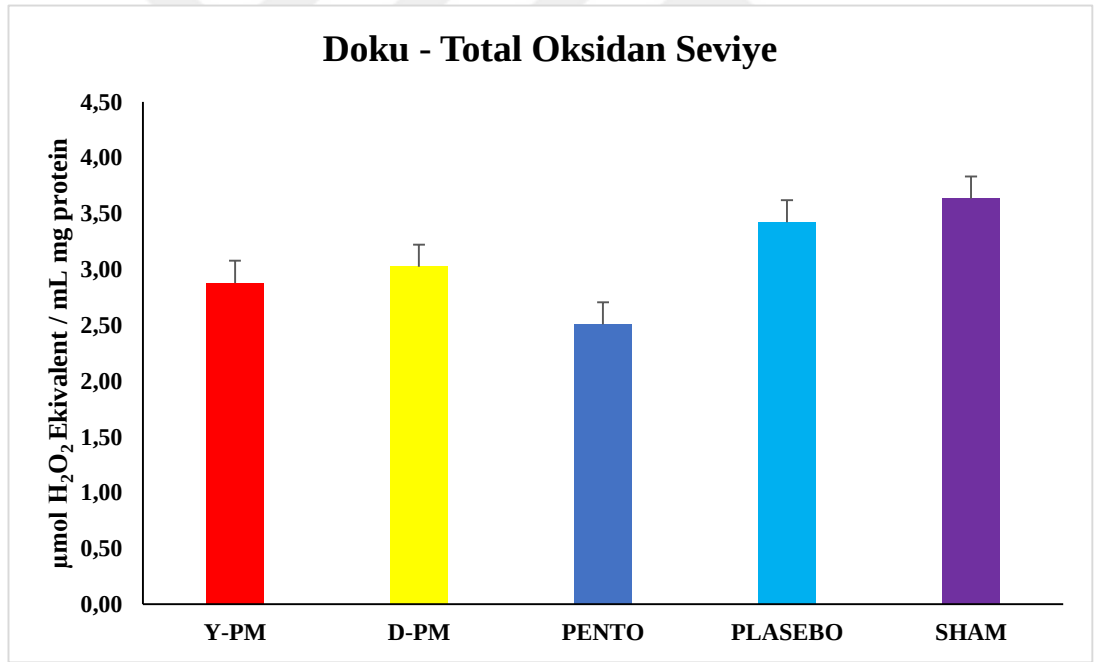
<i>SERUM</i>					
Total Oksidan Seviye					
$\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Ekvivalent					
	Y-PM Grup1	D-PM Grup2	PENTO Grup3	PLASEBO Grup4	SHAM Grup5
1	7,81180	11,94353	11,67696	9,77193	10,63378
2	7,90507	8,83840	6,42940	9,33017	11,14439
3	8,23780	8,96447	7,46227	11,55238	11,94368
4	8,78600	11,69553	7,56353	10,71209	12,21283
5	7,44645	7,82393	6,69113	11,01802	10,60944
6	10,58421	9,37780	9,50747	10,48	11,31
	Y-PM	D-PM	PENTO	PLASEBO	SHAM
Ortalama	8,46	9,77	8,22	10,48	11,31
Standart Sapma	1,13	1,67	2,01	0,91	0,74



Grafik 1: Deney Grupların Serum TOS Düzeylerin Karşılaştırma Grafiği

Tablo 9. Deney Grupları Doku TOS Değerleri

DOKU					
Total Oksidan Seviye					
$\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Ekvivalent / mL mg protein					
	Y-PM Grup1	D-PM Grup2	PENTO Grup3	PLASEBO Grup4	SHAM Grup5
1	2,59839	2,92550	2,64218	2,86248	3,31400
2	3,05226	2,89743	2,18499	3,95158	4,00090
3	2,78044	3,44438	2,81482	3,19882	3,53750
4	3,17130	3,10990	1,98746	3,67492	3,38679
5	2,53755	3,02989	2,78371	3,41618	3,92665
6	3,12919	2,72718	2,62680	3,42009	3,63009
	Y-PM	D-PM	PENTO	PLASEBO	SHAM
Ortalama	2,88	3,02	2,51	3,42	3,63
Standart Sapma	0,28	0,24	0,34	0,42	0,31



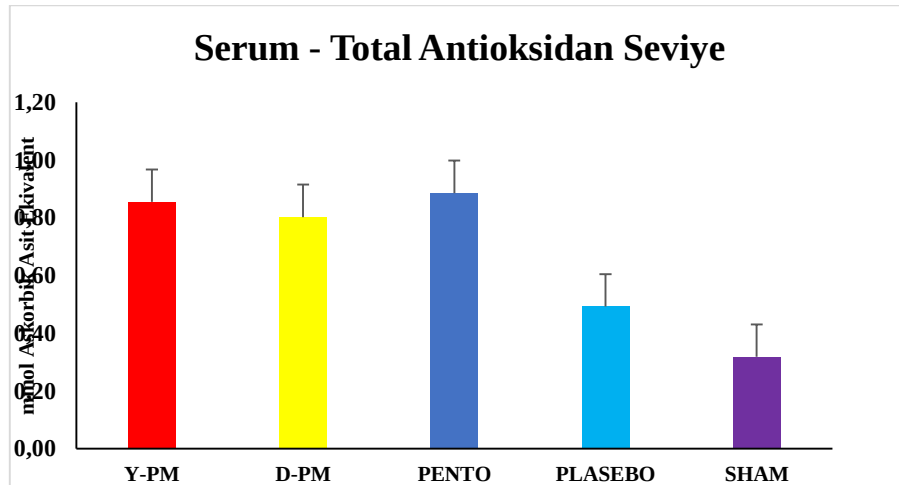
Grafik 2: Deney Grupların Doku TOS Grafiği

Çalışmamızda serum total oksidan seviyesi (TOS)ve doku total oksidan seviyeleri (TOS) orta düzey korelasyon olduğu görüldü. (r : 0,586**) Serum TOS değerleri en yüksek olarak sham grubunda ortalama değer 11,3 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{L}$, görülürken en düşük olarak pentoksifilin grubu ortalama değer 8,22 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{L}$ şeklinde belirlendi.(tablo 8) Serum TOS düzeyleri değerlendirildiğinde pentoksifilin

grubu ile yüksek doz plantago majör grubu arasından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Doku TOS düzeylerinde Pentoksifilin ve plantago majör yüksek doz ve düşük doz grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. (tablo9) Bununla birlikte Plantago majör verilen gruplarda pentokfilin verilen gruplara göre oksidan düzeyi yüksek kalırken; kendi aralarında yüksek doz verilen plantago majör grubunun serum ve doku TOS düzeyi düşük doz plantago majör verilen gruba göre daha düşük ölçüldü.

Tablo 10. Deney grupların serum TAS değerleri

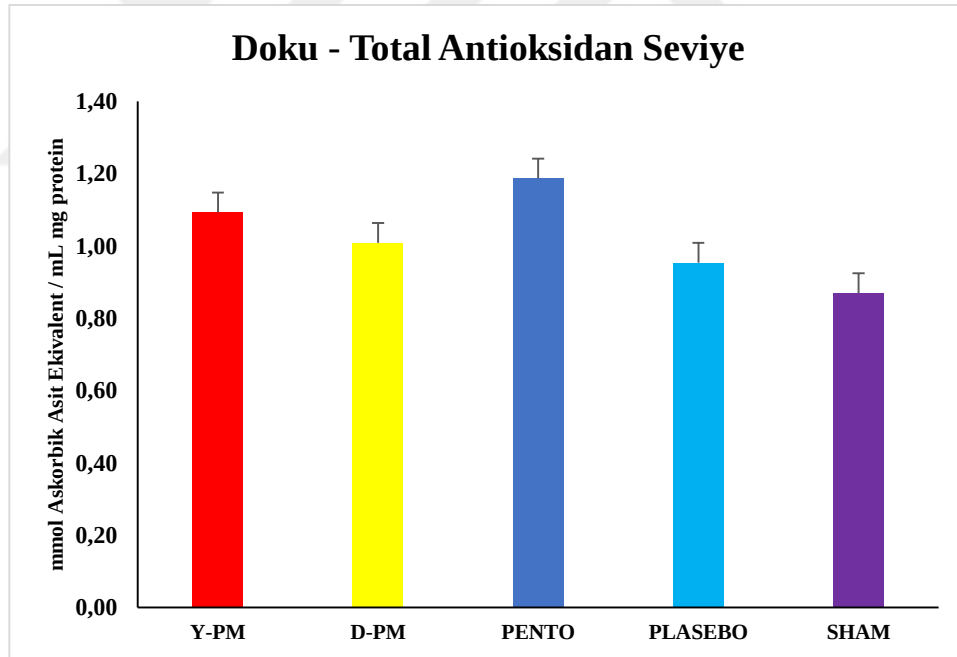
SERUM					
Total Antioksidan Seviye					
<i>mmol Askorbik Asit Ekvivalent</i>					
	Y-PM Grup1	D-PM Grup2	PENTO Grup3	PLASEBO Grup4	SHAM Grup5
1	0,87272	0,75167	1,09946	0,50057	0,30894
2	0,71848	0,87545	0,77806	0,53009	0,43614
3	0,71868	0,81185	0,91965	0,42372	0,28314
4	1,00927	0,84244	0,95561	0,59334	0,34333
5	0,81494	0,80665	0,82567	0,41214	0,21817
6	0,99238	0,72181	0,73053	0,4900	0,3200
	Y-PM	D-PM	PENTO	PLASEBO	SHAM
Ortalama	0,85	0,80	0,88	0,49	0,32
Standart Sapma	0,13	0,06	0,13	0,08	0,08



Grafik 3: Deney Grupların Serum TAS Karşılaştırma Grafiği

Tablo 11. Deney Grupların Doku TAS Değerleri

DOKU					
Total Antioksidan Seviye					
<i>mmol Askorbik Asit Ekvivalent / mL mg protein</i>					
	Y-PM Grup1	D-PM Grup2	PENTO Grup3	PLASEBO Grup4	SHAM Grup5
1	1,19093	1,07804	1,13641	0,95154	0,86814
2	1,08995	0,84806	1,11828	0,95404	0,88102
3	1,07762	1,08206	1,12899	0,94055	0,90834
4	1,13492	1,03642	1,27027	0,97814	0,84442
5	0,90207	0,98220	1,18976	0,94474	0,84635
6	1,16001	1,02353	1,27749	0,9600	0,90
	Y-PM	D-PM	PENTO	PLASEBO	SHAM
Ortalama	1,09	1,01	1,19	0,95	0,87
Standart Sapma	0,10	0,09	0,07	0,01	0,03



