

132518

T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ  
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**DENEYSEL ÜLSERATİF KOLİT MODELİNDE  
HALOFUGİNONE VE SALOFALK  
KULLANIMININ ETKİLERİ**

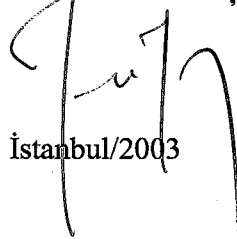
(DENEYSEL ÇALIŞMA)

132518

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Adem KARATAŞ**



İstanbul/2003

## ÖNSÖZ

*Uzmanlık eğitimim boyunca değerli desteklerini gördüğüm anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Ümit Balcısoy'a, cerrahi eğitimim esnasında dostluğunu ve desteğini esirgemeyen ve tez çalışmam sırasında bilgi ve birikiminden istifade ettiğim tez yönetmenim sayın Doç.Dr. Melih Paksoy'a ,tüm hocalarıma, tanışıyor ve beraber çalışıyor olmaktan övünç duyduğum ağabeylerime teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.*

*Ayrıca tezimin gerçekleşmesi sırasındaki emek ve desteklerinden dolayı hocam sayın Prof.Dr.Süha Göksel'e , sayın Doç.Dr Hafize Uzun'a, sayın Prof.Dr. Ahmet Dirican'a ve sevgili Tuğçe Nil Güçlücan'a teşekkür ederim*

2003/Ekim

Adem Karataş

## İÇİNDEKİLER

|                       | <i>Sayfa</i> |
|-----------------------|--------------|
| GİRİŞ _____           | 1            |
| GENEL BİLGİLER _____  | 3            |
| GEREÇ VE YÖNTEM _____ | 14           |
| BULGULAR _____        | 19           |
| GRAFİKLER _____       | 25           |
| TARTIŞMA _____        | 35           |
| SONUÇ _____           | 39           |
| ÖZET _____            | 40           |
| KAYNAKLAR _____       | 42           |

## GİRİŞ

ÜK (ülseratif kolit) rektumu ve değişen seviyelerde proximalini etkileyen , etiyolojisi bilinmeyen, değişik intestinal ve extraintestinal manifestasyonlar gösteren , intermittan ataklarla seyreden nonspesifik bir inflamatuvar barsak hastalığıdır .(1-2)Hastaların % 75' inde remisyon ve alevlenmelerin birbirini izlediği bir seyir vardır.

Ölümlerin çoğu alevlenme dönemlerinde meydana gelir ve hastaların bir kısmı hastalığın bu dönemlerinde acil kolektomiye ihtiyaç duyarlarken , bir kısmı da steroide bağımlı hale gelirler . (3,4,5,6) ÜK seyrinde %30-35 oranında cerrahiye gereksinim olur.Cerrahi gereksinim chron hastalarında daha da yüksek orandadır.Hastaların cerrahiye ihtiyacının azaltılması için remisyonda tutulması önemlidir. İBH' da uzun dönem kronik inflamasyona maruz kalan barsak duvarında fibrosis ve buna bağlı olarak strüktür ve obstrüksiyon gelişir.Bu patolojiler İBH'nın cerrahi tedavisi açısından önemli bir endikasyon teşkil eder.Fibrosisin önlenmesi bu hastalarda cerrahi ihtiyacını azaltacak ve yaşam kalitesini arttıracaktır.(110)

ÜK medikal tedavisinde kullanılan sülfasalazin ve 5 ASA preparatları hastaların % 60-65'inin remisyonda kalmasını sağlayabilmektedir.(6 ) Ayrıca immunomodülatör tedavilerinde remisyon oluşturulmasında ve remisyon idamesinde faydalı oldukları görülmüştür .(7,8,9)

Halofuginone in vivo ve in vitro modellerde kollagen alfa-1 ( 104) gen ekspresyonunu ve kollagen tip 1 sentezini inhibe etmiştir . İnsan fibroblastlarında kollagen üretimini ve kollagen alfa-1 gen ekspresyonunu zayıflattığı gösterilmiştir .(105)

Hayvan modellerinde kolit oluşturmak için farklı maddeler kullanılmaktadır.(10,11,12)Asetik asit modelinde intrakolonik uygulamayı takiben 24 saat içinde histolojik hasar oluşmakta ve 48 saatte maksimum seviyeye ulaşmaktadır.Kolit oluşturmak için en uygun asetik asit konsantrasyonu % 4 dür(13,14)

Bu çalışmada deneysel ÜK modelinde halofuginone kullanımının fibrosisi azaltarak oluşturacağı strüktür ve obstrüksiyonu önleyici etkisini ve hastalığın aktivasyonu ile ilgili laboratuar bulgularına etkisini araştırmayı amaçladık. Ayrıca bir 5-ASA preparatı olan Salofalk ile kollagen sentez inhibitörü halofuginone kullanımı arasındaki histopatolojik ve laboratuar farklılıklarını ÜK zemininde araştırmayı amaçladık.