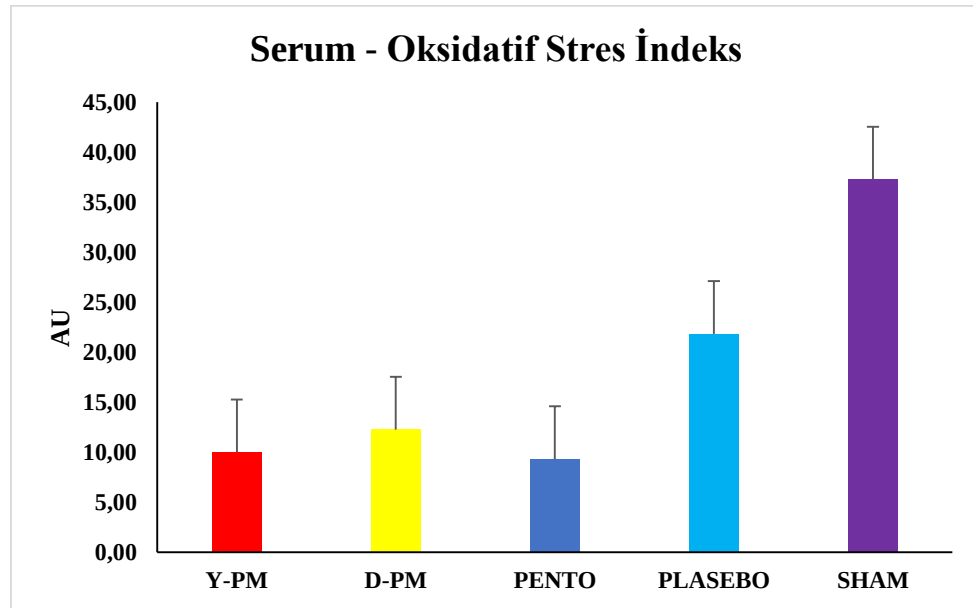
Grafik 4: Deney Grupların Doku TAS Düzeylerin Karşılaştırma Grafiği

Çalışmamızda serum TAS düzeyi yüksek doz plantago majör ekstraktı verilen grup pentoksifilin ve düşük doz plantago majör ekstrakt verilen gruplar ait değerler yakınlık göstermekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.(p:0,002) Antioksidan düzeyi belirgin fark ile en düşük olan grup sham grubu olarak

belirlendi.(tablo10) Doku TAS düzeyi en yüksek olarak pentoksifilin grubu olarak izlenirken bunu yüksek doz plantago majör grubu izledi. Plantago majör ekstraktları verilen her iki grup ve pentoksifilin grubu arasında değerler arasında farklılık olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. (tablo11) Doku ve serum TAS değerleri yüksek ilişkili olarak tespit edildi.

Tablo 12. Deney Grupların Serum OSI Değerleri

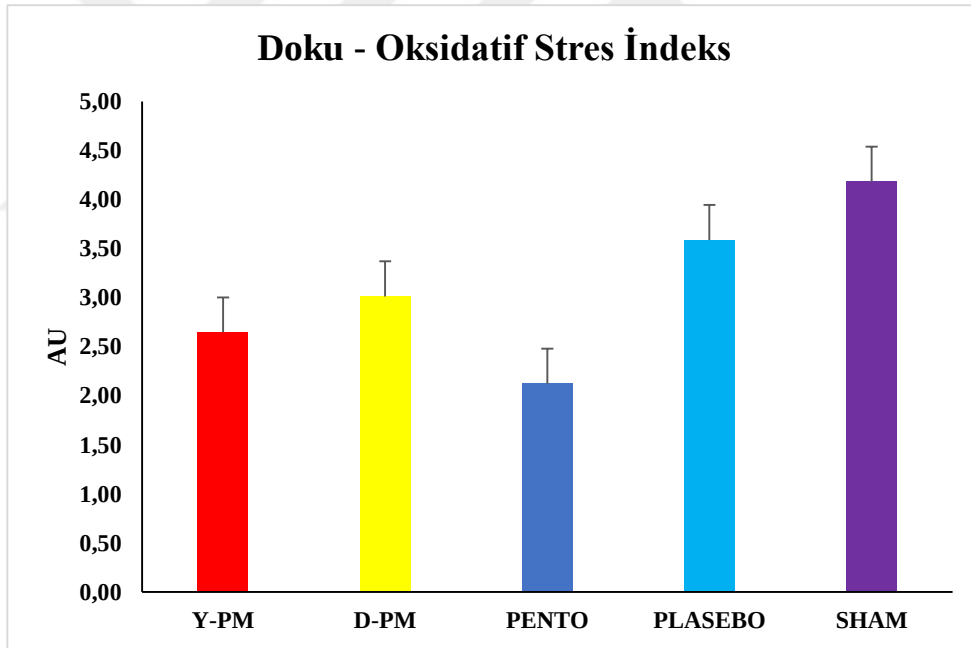
SERUM					
Oksidatif Stres İndeks					
AU					
	Y-PM Grup1	D-PM Grup2	PENTO Grup3	PLASEBO Grup4	SHAM Grup5
1	8,95110	15,88933	10,62063	19,52161	34,42020
2	11,00249	10,09584	8,26337	17,60111	25,55232
3	11,46240	11,04203	8,11425	27,26418	42,18295
4	8,70530	13,88292	7,91487	18,05388	35,57169
5	9,13742	9,69929	8,10388	26,73368	48,62923
6	10,66548	12,99206	13,01448	21,83	37,27
	Y-PM	D-PM	PENTO	PLASEBO	SHAM
Ortalama	9,99	12,27	9,34	21,83	37,27
Standart Sapma	1,19	2,41	2,07	4,77	8,68



Grafik 5: Deney Grupların Serum OSI Düzeylerin Karşılaştırma Grafiği

Tablo 13. Deney Gruplarının Doku OSI Değerleri

DOKU					
Oksidatif Stres İndeks					
AU mg protein					
	Y-PM Grup1	D-PM Grup2	PENTO Grup3	PLASEBO Grup4	SHAM Grup5
1	2,18182	2,71372	2,32502	3,00826	3,81736
2	2,80037	3,41654	1,95388	4,14194	4,54121
3	2,58017	3,18317	2,49322	3,40101	3,89447
4	2,79429	3,00062	1,56460	3,75705	4,01079
5	2,81303	3,08480	2,33972	3,61600	4,63951
6	2,69755	2,66448	2,05622	3,58	4,18
	Y-PM	D-PM	PENTO	PLASEBO	SHAM
Ortalama	2,64	3,01	2,12	3,58	4,18
Standart Sapma	0,24	0,29	0,34	0,42	0,38



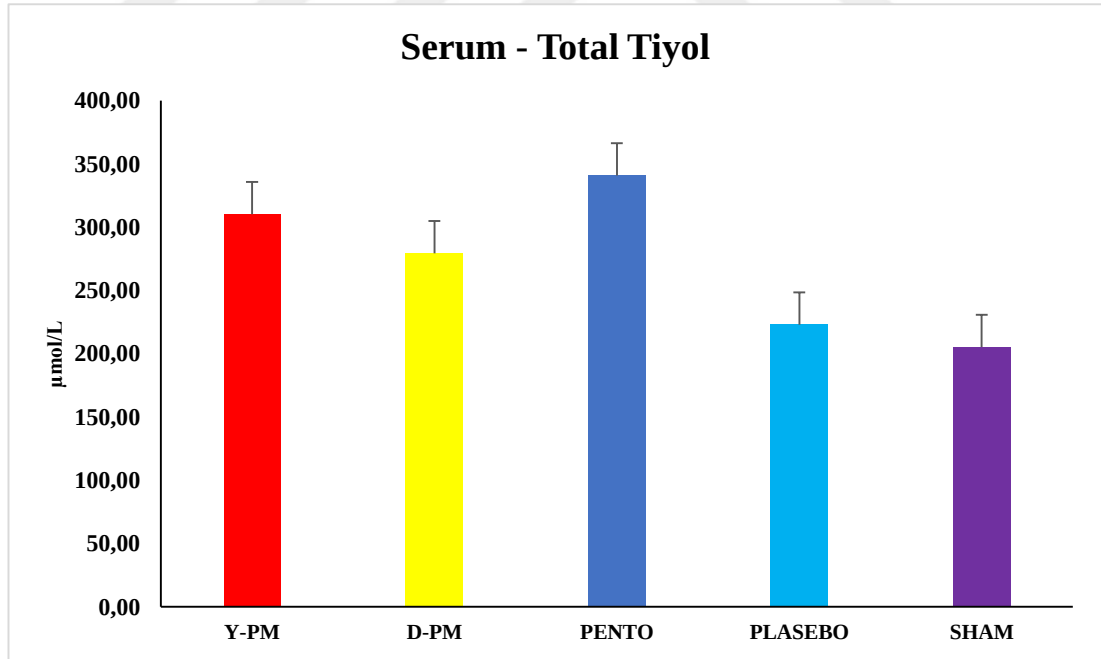
Grafik 6: Deney Grupların Doku OSI Değerlerinin Karşılaştırma Grafiği

Çalışmamızda total oksidan seviye ile oksitadif stres indeksi arasında pozitif korelasyon saptandı. Serum Oksitativ stres indeksi en düşük ölçülen grup pentoksifilin verilen grup olarak belirlendi. (tablo12) Bununla birlikte serum OSI ve doku OSI arasında istatiksel olarak güçlü korelasyon görüldü. (tablo13) Gruplar

kendi aralarında karşılaştırıldığında grup 1, grup 2, grup3 arasında serum ve doku OSI de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 14. Deney Gruplarında Serum Total Tiyol Değerleri

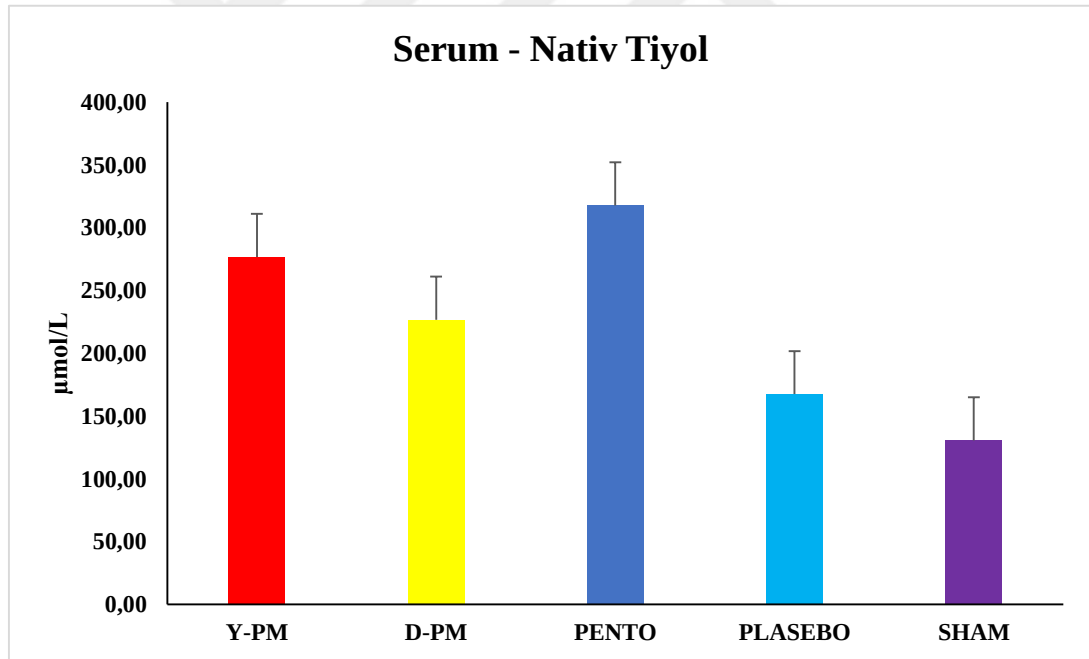
SERUM					
Total Tiyol					
$\mu\text{mol/L}$					
	Y-PM Grup1	D-PM Grup2	PENTO Grup3	PLASEBO Grup4	SHAM Grup5
1	326,16936	316,30924	323,78641	218,20722	204,28338
2	316,94228	282,57137	316,51202	235,10574	197,58795
3	291,69336	264,26975	342,52475	218,42482	184,85203
4	313,39644	250,92104	332,10725	219,75450	217,95950
5	311,33445	279,26880	352,99515	222,67282	220,83747
6	301,17313	282,72812	376,42745	222,8339	205,1001
	Y-PM	D-PM	PENTO	PLASEBO	SHAM
Ortalama	310,12	279,34	340,73	222,83	205,10
Standart Sapma	12,13	22,02	21,80	7,09	14,83



Grafik 7: Deney Grupların Serum Total Tiyol Değerlerinin Karşılaştırma Grafiği

Tablo 15. Deney Grupların Serum Nativ Tiylol Değerleri

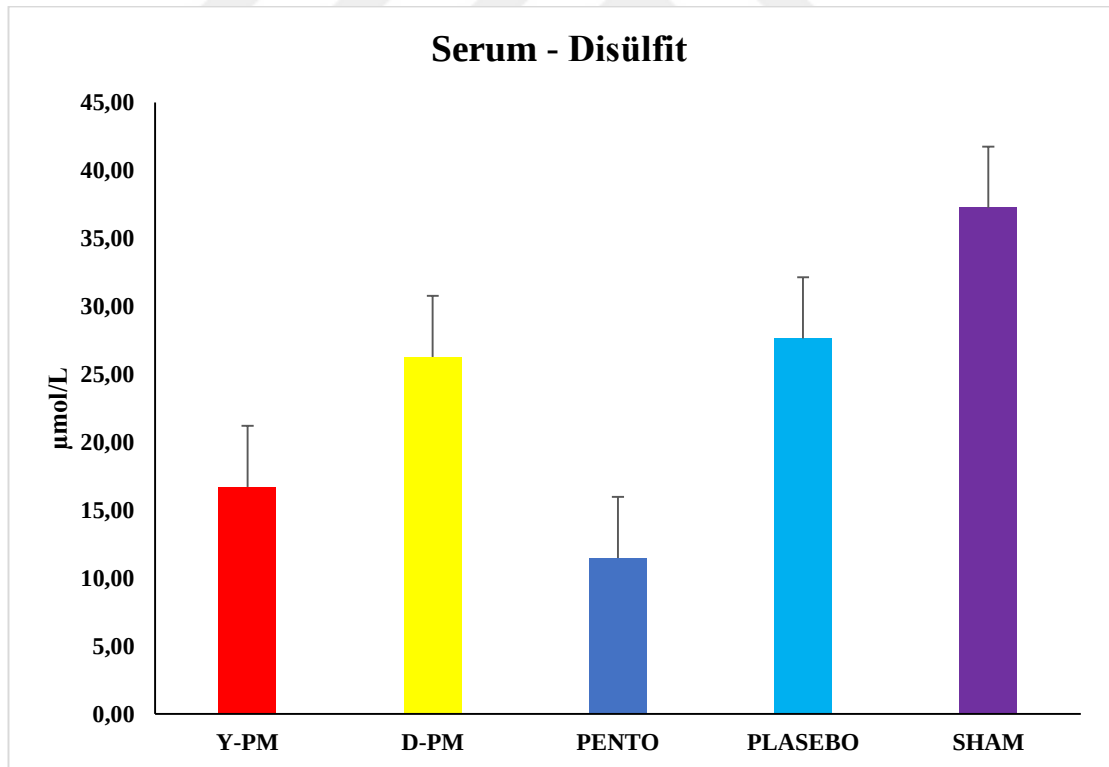
SERUM					
Natif Tiylol					
<i>μmol/L</i>					
	Y-PM Grup1	D-PM Grup2	PENTO Grup3	PLASEBO Grup4	SHAM Grup5
1	281,04738	218,47728	326,83041	164,63029	124,77573
2	270,02988	210,59303	310,89060	164,89852	131,66222
3	269,54661	228,38448	315,48990	170,73608	122,96304
4	282,11295	236,29211	317,04123	150,12355	131,43713
5	290,09976	231,51150	324,09026	187,30303	142,08557
6	267,46443	235,43736	312,47782	167,5401	130,5799
	Y-PM	D-PM	PENTO	PLASEBO	SHAM
Ortalama	276,72	226,78	317,80	167,54	130,58
Standart Sapma	9,04	10,21	6,37	13,41	7,52



Grafik 8: Deney Grupların Serum Nativ Tiylol Değerlerinin Karşılaştırma Grafiği

Tablo 16. Deney Gruplarında Serum Disülfid Değerleri

SERUM					
Disülfid					
<i>μmol/L</i>					
	Y-PM Grup1	D-PM Grup2	PENTO Grup3	PLASEBO Grup4	SHAM Grup5
1	22,56099	48,91598	-1,52200	26,78846	39,75383
2	23,45620	35,98917	2,81071	35,10361	32,96287
3	11,07337	17,94263	13,51742	23,84437	30,94449
4	15,64175	7,31446	7,53301	34,81547	43,26119
5	10,61735	23,87865	14,45244	17,68489	39,37595
6	16,85435	23,64538	31,97481	27,65002	37,26
	Y-PM	D-PM	PENTO	PLASEBO	SHAM
Ortalama	16,70	26,28	11,46	27,65	37,26
Standart Sapma	5,47	14,48	11,77	7,44	5,12



Grafik 9: Deney Grupların Serum Disülfid Değerlerinin Karşılaştırma Grafiği

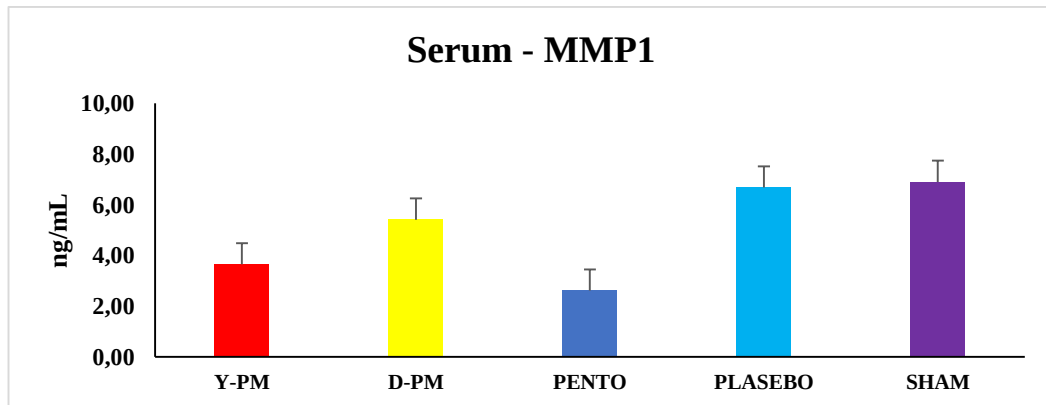
Nativ tiyol ve total tiyol arasında istatikselsel olarak mükemmel bir ilişki tespit edilmişken disülfid ile nativ ve total tiyol arasında negatif korelasyon saptandı.

Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında hem nativ tiyol hem de total tiyol olarak istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar görüldü. En yüksek grup 3 olarak değerlendirilirken bunu grup 1,grup2,grup4,grup5 şeklinde takip etmişlerdir.(tablo 14,15)

Disülfid değersel olarak değerlendirildiğinde en düşük değere sahip olan pentoksifilin grubu olarak belirlenmiş olsada istatistiksel olarak grup 1 ,grup2,grup3 arasında anlamlı fark saptanmadı.Yine grup 4ve grup 5 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ve diğer üç grupdan değersel olarak belirgin fark ile yüksek ölçüldü.(tablo 16)

Tablo 17. Deney gruplarında Serum MMP1 değerleri

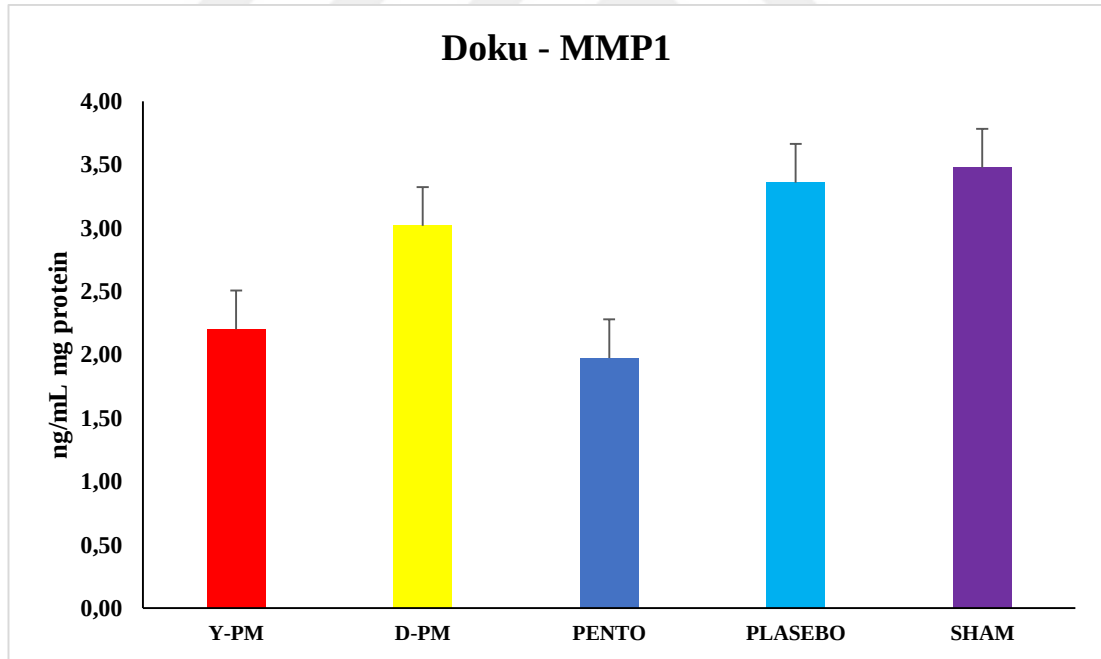
SERUM					
MMP1					
ng/mL (Elabsience E-EL-R0617)					
	Y-PM Grup1	D-PM Grup2	PENTO Grup3	PLASEBO Grup4	SHAM Grup5
1	2,49632	5,16280	3,01359	6,50097	7,39407
2	4,65566	5,84191	2,44680	6,05401	6,56491
3	3,29690	3,86290	1,73159	7,34871	6,68128
4	4,28355	6,88761	3,27205	7,20114	5,87338
5	5,04333	4,93754	2,27611	6,27784	7,98742
6	2,08990	5,73426	2,92213	6,6789	6,899
	Y-PM	D-PM	PENTO	PLASEBO	SHAM
Ortalama	3,64	5,40	2,61	6,68	6,90
Standart Sapma	1,20	1,02	0,57	0,57	0,81



Grafik 10: Deney Grupların Serum MMP 1 Değerlerin Karşılaştırma Grafiği

Tablo 18. Deney Gruplarında Doku MMP1 Değerleri

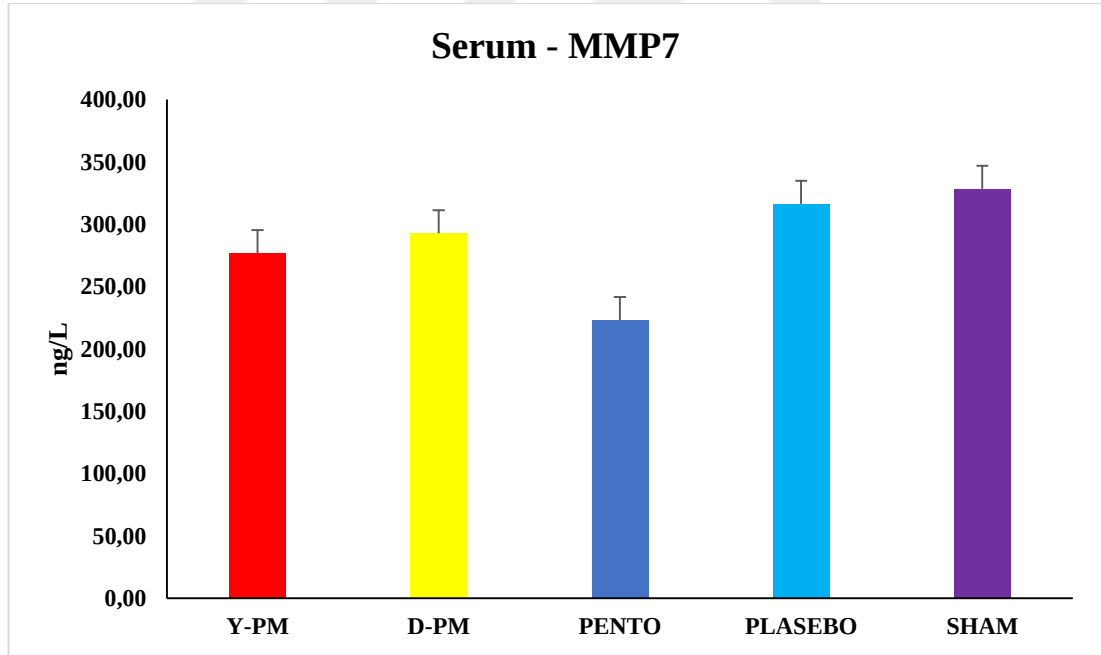
DOKU					
MMP1					
<i>ng/mL mg protein (Elabscience E-EL-R0617)</i>					
	Y-PM Grup1	D-PM Grup2	PENTO Grup3	PLASEBO Grup4	SHAM Grup5
1	1,81933	2,77443	1,08691	2,98591	3,09360
2	1,96102	3,28613	2,00874	2,71056	2,93677
3	2,33846	2,24903	2,11008	3,79408	3,43592
4	3,51733	3,99609	1,40470	3,94386	4,97787
5	2,16129	3,47783	1,99856	3,35594	2,94281
6	1,40998	2,32125	3,23953	3,36004	3,480001
	Y-PM	D-PM	PENTO	PLASEBO	SHAM
Ortalama	2,20	3,02	1,97	3,36	3,48
Standart Sapma	0,72	0,69	0,74	0,52	0,86



Grafik 11: Deney Grupların Doku MMP 1 Değerlerinin Karşılaştırma Grafiği

Tablo 19. Deney Gruplarında Serum MMP 7 Değerleri

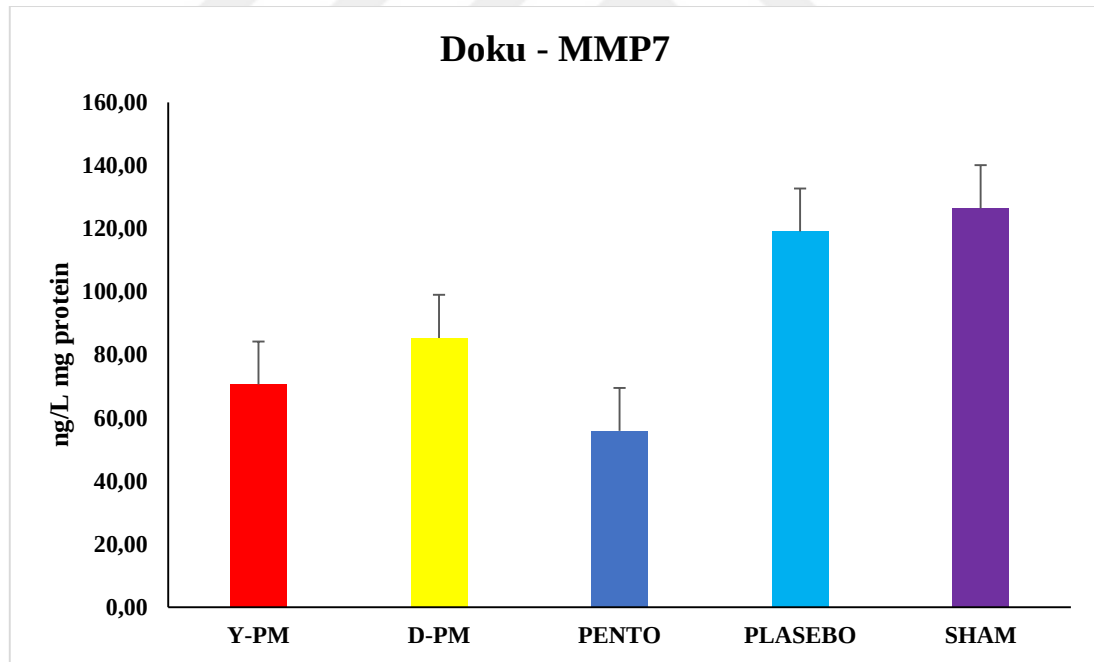
SERUM					
MMP7					
Ng/L (Btlab E0319Ra)					
	Y-PM	D-PM	PENTO	PLASEBO	SHAM
1	292,07602	301,47404	236,28184	320,14512	318,30932
2	310,72215	293,46549	215,50499	325,88836	311,82717
3	283,84455	281,06998	219,48401	313,52216	348,91616
4	277,44932	278,54877	218,00664	303,70714	317,56272
5	263,90221	301,05753	212,42058	318,31320	345,66976
6	232,44116	300,14261	236,79400	316,3	328,46001
	Y-PM	D-PM	PENTO	PLASEBO	SHAM
Ortalama	276,74	292,63	223,08	316,32	328,46
Standart Sapma	26,71	10,38	10,70	8,32	17,41