## GENEL BİLGİLER

Gastrointestinal sistemin inflamatuvar hastalıkları olarak bilinen ÜK ve Crohn kronik, spontan relapslar gösteren , sebebi bilinmeyen hastalıklardır . ÜK kolona sınırlı olup barsak mukozasında ödem , epitel hücrelerinde nekroz, kronik iltihap hücreleri ve polimorfonükleer hücrelerden oluşan kript abseleri, vasküler konjesyon ve ülserler ile karakterize bir hastalıktır . (15,16)

ÜK prevelansı % 0,08-0,12 , insidansı ise 100.000 de 3-15 dir . Irk , etnik köken yaşanan coğrafya insidansı ve prevalansı etkiler . Yahudilerde daha sık görülür . Kuzey Avrupa'da kadın erkek oranı kadın aleyhine değişmiştir. ( 17,2 ) 15-35 yaş arasında daha sık görülür ve 60'lı yaşlar civarında 2. bir pik yapar .( 19) Tutulum yeri ve hastalığın şiddetine bağlı olarak farklılıklar gösterebilir ana semptomlar rektal kanama,karın ağrısı,kanlı mukuslu diare'dir.(20,21,22,23)

### **Etyoloji**

Etyopatogenez halen tam aydınlatılamamış olmakla birlikte ÜK etyolojisi ile ilgili hipotezler arasında infeksiyon allerjisi , diyet unsurları , bakteri antijenlerine veya self antijenlere karşı immun cevaplar ve psikosomatik teori sayılmaktadır . (24,25,26)

Güncel görüş genetik olarak immun regülasyonu bozuk olan kişilerde çevresel faktörlerin immun sistemi aktive etmesi ve bu aktivasyon sırasında ortaya çıkan mediatörlerin doku hasarı oluşturduğu yönündedir. (27,28)

1942 ' de Andresen süte karşı alerjinin ÜK ' e yol açabileceğini öne sürmüştür.(29) Truelove (30) diyetlerinden süt çıkarılmış hastalara tekrar süt vermiş ve hastalığın aigre olduğunu gözlemiştir.Bu gözlem sonucunda hastaların yaklaşık % 20 lik bir kısmında özel diyet uygulamalarının büyük ölçüde faydalı olabileceğini bildirmiştir.(31) Ancak daha sonra yapılan 2 çalışma diet alerjisi görüşünün uygun olmadığını göstermiştir. Birinci çalışmada oral veya intravenöz beslenme ile ÜK atakları arasında bir ilişki olmadığı görülmüş (32)

İkinci çalışmada ise ileostomi yapılarak kolon devre dışı bırakıldığında ÜK seyri etkilenmemiştir.

ÜK etyopatogenezinde enterik bakteri antijenleri veya bakteri ürünlerinin rolü üzerinde durulmasına rağmen infektif bir organizma sürekli olarak izole edilememiştir. Bununla birlikte E. Coliden ÜK 'li hastalarda daha fazla adhesin salındığı ve doku hasarına yol açtığı bildirilmiştir. (33) ÜK 'de anlamlı olarak pozitif bulunan antinötrofil antikolar barsak florası ile çapraz reaksiyon vermektedir. (34) ÜK ve infeksiyon arasındaki ilgiye dair birçok çalışma yapılmasına rağmen hastalığa sebep olabilecek spesifik bir mikroorganizma henüz izole edilememiştir.

Enfektif ajanlar ve diyetten başka iki çevresel faktörün ÜK etyolojisine katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür. Bunlar sigara içilmesi ve oral kontraseptif kullanımıdır. (1)

Bazı çalışmalar ÜK 'in sigara içmeyenlerde sigara içenlerden daha fazla olduğunu, sigara içmeyenlerde ÜK gelişmesinin relatif riskinin yüksek bulunduğunu, bu riskin sigarayı bırakanlarda özellikle 2 yıl içinde daha da yükseldiğini bildirmektedir. (35) Bunun nedeni olarak sigaranın müküs yapısını değiştirme, rektal kan akımını azaltma, yardımcı T ve supresör T hücre oranını değiştirerek immun sistem ve sitokin üretimi üzerine etkileri gibi sebepler gösterilmektedir. (37,38,39) Ayrıca sigara içenlerde mukozal permeabilite düzenleyici 51 cr-EDTA düzeyleri düşük bulunmuştur. (36)

Oral kontraseptif kullananlarda ÜK 'de hafif bir artış gözlemlendiğini bildiren bir çalışma varsada ilişki zayıftır ve veriler sosyal sınıf ve sigara alışkanlıkları ile düzeltildiğinde anlamlı değildir. (40)

### **İmmunopatogeneze**

İnflamatuvar barsak hastalığı ile ilgili çalışmalarda kaydedilen en son ilerlemeler hastalığın patogenezinde önemli özel immunolojik faktörlerin daha iyi anlaşılmasında olduğunu ortaya koymaktadır. (7,8,41) Kolon lamina propriasındaki immunolojik mekanizmalar muhtemelen inflamasyonun patogenezinde katkıda bulunur ve hem hümmoral hem sellüler cevaplara katılır. Güncel görüş lümminal bakteri antijenleri ve ürünlerinin T, B hücreleri ve makrofajlar aracılığıyla immün yanıt oluşturduğu yönündedir. ÜK 'de Th2 immün yanıt verir. (42) Aktive olmuş T hücrelerinden salınan sitokinler epitel hasar oluşturarak inflamasyonu başlatabilir. Bu sitokinler TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  dir. Deneysel kolit modellerinde koliti oluşturmanın T hücreleri ile ilişkisi de gösterilmiştir. (43,44)

Siklosporin T hücre aferezisi ve T hücrelerine özel monoklonal antikorlar gibi T hücrelerine yönlendirilen tedavilerin klinik başarılarında inflamatuvar barsak hastalıklarında T hücreleri ile oluşturulan mukozal doku hasarının önemini vurgulamıştır.(45,46,47).

İnterlokın-1 (IL-1) ve IL-1 reseptör antagonistlerinin (IL-1ra) mukozal konsantrasyonları arasındaki dengesizliğin gösterilmesi,hastalığın kronik oluşuna işaret eden en önemli bulgulardan biridir.(8)

ÜK'in diğer otoimmün hastalıklarla ilişkisini (troid hast,diabet,pernisiyöz anemi) gösteren çalışmalar hastalığın immün yanıtlarla oluştuğuna dair bulgular içermektedir.(48)

## PATOLOJİ

### **Makroskopik Özellikler:**

Hastaların yaklaşık %20'sinde tüm kolon tutulur.%30-40'ında sigmoid kolon proximali %40-50 sinde ise rectosigmoid alan hastalığa katılır.Hastaların tamamında rektum olayın içindedir.Rektumda lokalize olarak görülen vakalar diğer bölge tutulumlarına göre genellikle daha iyi seyreder.(49)

İnflamasyon nedeni ile mukoza hiperemik ödemli ve granüler görünümündedir.Hastalığın ağır seyrettiği durumlarda mukoza hemorajiktir ve lamina propriaya kadar uzanan lineer ülserler görülür.

Uzun süreli hastalıklarda inflamatuvar polipler (pseudoplyp:epitelium regenerasyonunun sonucu olarak) görülebilir.Tekrarlayan ataklar sonucu mukoza atrofik, fibrotik ve özelliklerini yitirmiş olarak görülür.Ancak remisyon dönemlerinde patolojik özellikler tamamen ortadan kalkmış ve normal mukozal patern görünüyor olabilir.

Ağır ataklarda akut dilatasyon gelişebilir.Bu vakalarda barsak duvarı incelir ve mukoza sadece mukoza adacıkları kalacak şekilde yaygın ülserlerle kaplanır.Akut dilatasyon perforasyon ile komplike olabilir ve bu vakalarda serozal yüzde fibrinopürülan eksüda görülebilir.

### **Mikroskopik Özellikler:**

İnflamasyon yoğunlukla mukozada sınırlıdır.Lamia propria ödematik,kapiller dilate ve konjestedir.Eozinofil ve mast hücrelerinin sayısı artmıştır.Nötrofillerin epiteliyumu istilası ile oluşan kript abseleri göze çarpar.Lamina propriada plasma hücrelerinin artışına,izotop dağılımındaki değişiklik eşlik eder.Normalde Ig A dominant olarak bulunurken inflamatuvar hastalıklarda Ig G ve Ig M hakimiyeti söz konusudur.

ÜK tanısı koyduracak patolojik değişiklikler; bozulmuş kript yapısı, kript atrofi, kript sayısının milimetrede 6 dan daha az olacak şekilde interkript mesafenin artması,irregüler mukozal yüzey, bazal lenfoid birikimler ve kronik inflamatuvar infiltratı içerir.

İnflamasyon arttıkça yüzey epitel hücreleri yassılaştır ve sonuçta ülserleşir.ülserler derin olabilir.Akut dilatasyonda ülserasyon kasa uzanabilir ve iskemik nekroz gelişebilir.