Grafik 12: Deney Grupların Serum MMP 7 Değerlerinin Karşılaştırma Grafiği

Tablo 20. Deney Gruplarının Doku MMP7 Değerleri

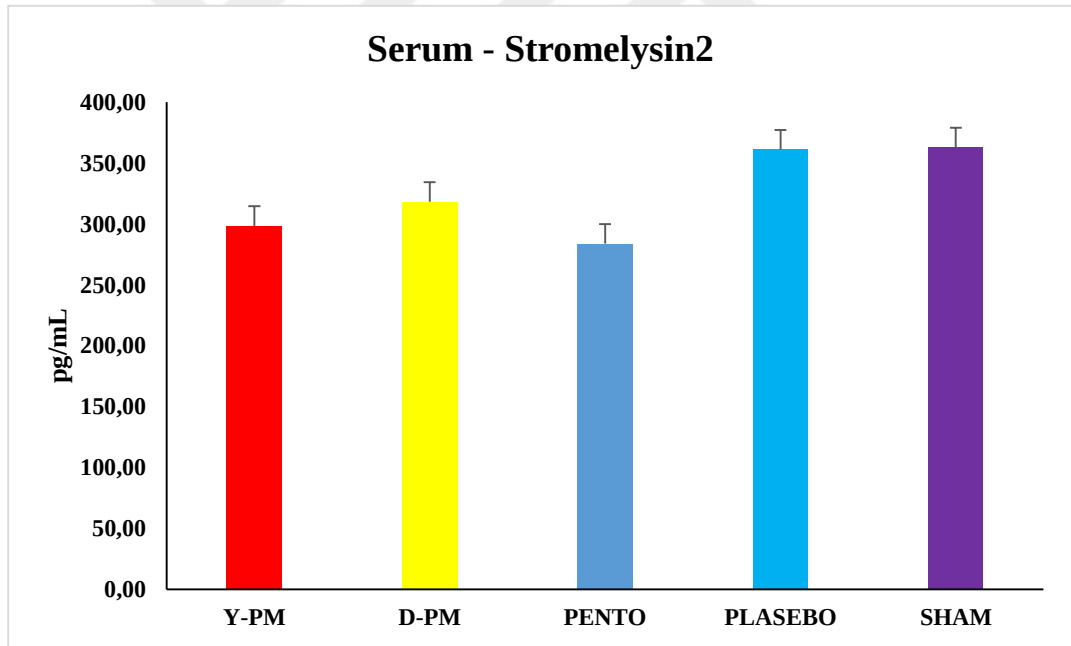
DOKU					
MMP7					
Ng/L Mg Protein (Btlab E0319Ra)					
	Y-PM	D-PM	PENTO	PLASEBO	SHAM
1	68,98101	88,22473	56,57540	125,44664	120,95756
2	70,16807	78,88755	58,60733	117,37619	116,41592
3	75,94152	91,48534	55,49244	136,57077	137,88866
4	74,99860	92,46696	60,88941	111,19778	122,71315
5	62,73917	81,37127	57,59105	104,86243	134,10915
6	70,61987	79,45412	46,16373	119,099	126,4200
	Y-PM	D-PM	PENTO	PLASEBO	SHAM
Ortalama	70,57	85,31	55,89	119,09	126,42
Standart Sapma	4,74	6,15	5,11	12,39	9,14



Grafik 13: Deney Gruplarının Doku MMP 7 Değerlerinin Karşılaştırma Grafiği

Tablo 21. Deney Grupların Serum Stromelysin 2 Değeleri

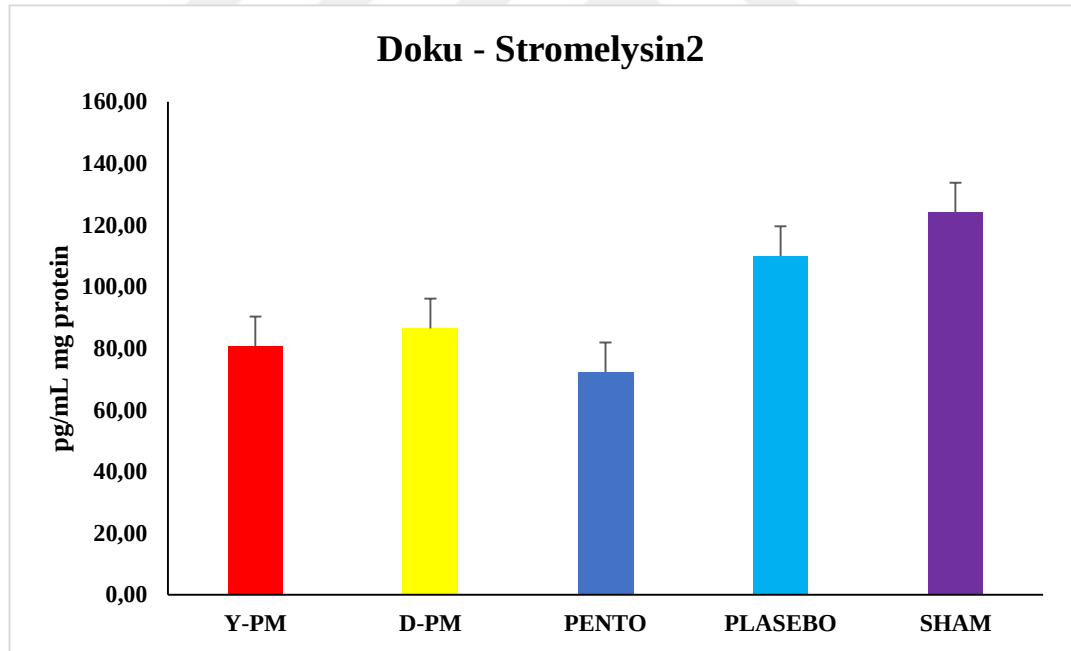
SERUM					
Stromelysin2					
pg/mL (Finetest ER1159)					
	Y-PM	D-PM	PENTO	PLASEBO	SHAM
1	302,45028	317,52619	293,25502	333,26993	421,55474
2	296,04402	316,81994	260,52467	320,48623	310,97149
3	288,00318	325,11004	277,25283	410,19316	364,54120
4	301,06478	320,20517	274,07178	429,17560	355,54004
5	302,46960	315,22103	302,79139	312,52234	362,53004
6	300,61645	314,73868	295,35845	361,113	363,0333
	Y-PM	D-PM	PENTO	PLASEBO	SHAM
Ortalama	298,44	318,27	283,88	361,13	363,03
Standart Sapma	5,63	3,87	15,89	54,38	39,35



Grafik 14: Deney Grupların Serum Stromelysin 2 Değerlerinin Karşılaştırma Grafiği

Tablo 22. Deney Grupların Serum Stromelysin 2 Değeleri

<i>DOKU</i>					
Stromelysin2					
pg/mL mg protein (Finetest ER1159)					
	Y-PM Grup1	D-PM Grup2	PENTO Grup3	PLASEBO Grup4	SHAM Grup5
1	79,54820	80,77539	71,66951	107,85463	126,12703
2	83,78151	84,01365	66,27712	116,36858	118,90628
3	68,75013	90,92486	71,58214	121,50869	131,22514
4	74,23056	73,06747	56,16506	103,15556	116,71023
5	85,58248	84,12508	82,10139	100,63926	127,18930
6	91,58638	105,59386	85,72932	109,9101	124,0333
	Y-PM	D-PM	PENTO	PLASEBO	SHAM
Ortalama	80,58	86,42	72,25	109,91	124,03
Standart Sapma	8,22	11,04	10,71	8,83	6,04



Grafik 15: Deney Grupların Doku Stromelysin 2 Değerlerinin Karşılaştırma Grafiği

Çalışmamızda hem kan hem de doku örneklerinde ölçülen MMP 1, MMP7 ve Stromelysin2 birbiriyle kuvvetli korelasyon olduğu görüldü. Serum MMP1 değerlendirildiğinde grup 4 ile grup 5 arasında ve grup 1 ile grup 3 arasında istatistiksel

anlamli fark saptanmadı. En yüksek değer olarak grup 5 ‘e aitti. (tablo 17) Grup 2 ile grup 1 sonuçları değer bazında incelendiğinde ciddi fark olduğu kaydedildi. Doku MMP 1 sonuçlarında istatikselsel olarak serum MMP 1 ile benzerdi. (tablo18)

Serum MMP7 sonuçlarında gruplar arasında grup 1, grup2, grup4 arasında anlamli fark görülmemişken en düşük düzey olarak grup 3 en yüksek düzey grup 5 olarak tespit edildi. (tablo19) Bununla birlikte doku MMP7 sonuçları istatikselsel olarak serum MMP7 ile farklılık gösterdi. Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında istatikselsel olarak grup 4 ve grup 5 arasında anlamli fark gösterilemedi. En düşük düzey olarak grup 3 gösterilirken bunu grup 1 sonrasında grup 2 takip etti. (tablo 20)

Stromelysin 2 doku ve serum sonuçları istatikselsel olarak kuvvetli korelasyon gösterdi. Serum stromelysin2 için gruplar karşılaştırıldığında grup 4, grup5 anlamli fark saptanmadı. Grup 3 değerselsel olarak en düşük gruptu. (tablo 21) Doku stromelysin 2 gruplar karşılaştırıldığında grup4 ile grup 5 arasında anlamli fark saptanmamış olup en düşük değer grup 3 olarak gösterildi bunu grup 1ve grup 2 izledi. (tablo 22)

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.

Kolonik iskemi, bağırsak iskemisinin en sık görülen şeklidir ve çoğunlukla altmış yaş üstünü etkiler. Kolonik iskemi kadınlarda daha yaygın olduğu düşünülmektedir. Alt karın ağrısı ve kanlı ishal veya hematokezya olan hastalarda kolonik iskemiden şüphelenilmelidir; ancak, bu semptomlar spesifik değildir. Kolon iskemisi olan hastaların yaklaşık % 15'inde nekrotik barsak gelişir ve bunun sonuçları yaşamı tehdit edebilir, bu da hızlı tanı ve tedaviyi zorunlu kılar.^{3,4}

İskemik kolit lokalizasyonu, hastanın eşlik eden tıbbi diğer problemleri, yaşı, etyolojisi, ve tanı zamanı göz önünde bulundurularak geniş bir yelpazede değerlendirilmelidir. Birçok araştırma grubu iskemik kolit risk faktörleri tedavisi ve takibi açısından incelemişlerdir. Genellikle iskemik kolit medikal tedaviye yanıt vermektedir. Gastrointestinal sistemi dinlendirmeli, geniş spektrumlu antibiyotik başlanmalı, hipoperfüzyondan kaçınmak için gerekli ve yeterli sıvı replasmanı planlanmalıdır. Hastanın yakın fizik muayene takibinin yapılması ile birlikte şikayetleri takiben 2-3 gün içinde endoskopik değerlendirilme önerilmektedir. ACG klavuzlarında belirtildiği risk faktörleri, endoskopik bulgular ve muayene ile iskemik kolit şiddeti belirlenmelidir. Böylece tedavinin medikal ve cerrahi seçenekleri arasında uygun yönetimle belirlenmelidir.