### **Klinik Özellikleri**

ÜK'in majör semptomları diare,rektal kanama ve mukus çıkışı ve karın ağrısıdır.Hastalığın klinik seyri ve prognozu hastadan hastaya değişir.Hastaların %80 'inde remisyon ve alevlenmelerin birbirini izlediği bir seyir (intermittan tip) varken %10-15 inde hiç remisyon girmeden semptomatik bir tablo (continuos tip) vardır.%1 hastada ise ilk ataktan sonra hastalık tekrarlamaz.(50)

Hastalığın şiddeti ile ilgili klinik kriterler Truelove ve Witts tarafından konulmuştur;basit,uygulaması kolay,değeri kanıtlanmış kriterlerdir.(51)

Buna göre:

Hafif ÜK: Günde 4 kereden az kanlı veya kansız dışkılama,sistemik rahatsızlık yok,normal sedimentasyon düzeyi

Orta ÜK: Minimal sistemik rahatsızlık,günde 4 kereden fazla dışkılama

Ağır ÜK: Günde 6 kereden fazla kanlı dışkılama, ateş, taşikardi, anemi, ESR 30 mm/saat üzerinde

Hastalığın şiddetini değerlendirmede klinik verilerin yanı sıra kolonoskopik(52), histolojik kriterler (53) ve laboratuvar verileri kullanılır.

### **Kolonoskopik değerlendirme :**

0-Normal mukoza

1-Vasküler patern kaybı

2-Granüler ancak nonfajil mukoza

3-Fajil mukoza

4-Spontan kanama,ülserasyon

### **Histolojik değerlendirme:**

1-Özelliksiz inflamasyon: Limfosit odakları ve kronik inflamasyona ait değişiklik görülebilir ancak kript abseleri,epitelyal destrüksiyon ve akut inflamasyon yoktur.

2-Orta ve hafif inflamasyon:Ödem,vaskülarite ve kronik inflamasyon hücrelerinde artış ancak sağlam epitelyum

3-Ağır inflamasyon:Akut ve kronik inflamasyon hücrelerinin yoğun infiltrasyonu.Kript abseleri,epitelyumda ülserasyon,pürülan eksüda

Aktif hastalıkta serum akut faz reaktanlarında da değişimler görülür. CRP, trombosit sayımı ve ESR artarken hemoglobin ve albümin seviyesi düşer.(54)

### **Ekstraintestinal Bulgular:**

ÜK 'te hastalarda ekstraintestinal bulgular yaygın bir ortaya çıkış şeklidir.(55) Bunlar cilt, ağız, gözler, eklemler ve hepatobilier ve vasküler sistemle ilgili olabilir.

Erythema nodosum ve pyoderma gangrenosum cilt ile ilgili lezyonlardır.Eritema nodosum tedaviye duyarlılık sonucu görülebildiği gibi % 2-4 oranında hastalığın aktivitesi ile ilgili de olabilir.Pyoderma gangrenosum çoğunlukla aktif hastalıkla ilişkilidir.(1,56)

Ağız içinde aftöz ülserler aktif ÜK hastalarının en az %10'unda görülür ve hastalık remisyona girdiğinde kendiliğinden kaybolur.

Gözde episklerit ve anteior üveit aktif koliti olanlarda % 5-8 oranında oluşabilir.Hafif konjüktivit de sıklıkla vardır.Büyük eklemleri etkileyen ve asimetrik dağılım gösteren akut artropati % 10-15 oranında görülebilir.% 12-15 hastada HLA-B27 negatifliği ile beraber bulunan sakroileit görülür.Bu hastalar ankiroz an spondilite ilerlemezler.% 1-2 hastada ankiroz an spondilit görülür.Ankiroz an spondilitin hastalığın aktivasyonu ile ilişkisi yoktur.

Karaciğer ile ilgili olarak şiddetli ÜK atakları esnasında hastalarda transaminazlar ve alkalin fosfataz seviyelerinde hafif yükselmeler görülebilir.Ancak remisyon ile normale döner.

Karaciğer ile ilgili asıl komplikasyon hastaların %3'ünde görülen primer sklerozan kolanjittir.( 56,57)Bu karaciğer hastalığının nedeni bilinmemekle birlikte hastaların

çoğunluğunun (%70) HLA-DR3 B8 haplotipine ve düşük titrelerde düz kas,parietal hücre ve nükleer antijenlere karşı otoantikörlara sahip olduğu dikkat çekmiştir.Son zamanlarda ÜK'i olan PSK'li hastalarda perinükleer boyanma özelliği gösteren yüksek titrelerde (P-ANCA,anti-laktoferrin) antikörları gösterilmiştir.(58,59,60)Sklerozan kolanjitin kolitin seyiri ile bir korelasyonu yoktur ve ilerleyicidir.Medikal tedavi (Ürsodeoksikolikasit) ilerleyişı geciktiriyor gibi görünsede bu hastalığın tek tedavisi KC transplantasyonudur.(61)

### Lokal Komplikasyonlar

İntestinal trakt ile ilgili komplikasyonlar perianal fissürden kolorektal kansere kadar geniş bir alana yayılır.

Perianal lezyonlar Crohn hastalığında görüldüğü kadar sık olmamakla birlikte ÜK'te de görülür.Bu lezyonlarda mümkün olduğunca cerrahi tedaviden kaçınılarak medikal tedavi denenmelidir.

Hastalığın ağır atakları ile görülebilen masif kanama %2-3 oranında görülür.Atağın tedavisi ve transfüzyonla kanama genellikle durur.24-48 saat içinde 6-8 ünite kan verilmesine rağmen kanama devam ediyorsa acil kolektomi düşünölmelidir.(56,57)

Şiddetli ÜK atağındaki hastada haustrasyon kaybı ile birlikte transvers kolon çapının 6 cm'den fazla olması şeklinde tanımlanmış olan akut dilatasyon (Toksik Megakolon) ciddi bir komplikasyondur.(62)

Hipokalemi ve opiatların kullanımı bu tabloyu tetikler.(63)Akut atak sırasında hasta ilk görüldüğünde dilatasyon mevcutsa sıvı ve potasyum replasmanı ile birlikte IV steroid verilerek medikal tedaviye başlanmalıdır.Yaklaşık % 50 oranında medikal tedaviye yanıt alınır.(64)Medikal tedavinin yanıt vermediği durumlarda acil kolektomi yapılmalıdır.

Uzun süreli ÜK hastalığı olanlarda kısalmış,daralmış kolonda fibröz ströktür komplikasyonu gelişebilir.Ströktürler nadiren tam obströksiyona yol açtıklarından doğrudan kolektomi endikasyonu konulmamalıdır.(1,56)

1930'lardan bu yana ÜK'in kolorektal kansere yol açtığı bilinmektedir.Son 10 yıldır yapılan çalışmalarla bu ilişki ispat edilmiştir.(66,67) Erken yaşta tanı konulan ve kronik seyirli olan hastalarda riskin daha yüksek olduğu bildirilmiştir.(69)Bu nedenle bir çok yazar yıllık kolonoskopik takibin yapılamayacağı hastalarda kolektomi uygulanmasının gerekli olduğunu bildirmektedir.(67,68)

## TEDAVİ

ÜK'de tedavi atağın tedavisi ve idame tedavi olarak iki ana başlıkta incelenebilir. Doğru tedavilerle ağır ataklarda ölüm oranı %37'lerden %1'lere kadar düşmüştür. Ağır ataklarda hasta hospitalize edilmeli sıvı-elektrolit replasmanı yapılmalı ve ilk adım olarak glukokortikoidler başlanmalıdır.(70) ÜK tedavisinin diğer bir kilometre taşı sülfasalazindir. Bu preparat mukozada emilmez ve lokal olarak tedavi edici etkisini gösterir.

### **Glukokortikoidler:**

ÜK tedavisinde kortikosteroidlerin etkinliği Truelove ve Ark'nın yaptığı bir çalışma ile 1950'li yıllarda ispatlanmıştır.(51) Atakların tedavisinde agresif davranılmalı ve sistemik kortikosteroidler kullanılmalıdır. Sıvı elektrolit replasmanını takiben 300 mg/gün hidrokortison, prednisolon 60-80 mg/gün, metil prednisolon 48-60 mg/gün IV olarak verilir. 5-7 gün içinde hastada iyileşme olur ve 40 mg/gün oral tedaviye geçilir. % 20-30 oranında hasta bu tedaviye yanıt vermez ve acil kolektomi gerektirir.

Rosenberg ve ark. şiddetli ÜK'i olan hastalarda cerrahiden kaçınmak amacıyla günlük pulse doz steroid tedavisi (1 g/gün) metilprednisolon 3 gün süreyle denemişler ve bu yoğun tedavi ile 20 hastanın 12'sinde iyileşme görülmüştür.(71) Aktif hastalığı rektumda sınırlı kalmış hastalara lavman veya suppozituar şeklinde lokal steroid uygulanabilir. Topikal kortikosteroidler sol kolon tutulumu olan hastalarda etkili olmakla birlikte absorbe olup sistemik yan etkilere yol açmaktadır. Bu yan etkilerden sakınmak için yeni topikal steroidler geliştirilmiştir. Bunlar beclomethazone, budesonide ve tixocortol pivalate'dir.(72) Özellikle budesonide'in proktosigmoidoskopik ve histolojik skorlamalarla prednisolon lavmanlarına üstün olduğu gösterilmiştir.(73) Hafif ve orta aktiviteli hastalığı olanlara aktivitenin şiddetine göre 20-60 mg/gün oral steroid verilebilir.