İskemik kolit komplikasyonlarını ve oluşabilecek end organ hasarlarını sınırladirmek için günümüze kadar birçok modern tıp ilaçları ve fitoterapik seçenekler incelenmiştir.

Araştırmamızda, plantago majör bitkisinin ekstrakt değişik dozlarda uygulandığında iskemik kolit tedavisinden pozitif etki gösteren pentoksifilin ile karşılaştırılmalı olarak iskemik kolit üzerindeki etkisini incelendi. Çalışma süresince, Plantago Majör ekstrakt uygulanmasına bağlı yan etki veya immün reaksiyon, pentoksifilin uygulamasına bağlı yan etki veya immün reaksiyon ve cerrahi

operasyon sonrası herhangi bir komplikasyon görülmedi. Herhangi bir rat ölümü gözlenmedi.

Literatürde Plantago Majör ekstraktı; ülser tedavisinde, kanser tedavisinde, anti-inflamatuvar özelliği ile ilgili araştırılmak ve çalışılmak üzere kullanılmıştır.⁸⁹

Plantago Majör ekstraktının böbrek koruyucu, nefropatiyi ile nefrotoksisiteyi önleyici özelliği, karaciğer hasarı ve bağırsağın inflamatuvar hastalığının tedavisini ve yara iyileşmesine etkileri araştırılmıştır.⁹⁰⁻⁹²Bunlara ek olarak yapılan incelemelerde Plantago Majör ekstraktının meme adenokanseri, melanom ve kolorektal kanser hücreleri üzerinde sitotoksik etkisi olduğu görülmüştür. Ancak Plantago Majör ekstraktının iskemik kolit üzerindeki etkileri incelenmemiştir.

Plantago Majörün içerdiği yüksek seviyelerde plantamajozid ve diğer polifenoller, antioksidanlar oksitatif stresin azalmasına katkı sağlamaktadır.⁹³Plantago Majörün COX-2 katalizli prostaglandin biyosentezinin inhibisyonunun anti-inflamatuvar etki için ilgili mekanizma olduğu ve Plantago Majörün yüksek miktarda flavonoid içermesinin de anti-inflamatuvar etkisini desteklediği düşünülmektedir.⁹³

Bu çalışmada Plantago Majör ekstraktı iki farklı doz verilmiş olup antioksidan etkinliği istatistiksel olarak doz bağımlı olmadığı saptanmıştır. Yine serum OSI, TOS, TAS ve disülfid değerleri incelendiğinde istatistiksel olarak plantago majör verilen her iki grup ve pentoksifilin grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Fakat grupların ortalama OSI, TAS, TOS değerleri incelendiğinde yüksek doz plantago majör antioksidan etkisi düşük doz plantago majör verilen gruba göre daha fazla olduğu görüldü. Bu nedenle daha geniş örneklem gruplarıyla yapılacak çalışmalarda bu etkinin doz bağımlı olacağını ön görmekteyiz.

MMP1 ve MMP 7 düzeyleri iki plantago majör grup arasında değerlendirildiğinde yüksek doz verilen grupta daha düşük ölçülmüştür. İskemik kolite bağlı gelişebilecek strikür riskini azaltabileceği yönünde umut vericidir. Ancak bu konuda uzun dönem takibi içeren araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Literatürde plantago mjör ekstraktının renal iskemik perfüzyon hasarı üzerine etkisini inceleyen deneysel çalışmada hücre apoptozu azalttığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da apoptozis ve matriks yıkımı özelliği olduğunu bildiğimiz MMP1, MMP7 ve stromeylinin parametreleri doku örneklerinde çalışıldığında en düşük değer pentoksifilin grubu olmakla birlikte bunu yüksek doz plantago majör ekstraktı verdiğimiz grup izledi. Nekroza bağlı perforasyon olmaması apoptozun baskılanması ve hücre yıkımını gecikmesine bağlanabilmektedir.

Pentoksifilin (PTX); kafein, teobromin ve teofiline benzer özellikleri olup, güçlü hemoreolojik özelliktedir. Fosfodiesteraz inhibasyonu yapmaktadır.⁶ PTX mikrovasküler konstrüksiyonu inhibe eder, eritrosit ve platelet agregasyonunu inhibe eder, fibrinolizisi artırır, plazma fibrinojen seviyelerini düşürür.^{38,41} Bununla birlikte PTX, lökosit deformabilitesini artırır, adezyonu azaltır, süperoksit salınımını ve nötrofil adezyonunu azaltarak, lökosit hiperaktivitesini inhibe eder.⁴² PTX'nin çok sayıda saptanmış ve potansiyel klinik kullanım alanı bulunmaktadır. Bunlar vazooklüzif hastalıklar, infeksiyöz hastalıklar, immun yetmezlikler, hiperkoagulatif tablolarıdır.³⁸

Para Membrives ve ark. yaptığı araştırmada; pentoksifilinin, iskemik anastomoz iyileşmesine katkı sağladığı, anastomoz kaçacağını azalttığı ve anastomoz patlama basıncını arttırdığını tespit etmişlerdir.⁹⁴ Tireli ve ark. Pentoksifilin'in ince barsak anastomozunda iskemik reperfüzyon hasarını azalttığını, kollojen sentezini ve anastomoz gücünü destekleyici etkisi olduğunu ileri sürmüşlerdir.⁹⁵

Plantago majör gruplarının sonuçlarını pentoksifilin ile karşılaştırdığımızda makroskobik ve mikroskobik istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Ancak deneysel olarak yapılan bazı çalışmalarda pentoksifilin mukozal hasarın ve enflamasyonun azalttığını ileri sürülmüştür.⁹¹ Bununla birlikte çalışmamızda gruplar kendi aralarında incelendiğinden yüksek doz plantago majör ekstraktı verdiğimiz grup ile pentoksifilin verdiğimiz grup arasında histopatolojik skorları benzerlik göstermektedir. Yine düşük doz verdiğimiz grup ise belirgin şekilde sham grubuyla benzerlik göstermektedir. Deneysel örnekleme sayımızın azlığı kısıtlayıcı faktör olarak değerlendirilmiştir.

Grupların iskemik alan değeriendirilmesinde istatikscl olarak anlamlı fark gösterilmese de düşük doz plantago majör grubunun iskemik alan median değeri 3,9 cm² iken yüksek doz plantago majör verilen grubunun iskemik alan median değeri 1,16 cm² olarak belirlenmesi plantago majör ekstraktının yüksek dozlarda iskemi sınırlandırıcı olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda örneklem sayısının az olması bazı anlamlı sonuçların istatikscl olarak gruplar arasından fark saptanmamasına sebep olmuştur. Ayrıca plantago majör toksik dozunun yüksek olduğu bir bitkide olsa LD50 ED50 dozları üzerine yeterli farmakolojik çalışma olmaması sebebiyle yüksek doz değerimizi literatürde kabul gören en yüksek doz olarak belirlemiş olmamız etkin doza ulaşmamızda çalışmamızı bir diğer kısıtlayıcı faktörü olarak düşünüldü.

Ayrıca plantago majör bitkisi standart botonik bahçelerinde aktif üretimi mevcut olmayıp bileşenleri tamamen aydınlatılmış değildir. Dolayısıyla ilerleyen süreçlerde plantago majör ekstraktından daha özgün bileşenlerin izole edilmesi halinde iskeminin üzerindeki etkinliği neden sonuç bağlamında daha kuvvetli korelasyonlarla kurulabileceği düşünülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Sham grubu ve kontrol grubu istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; makroskopik hasar skorlaması, Gomella iskemik alan ve Chiu sınıflaması ile TAS TOS OSI MMP1, MMP7, disüfit, total ve nativ tiyol değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu da modelin uygunluğunu göstermektedir.

2. İskemik kolit deney modeli için farklı konsantrasyonlarda ve bazlarda Plantago Majör tedavisi verilerek, Plantago Majörün daha büyük örneklem gruplarında doza bağlı etkinliğinin histopatolojik değerlendirilmenin istatistiksel olarak daha doğru sonuçlar verileceği ön görülmüştür.

3. Plantago majör ekstraktı ile pentoksifilin iskemik kolit üzerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak gruplar hem histopatolojik skorlamaları hem de biyokimyasal parametre değerleri açısından incelendiğinde pentoksifilin göre plantago majör etkinliği doz bağımlı pozitif yönde kayma göstermektedir.

4. Çalışmamızda plantago majör bitkisinin iskemik kolitin oluşturduğu inflamasyonu ve oksidatif stresi azalttığı görülmüştür. Plantago majör bitkisi üzerinde araştırmalar farmakolojik düzeyde devam etmekte olup izole etkin bileşenlerinin uygun dozda ve bazda verildiğinde iskemi kolit üzerindeki etkisi hakkında daha geniş verilere ulaşacağımızı ön görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Brandt LJ, Feuerstadt P. Beyond Low Flow: How I Manage Ischemic Colitis. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(12):1672-1674. doi:10.1038/ajg.2016.456
2. Yadav S, Dave M, Edakkanambeth Varayil J, et al. A population-based study of incidence, risk factors, clinical spectrum, and outcomes of ischemic colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(4):731-8.e1-6; quiz e41. doi:10.1016/j.cgh.2014.07.061
3. Willis WO, Eder CH, Lindsay SP, Chavez G, Shelton ST. Lower rates of low birthweight and preterm births in the California Black Infant Health Program. *J Natl Med Assoc*. 2004;96(3):315-324.
4. Longstreth GF, Yao JF. Epidemiology, clinical features, high-risk factors, and outcome of acute large bowel ischemia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(10):1075-80.e1-2; quiz 1023. doi:10.1016/j.cgh.2009.05.026
5. Brandt LJ, Feuerstadt P, Longstreth GF, Boley SJ, American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: epidemiology, risk factors, patterns of presentation, diagnosis, and management of colon ischemia (CI). *Am J Gastroenterol*. 2015;110(1):18-44; quiz 45. doi:10.1038/ajg.2014.395
6. Samlaska CP, Winfield EA. Pentoxifylline. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30(4):603-621. doi:10.1016/s0190-9622(94)70069-9
7. Gomez-Flores R, Calderon CL, Scheibel LW, et al. Immunoenhancing properties of *Plantago major* leaf extract. *Phytother Res*. 2000;14(8):617-622. doi:10.1002/1099-1573(200012)14:8<617::aid-ptr674>3.0.co;2-n
8. Adom MB, Taher M, Mutalabisin MF, et al. Chemical constituents and medical benefits of *Plantago major*. *Biomed Pharmacother*. 2017;96:348-360. doi:10.1016/j.biopha.2017.09.152
9. Gálvez M, Martín-Cordero C, López-Lázaro M, Cortés F, Ayuso MJ. Cytotoxic effect of *Plantago* spp. on cancer cell lines. *J Ethnopharmacol*. 2003;88(2-3):125-130. doi:10.1016/s0378-8741(03)00192-2
10. Brunickardi, F., Andersen, D., Billiar, T., Dunn, D., Hunter, J., Matthews, J., & Pollock, R. (2014). *Schwartz's Principles of Surgery*, 10e. McGraw-Hill. 9th ed.; 2014.
11. Skandalakis J.E., Skandalakis P.N, Skandalakis L.J.: *Surgical Anatomy and Technique. A Pocket Manual*. Second Edition. Springer-Verlag New York. 2000.; 2000.
12. Azzouz LL, Sharma S. *Physiology, Large Intestine*.; 2023.
13. Guyton AC. *Textbook of Medician Phsiology* .; 1998.