### **Aminosalisilatlar:**

Genellikle aktif ÜK remisyona girdikten sonra idame tedavisinde kullanılırlar. 1960'lı yılların ortalarında sülfasalazinin remisyona idamesinde en önemli ilaç haline gelmesi inflamatuvar barsak hastalığının medikal tedavisinde önemli bir aşama olmuştur.(3) Sülfasalazin 5 amino salisilik acid (5-ASA) ve sülfapiridin in bir azo bağı ile birleşmesinden oluşmuştur. Kolona kadar emilmeden ulaşan sülfasalazin burada kolon bakterilerince azo bağından kurtularak kolon mukozasında emilmeyen ve intraluminal etki gösteren 5-ASA haline gelir. Sülfapiridin sadece taşıyıcı olarak iş görür. Sülfasalazinin doza

bağımlı ve dozdan bağımsız olarak görülebilecek bazı yan etkileri vardır. Başağrısı, dispepsi, abdominal sıkıntı doza bağlı ve sülfapiridin etkisi ile ortaya çıkar;döküntü,aplastik anemi, pankreatit, lupus benzeri döküntü nefrotoksisite hepatit doza bağlı değildir. Ayrıca sülfasalazin sperm morfolojisini etkileyerek reversible infertiliteye sebep olur. (72,74)Bu yan etkilerin çoğu sulfapiridin grubuna bağlı olarak ortaya çıktığından PH bağımlı olarak taşınan 5-ASA formülleri denenmiş(asacol,claversal,salofalk,pentasa)ancak bunlardan herhangi birinin sülfasalazine üstünlüğü gösterilmemiştir.(75,76,77)Ayrıca bu tedavi esnasında görülen nefrotoksisiteden sorumlu etkinin yüksek serum 5-ASA düzeyleri olduğu düşünülmektedir.Yeni ilaçlar arasında kolona 5-ASA sağlamada en güvenilir olanlar olsalazine ve balsalazide'dir.Optimal etki sağlamak için kullanılan idame dozu olsalazine için 1g/gün balsalazide için 2,5-3 gr/gün' dür.Sülfazalazin ve 5-ASA preparatları ÜK hastalarının %60-65'inin remisyonda kalmasını sağlayabilmektedir.(6)Aminosalisatlarla idame tedavisi yapılan hastaların %30-40'ında 1 yıl içinde nüks görülmektedir.Bu nedenle ÜK tedavisinde başka preparatlarla ilgili çalışmalar hız kazanmıştır.

#### **İmmunosupresif Ajanlar:**

Son zamanlarda tedaviye dirençli aktif ÜK hastalarında kullanılan immunosupresif ilaçlar idame tedavisinde de denenmiştir.İmmunosupresif ajanlarla yapılan çalışmalar bu ajanların aktif hastalığı iyileştirmede steroid dozlarını azaltmada perianal hastalıkları iyileştirmede ve remisyonun idamesinde etkili olduğu göstermiştir.(9,78)İmmunomodülatör ilaçlar lenfositlerin aktivasyonunu proliferasyonunu etkilerler.Azathioprine ve 6-MP pürin analoglarıdır ve pürin ribonükleotid biosentezini inhibe ederek, T hücrelerine bağlı cevapları etkileyerek antiinflamatuvar özellik gösterirler(79)Bu ilaçlarda klinik etkinin görülebilmesi için en az 3 aya ihtiyaç vardır.İdame dozları 6-MP için 1-1,5 mg/kg/gün,azathiopirine için 2-2,5 mg/kg/gün olarak belirlenmiştir.Bu ilaçlar steroide cevap vermeyen (refractory) yada steroide bağımlı (corticosteroid-dependent) hastalarda kullanılır.

Siklosporin bir başka immunomodülatör ilaçtır.IL-2,IL-3,IL-4,IFN-8 gibi sitokinlerin üretimini inhibe eder.(9)Genellikle medikal tedaviye yanıt vermeyen,artık total kolektominin kaçınılmaz olduğu düşünülen şiddetli fulminan gidişli ÜK'li hastalarda yüksek doz kullanılarak kolektomiden kurtarmak amaçlanır.Düşük doz oral tedavisi etkili bulunmamıştır.Şiddetli seyreden Crohn hastalığında ve tedaviye dirençli fistülleri olan hastalarda 4 mg/kg/gün intravenöz verildiğinde de etkili olduğu bildirilmektedir.(80)Distal kolit ve proktit de enema olarak da kullanılabilir.(81)

MTX (methotrexate) DNA sentezinde önemli görevi olan dihidrofolat redüktaz enziminin inhibitörüdür.IL-1 aktivitesini de engeller.(7,79)İnflamatuar barsak hastalarında semptomların iyileşmesinde ve steroid ihtiyacının azalmasında haftalık 25 mg MTX enjeksiyonlarının faydalı olabileceği bildirilmiştir.

FK 506 gibi immunosupresifler,T hücre aferezisi gibi yöntemler inflamatuar barsak hastalıklarının tedavisinde yeni kullanılan yöntemlerdir.(7,79)

### **Antibiyotikler:**

Sepsis dışında antibiyotiklerin ÜK tedavisinde rolleri fazla değildir.Fulminan kolit ve toksik megakolon hallerinde IV antibiyotikler uygulanabilir.ÜK hastalarında kolektomi ve ileal pouch anal anastomozlardan sonra meydana gelen poşit; metronidazol veya siprofloksasin ile tedaviye iyi yanıt verir.

### **CERRAHİ TEDAVİ**

İnflamatuar barsak hastalıklarının tedavisinde zaman zaman cerrahiye ihtiyaç duyulur.Aşağıda cerrahi endikasyonlardan kısaca bahsedilmektedir.

- 1-Medikal tedaviye yanıtız ağır ataklar
- 2-Ağır atakların komplikasyonları (perforasyon,akut dilatasyon,obstrüksiyon)
- 3-Yaşam kalitesini düşüren kronik (continue) hastalık
- 4-Displazi yada kanser gelişimi

### **PROGNOZ**

Hastaların %80'inde hastalık ataklar halinde seyrederek.Atakların arasında remisyon dönemleri mevcuttur.%10-15 hastada hastalık kronik continue seyir gösterir ve bu hastaların çoğu ilk ağır atakta acil kolektomiye ihtiyaç duyarlar.(82)Kopenhag'da yapılan bir çalışma hastaların yaklaşık % 1'inde hastalığın tek atak şeklinde görülebileceği ve bir daha nüks etmediğini bildirmiştir.(83)

ÜK'de prognoz 4 etkene bağlanmıştır.Hastalığın tutulum yeri ve yaygınlığı,hastalığın şiddeti,hastalığın süresi ve hasta üzerindeki etkisidir.(50,84,85)ÜK seyri esnasında her geçen yıl kolektomiye ihtiyaç %1 oranında artmaktadır

Bazı hastalarda hastalık yalnızca rektumla sınırlıdır ve genellikle iyi seyirlidirler. Powel-Tuck ve ark hastalığa yakalanma süresi ile proktitin yaygın hastalığa dönüşmesi

arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir.Buna göre geçen süre proktit yaygınlaşmasını arttırmaktadır.(86,87)

Leijonmarck ve ark'ın 1586 ÜK'li hasta üzerinde yaptıkları çalışmada kümülatif kolektomi oranının 5 yılda %32, 25 yılda % 65 olduğunu ve kolektomi oranını etkileyen ana etkenin tanı sırasında hastalığın yaygınlığı olduğu bildirilmiştir.(88).Earmer ve ark ise 1116 olguda prognozu kötü yönde etkileyen etkenlerin şiddetli kolit atakları,tanı sırasında hastalığın yaygınlığı,artrit ve artralji gibi önemli semptomların varlığı,tanı sırasında ileri yaş ve şiddetli kanama olduğunu ileri sürmüştür.(57)

Prognoz açısından kötü sonuçlara sahip 2 hasta grubu çok erken yaşta yakalananlar ile 50 yaş üzeri tutulumlardır.(89,90)

Wichener ve ark tarafından 30 yıl izlenen çocuklukta başlamış 316 ÜK olgusunun uzun süreli prognoz sonucu olarak %37 kolektomi ihtiyacı,%5,4 ölüm,% 3 kanser gelişimi olarak bildirmiştir.(91)

ÜK'de ölümlerin büyük çoğunluğu ilk 2 yıl içinde olmakta bundan sonra hayatta kalma genel popülasyona paralel seyretmektedir.Bu erken ölüm,ÜK'in hayatı tehdit eden masif kanama,toksik dilatasyon ve perforasyon gibi komplikasyonlarla birlikte şiddetli başlangıcına bağlıdır.(92,93,94)

ÜK mortalite oranları glukokortikoid ve sülfasalazin kullanımına başlanmasından sonra dramatik olarak azalmıştır.Ağır bir ÜK atağındaki mortalite oranı % 37 den % 2 lere düşmüştür.uzun dönemde beklenen sürvi Avrupada ve Amerikada beklenenden çok az farklıdır.(95,96)

ÜK'de yalnızca yaşam süresi değil yaşam kalitesi de hastaların değerlendirilmesinde önemli bir parametredir.Bu hastaların yaşam kalitesi hastalığın seyrine göre az yada çok olarak etkilenmiştir.(97)Ancak medikal tedavinin gelişmesi sonuca bu hastaların yaşam kalitesi artırılmıştır.Danimarka'da yapılan bir çalışma bu hastalarla,başka bir akut hastalığa sahip hastalar arasında sosyal,psikolojik,cinsel ve evlilik sorunları açısından küçük farklar olduğunu göstermiştir.(98)