14. Menekse E, Aydın S, Sepici Dinçel A, et al. Effect of 3-aminobenzamide on perforation an experimental colitis model. *Turk J Gastroenterol.* 2014;25 Suppl 1:86-91. doi:10.5152/tjg.2014.4288
15. Washington C, Carmichael JC. Management of İschemic colitis. *Clin Colon Rectal Surg .* Published online 2012:228-235.
16. Brandt LJ, Feuerstadt P, Longstreth GF, Boley SJ, American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: epidemiology, risk factors, patterns of presentation, diagnosis, and management of colon ischemia (CI). *Am J Gastroenterol.* 2015;110(1):18-44; quiz 45. doi:10.1038/ajg.2014.395
17. Sherid M, Sifuentes H, Samo S, et al. Risk factors of recurrent ischemic colitis: a multicenter retrospective study. *Korean J Gastroenterol.* 2014;63(5):283-291. doi:10.4166/kjg.2014.63.5.283
18. Feuerstadt P, Brandt LJ. Colon ischemia: recent insights and advances. *Curr Gastroenterol Rep.* 2010;12(5):383-390. doi:10.1007/s11894-010-0127-y
19. Vinuesa CG, Chang PP. Innate B cell helpers reveal novel types of antibody responses. *Nat Immunol.* 2013;14(2):119-126. doi:10.1038/ni.2511
20. Seo H Il, Choi KH, Han KH, et al. Predisposing Factors of Ischemic Colitis: Data from 14 Years of Experience in a Single Center. *Gastroenterol Res Pract.* 2017;2017:1049810. doi:10.1155/2017/1049810
21. Doulberis M, Panagopoulos P, Scherz S, Dellaporta E, Kouklakis G. Update on ischemic colitis: from etiopathology to treatment including patients of intensive care unit. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51(8):893-902. doi:10.3109/00365521.2016.1162325
22. Doulberis M, Panagopoulos P, Scherz S, Dellaporta E, Kouklakis G. Update on ischemic colitis: From etiopathology to treatment including patients of intensive care unit. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51(8):893-902. doi:10.3109/00365521.2016.1162325
23. Theodoropoulou A, Koutroubakis IE. Ischemic colitis: clinical practice in diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol.* 2008;14(48):7302-7308. doi:10.3748/wjg.14.7302
24. Xu Y, Xiong L, Li Y, Jiang X, Xiong Z. Diagnostic methods and drug therapies in patients with ischemic colitis. doi:10.1007/s00384-020-03739-z/Published
25. MacDonald PH. Ischaemic colitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2002;16(1):51-61. doi:10.1053/bega.2001.0265
26. Moszkowicz D, Mariani A, Trésallet C, Menegaux F. Ischemic colitis: the ABCs of diagnosis and surgical management. *J Visc Surg.* 2013;150(1):19-28. doi:10.1016/j.jviscsurg.2013.01.002

27. Mitsudo S, Brandt LJ. Pathology of intestinal ischemia. *Surg Clin North Am.* 1992;72(1):43-63. doi:10.1016/s0039-6109(16)45627-6
28. Halaweish I, Alam HB. Surgical Management of Severe Colitis in the Intensive Care Unit. *J Intensive Care Med.* 2015;30(8):451-461. doi:10.1177/0885066614534941
29. Huguier M, Barrier A, Boelle PY, Houry S, Lacaine F. Ischemic colitis. *Am J Surg.* 2006;192(5):679-684. doi:10.1016/j.amjsurg.2005.09.018
30. Luo CC, Shih HH, Chiu CH, Lin JN. Translocation of coagulase-negative bacterial staphylococci in rats following intestinal ischemia-reperfusion injury. *Biol Neonate.* 2004;85(3):151-154. doi:10.1159/000075065
31. Abe S, Takayama T, Ohta H, et al. Successful treatment with prostaglandin E1 of ischemic colitis complicated by colonic stricture. *Gastrointest Endosc.* 2004;60(1):148-151. doi:10.1016/s0016-5107(04)01526-3
32. Kim SE, Ko IG, Jin JJ, et al. Polydeoxyribonucleotide Exerts Therapeutic Effect by Increasing VEGF and Inhibiting Inflammatory Cytokines in Ischemic Colitis Rats. *Biomed Res Int.* 2020;2020:2169083. doi:10.1155/2020/2169083
33. Kruis W, Schiff M. Combination Treatment with Antibiotics and Glucocorticosteroids for Severe Ischemic Colitis. *Digestion.* 2020;101(5):500-505. doi:10.1159/000501515
34. Yasuhara H. Acute mesenteric ischemia: the challenge of gastroenterology. *Surg Today.* 2005;35(3):185-195. doi:10.1007/s00595-004-2924-0
35. Cosme A, Montoro M, Santolaria S, et al. Prognosis and follow-up of 135 patients with ischemic colitis over a five-year period. *World J Gastroenterol.* 2013;19(44):8042-8046. doi:10.3748/wjg.v19.i44.8042
36. Sun D, Wang C, Yang L, Liu M, Chen F. The predictors of the severity of ischaemic colitis: a systematic review of 2823 patients from 22 studies. *Colorectal Dis.* 2016;18(10):949-958. doi:10.1111/codi.13389
37. Chung JW, Cheon JH, Park JJ, Jung ES, Choi EH, Kim H. Development and validation of a novel prognostic scoring model for ischemic colitis. *Dis Colon Rectum.* 2010;53(9):1287-1294. doi:10.1007/DCR.0b013e3181e74171
38. Zhang M, Xu YJ, Mengi SA, Arneja AS, Dhalla NS. Therapeutic potentials of pentoxifylline for treatment of cardiovascular diseases. *Exp Clin Cardiol.* 2004;9(2):103-111.
39. Lloris Carsi JM, Cejalvo Lapeña D, Toledo AH, Zaragoza Fernandez C, Toledo Pereyra LH. Pentoxifylline protects the small intestine after severe ischemia and reperfusion. *Exp Clin Transplant.* 2013;11(3):250-258. doi:10.6002/ect.2012.0222

40. Ciuffetti G, Mercuri M, Ott C, et al. Use of pentoxifylline as an inhibitor of free radical generation in peripheral vascular disease. Results of a double-blind placebo-controlled study. *Eur J Clin Pharmacol.* 1991;41(6):511-515. doi:10.1007/BF00314976
41. Brasileiro JL, Inoye CM, Aydos RD, et al. Ischemia and reperfusion of rat small intestine using pentoxifylline and prostaglandin E1. *Acta Cir Bras.* 2013;28(11):767-773. doi:10.1590/s0102-86502013001100004
42. Kwiecień S, Brzozowski T, Konturek PC, et al. Gastroprotection by pentoxifylline against stress-induced gastric damage. Role of lipid peroxidation, antioxidizing enzymes and proinflammatory cytokines. *J Physiol Pharmacol.* 2004;55(2):337-355.
43. Lin HI, Chu SJ, Wang D, Feng NH. Pharmacological modulation of TNF production in macrophages. *J Microbiol Immunol Infect.* 2004;37(1):8-15.
44. Parra-Membrives P, Ruiz-Luque V, Escudero-Severín C, Aguilar-Luque J, Méndez-García V. Effect of pentoxifylline on the healing of ischemic colorectal anastomoses. *Dis Colon Rectum.* 2007;50(3):369-375. doi:10.1007/s10350-006-0803-z
45. Tireli GA, Salman T, Ozbey H, Abbasoglu L, Toker G, Celik A. The effect of pentoxifylline on intestinal anastomotic healing after ischemia. *Pediatr Surg Int.* 2003;19(1-2):88-90. doi:10.1007/s00383-002-0741-3
46. Cakmak M, Nayci A, Renda N, Ereku S, Gökçora H, Yücesan S. The effect of corticosteroids and pentoxifylline in caustic esophageal burns. A prospective trial in rats. *Int Surg.* 1997;82(4):371-375.
47. Najafian Y, Hamed SS, Farshchi MK, Feyzabadi Z. *Plantago major* in Traditional Persian Medicine and modern phytotherapy: a narrative review. *Electron Physician.* 2018;10(2):6390-6399. doi:10.19082/6390
48. Samuelsen AB. The traditional uses, chemical constituents and biological activities of *Plantago major* L. A review. *J Ethnopharmacol.* 2000;71(1-2):1-21. doi:10.1016/s0378-8741(00)00212-9
49. Genc Y, Dereli FTG, Saracoglu I, Akkol EK. The inhibitory effects of isolated constituents from *Plantago major* subsp. *major* L. on collagenase, elastase and hyaluronidase enzymes: Potential wound healer. *Saudi Pharm J.* 2020;28(1):101-106. doi:10.1016/j.jsps.2019.11.011
50. Zubair M, Nybom H, Lindholm C, Brandner JM, Rumpunen K. Promotion of wound healing by *Plantago major* L. leaf extracts--ex-vivo experiments confirm experiences from traditional medicine. *Nat Prod Res.* 2016;30(5):622-624. doi:10.1080/14786419.2015.1034714
51. Zubair M, Ekholm A, Nybom H, Renvert S, Widen C, Rumpunen K. Effects of *Plantago major* L. leaf extracts on oral epithelial cells in a scratch assay. *J Ethnopharmacol.* 2012;141(3):825-830. doi:10.1016/J.JEP.2012.03.016

52. Cogo LL, Monteiro CLB, Miguel MD, et al. Anti-Helicobacter pylori activity of plant extracts traditionally used for the treatment of gastrointestinal disorders. *Brazilian Journal of Microbiology*. 2010;41(2):304-309. doi:10.1590/S1517-83822010000200007
53. Rodrigues G, Lima M, De C, et al. Database Survey of Anti-Inflammatory Plants in South America: A Review. *Int J Mol Sci*. 2011;12:2692-2749. doi:10.3390/ijms12042692
54. Rahimi R, Shams-Ardekani MR, Abdollahi M. A review of the efficacy of traditional Iranian medicine for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2010;16(36):4504-4514. doi:10.3748/wjg.v16.i36.4504
55. Atta AH, Mouneir SM. Evaluation of some medicinal plant extracts for antidiarrhoeal activity. *Phytother Res*. 2005;19(6):481-485. doi:10.1002/ptr.1639
56. Mukherjee PK, Das J, Saha K, Giri SN, Pal M, Saha BP. Antipyretic activity of *Nelumbo nucifera* rhizome extract. *Indian J Exp Biol*. 1996;34(3):275-276.
57. Di Carlo G, Autore G, Izzo AA, et al. Inhibition of intestinal motility and secretion by flavonoids in mice and rats: structure-activity relationships. *J Pharm Pharmacol*. 1993;45(12):1054-1059. doi:10.1111/j.2042-7158.1993.tb07180.x
58. Oi H, Matsuura D, Miyake M, et al. Identification in traditional herbal medications and confirmation by synthesis of factors that inhibit cholera toxin-induced fluid accumulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(5):3042-3046. doi:10.1073/pnas.052709499
59. Hussan F, Mansor AS, Hassan SN, Tengku Nor Effendy Kamaruddin TNT, Budin SB, Othman F. Anti-Inflammatory Property of *Plantago major* Leaf Extract Reduces the Inflammatory Reaction in Experimental Acetaminophen-Induced Liver Injury. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2015;2015. doi:10.1155/2015/347861
60. Samuelson AB. The traditional uses, chemical constituents and biological activities of *Plantago major* L. A review. *J Ethnopharmacol*. 2000;71(1-2):1-21. doi:10.1016/s0378-8741(00)00212-9
61. Türel I, Ozbek H, Erten R, Oner AC, Cengiz N, Yilmaz O. Hepatoprotective and anti-inflammatory activities of *Plantago major* L. *Indian J Pharmacol*. 2009;41(3):120-124. doi:10.4103/0253-7613.55211
62. Ringbom T, Segura L, Noreen Y, Perera P, Bohlin L. Ursolic acid from *Plantago major*, a selective inhibitor of cyclooxygenase-2 catalyzed prostaglandin biosynthesis. *J Nat Prod*. 1998;61(10):1212-1215. doi:10.1021/np980088i
63. Kobeasy I, Abdel-Fatah M, Abd El-Salam SM, El-Ola Mohamed ZM. Biochemical Studies on *Plantago Major* L. and *Cyamopsis Tetragonoloba* L. Vol 3.; 2011. <http://www.academicjournals.org/ijbc>

64. Seyoum A, Asres K, El-Fiky FK. Structure-radical scavenging activity relationships of flavonoids. *Phytochemistry*. 2006;67(18):2058-2070. doi:10.1016/j.phytochem.2006.07.002
65. Ozaslan M, Didem Karagöz I, Kalender ME, Kilic IH, Sari I, Karagöz A. In vivo antitumoral effect of *Plantago major* L. extract on Balb/C mouse with Ehrlich ascites tumor. *Am J Chin Med (Gard City N Y)*. 2007;35(5):841-851. doi:10.1142/S0192415X07005314
66. Najafian Y, Hamed SS, Farshchi MK, Feyzabadi Z. *Plantago major* in Traditional Persian Medicine and modern phytotherapy: a narrative review. *Electron Physician*. 2018;10(2):6390-6399. doi:10.19082/6390
67. Türel I, Özbek H, Erten R, Öner AC, Cengiz N, Yilmaz O. Hepatoprotective and anti-inflammatory activities of *Plantago major* L. *Indian J Pharmacol*. 2009;41(3):120-124. doi:10.4103/0253-7613.55211
68. Chiang LC, Chiang W, Chang MY, Ng LT, Lin CC. Antiviral activity of *Plantago major* extracts and related compounds in vitro. *Antiviral Res*. 2002;55(1):53-62. doi:10.1016/s0166-3542(02)00007-4
69. Samuelson AB. The traditional uses, chemical constituents and biological activities of *Plantago major* L. A review. *J Ethnopharmacol*. 2000;71(1-2):1-21. doi:10.1016/s0378-8741(00)00212-9
70. Herbal Medicines. www.veterinaryworld.org
71. Guil JL, Rodríguez-García I, Torija E. Nutritional and toxic factors in selected wild edible plants. *Plant Foods Hum Nutr*. 1997;51(2):99-107. doi:10.1023/a:1007988815888
72. Nazarizadeh A, Mikaili P, Moloudizargari M, Aghajanshakeri S. Therapeutic Uses and Pharmacological Properties of *Plantago Major* L. and Its Active Constituents.; 2013. <https://www.researchgate.net/publication/256494446>
73. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*. 2005;38(12):1103-1111. doi:10.1016/j.clinbiochem.2005.08.008
74. Swartz, HM, Mason, RP, Hogg, N, et al. *Free Radicals and Medicine* 1.
75. Young IS, Woodside J V. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol*. 2001;54(3):176-186. doi:10.1136/jcp.54.3.176
76. Kundi H, Ates I, Kiziltunc E, et al. A novel oxidative stress marker in acute myocardial infarction; thiol/disulphide homeostasis. *Am J Emerg Med*. 2015;33(11):1567-1571. doi:10.1016/j.ajem.2015.06.016
77. Jones DP, Liang Y. Measuring the poise of thiol/disulfide couples in vivo. *Free Radic Biol Med*. 2009;47(10):1329-1338. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2009.08.021

78. Rundhaug JE. Matrix metalloproteinases and angiogenesis. *J Cell Mol Med.* 2005;9(2):267-285. doi:10.1111/j.1582-4934.2005.tb00355.x
79. Lambert E, Dassé E, Haye B, Petitfrère E. TIMPs as multifacial proteins. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2004;49(3):187-198. doi:10.1016/j.critrevonc.2003.09.008
80. Butler GS, Overall CM. Matrix metalloproteinase processing of signaling molecules to regulate inflammation. *Periodontol 2000.* 2013;63(1):123-148. doi:10.1111/prd.12035
81. Griffen TS, Hagihara PF. Ischemic colitis in rats. *Dis Colon Rectum.* 1982;25(7):638-640. doi:10.1007/BF02629530
82. Gomella LG, Flanigan RC, Hagihara PF, Lucas BA, McRoberts JW. The influence of uremia and immunosuppression on an animal model for ischemic colitis. *Dis Colon Rectum.* 1986;29(11):724-727. doi:10.1007/BF02555319
83. Wallace JL, Keenan CM. An orally active inhibitor of leukotriene synthesis accelerates healing in a rat model of colitis. *Am J Physiol.* 1990;258(4 Pt 1):G527-34. doi:10.1152/ajpgi.1990.258.4.G527
84. Carrasco R, Pera M, May FEB, Westley BR, Martinez A, Morales L. Trefoil factor family peptide 3 prevents the development and promotes healing of ischemia-reperfusion injury in weanling rats. *J Pediatr Surg.* 2004;39(11):1693-1700. doi:10.1016/j.jpedsurg.2004.07.017
85. Chiu CJ, McArdle AH, Brown R, Scott HJ, Gurd FN. Intestinal mucosal lesion in low-flow states. I. A morphological, hemodynamic, and metabolic reappraisal. *Arch Surg.* 1970;101(4):478-483. doi:10.1001/archsurg.1970.01340280030009
86. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem.* 2004;37(4):277-285. doi:10.1016/j.clinbiochem.2003.11.015
87. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 2005;38(12):1103-1111. doi:10.1016/j.clinbiochem.2005.08.008
88. Cakir A, Bozali K, Celikten M, et al. Examination of antimicrobial effect of fluoxetine in experimental sepsis model: An in vivo study. *J Biochem Mol Toxicol.* 2023;37(1):e23240. doi:10.1002/jbt.23240
89. Lourenssen SR, Blennerhassett MG. M2 Macrophages and Phenotypic Modulation of Intestinal Smooth Muscle Cells Characterize Inflammatory Stricture Formation in Rats. *Am J Pathol.* 2020;190(9):1843-1858. doi:10.1016/j.ajpath.2020.05.015
90. Jazayeri SF, Ghods R, Hashem Dabaghian F, et al. The Efficacy of Plantago major Seed on Liver Enzymes in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2021;2021:6693887. doi:10.1155/2021/6693887

91. Farid A, Sheibani M, Shojaii A, Noori M, Motevalian M. Evaluation of anti-inflammatory effects of leaf and seed extracts of *Plantago major* on acetic acid-induced ulcerative colitis in rats. *J Ethnopharmacol*. 2022;298:115595. doi:10.1016/j.jep.2022.115595
92. Yazd ZNE, Noshahr ZS, Hosseinian S, et al. Renoprotective Effect of *Plantago major* Against Proteinuria and Apoptosis Induced by Adriamycin in Rat. *J Pharmacopuncture*. 2019;22(1):35-40. doi:10.3831/KPI.2019.22.004
93. Cardoso FCI, Breder JC, Apolinário PP, et al. The Effect of *Plantago major* on Wound Healing in Preclinical Studies: A Systematic Review. *Wound Manag Prev*. 2021;67(1):27-34.
94. Parra-Membrives P, Ruiz-Luque V, Escudero-Severín C, Aguilar-Luque J, Méndez-García V. Effect of pentoxifylline on the healing of ischemic colorectal anastomoses. *Dis Colon Rectum*. 2007;50(3):369-375. doi:10.1007/s10350-006-0803-z
95. Tireli GA, Salman T, Ozbey H, Abbasoglu L, Toker G, Celik A. The effect of pentoxifylline on intestinal anastomotic healing after ischemia. *Pediatr Surg Int*. 2003;19(1-2):88-90. doi:10.1007/s00383-002-0741-3