## HALOFUGİNONE HYDROBROMİDE

Halofuginone “Dichora febrifuga” bitkisinden izole edilmiş olup,hindi ve tavuklarda koksidiostat olarak kullanılırken,murine graft versus host hastalığı gibi aşırı kollajen depolanmasıyla birlikte seyreden hastalıkların hayvan modellerinde deri kollajen sentezini baskıladığı fark edilmiştir.(99)Bleomycine verilerek pulmoner fibrozis oluşturulan sıçanlarda halofuginone’un fibrozisi azalttığı gösterilmiştir.(100) Dimethylnitrosamine verilerek oluşturulan karaciğer sirozunu önlemiştir.Operasyonu takiben gelişen peritendöz yapışıklıkları azaltmış(101) ve yine sıçanlarda postoperatif batın içi yapışıklığı önlediği rapor edilmiştir.(102)Vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ederek anastomoz intima hiperplazisini önlemiştir.(103)Glomerulopatilerde ve ileri glomerüler lezyonlarda mesangial hücre proliferasyonunu ve ekstraselüler matriks birikimini önleyerek son dönem böbrek yetmezliğine gidişi engellediği deneysel çalışmalarda rapor edilmiştir.

Tüm bu modellerde halofuginone’in vitro ve in vivo olarak kollajen alfa-1(I) gen ekspresyonunu ve kollajen Tip I sentezini inhibe etmiştir(104).Kültürde halofuginone’un kronik graft versus host hastalıklı ve sklerodermalı hastalardan türetilen insan fibroblastlarının kolajen üretimini ve kollajen alfa-1(I) gen ekspresyonunu zayıflattığı gösterilmiştir.(105)Ayrıca halofuginone normal insan deri fibroblastlarında Transforming Growth Faktor beta (TGF-B)’nın uyardığı kollajen Tip alfa-1(I) gen ekspresyonunu da zayıflatmıştır,ama Tip alfa-2(I),Tip (II),Tip (III) ve Tip X’a etkisi olmamıştır.(106)Son zamanlarda kronik graft versus host hastalığı olan bir hastada halofuginone topikal olarak kullanılmış ve kollajen afa-1 (I) gen ekspresyonu azalttığı klinik olarak da gösterilmiştir.(107)

Kollajen vücuttaki tüm destek dokuların temel bileşigidir.Kollajen döngüsü tümör bünyesini,yeni damarların oluşumunu ve metastatik yayılımı engeller.Halofuginone kollajen üretimini önlemek suretiyle tümörün büyümesi için gerekli olan anjiogenezis,hücre proliferasyonu ve hücre migrasyonu gibi çeşitli hücrel aktivitelerini bozar.Halofuginone’a spesifik olan bu mekanizma panstazis olarak adlandırılır ve yeni bir anti-tümör ajan sınıfını oluşturmuştur.Tümörün stromal desteğini bozarak,halofuginone deneysel çalışmalarda mesane,prostat,meme,deri ve akciğer kanserinin tedavisinde kullanılmaktadır.(109)

## **GEREC ve YÖNTEM**

Çalışmamızda 160-180 gr ağırlığında 60 adet Wistar – Albino tipi dişi sıçan kullanılmıştır. Deneysel kolit modeli oluşturmak ve Salofalk ile Halofuginone' un kolit modelindeki etkisini araştırmak amacıyla her biri 10 adet sıçandan oluşan 6 ayrı grup oluşturuldu. Bir grup kontrol grubu olmak üzere sham opere edildi, diğer 5 grup eş zamanlı olarak kolit yapıldı. Deneysel kolit oluşturmak için 2 ml % 4 lük asetik çözeltisi anüsten 5 numara nelaton sonda ile 8 cm girilerek intrakolonik uygulandı. Asetik asit uygulamasını takiben sıçanlar trendelenburg pozisyonunda 45 saniye tutuldu.



Resim 1-Rektal yoldan asetik asit ve ilaç uygulanması

**Kontrol Sham opere**

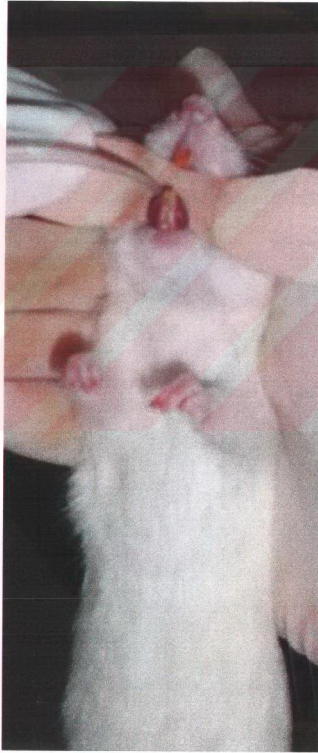
**Grup 1** kolit oluşturularak tedavisiz takip edildi. (**Kolit**)

**Grup 2** ye kolit oluşumunu takiben 2 hafta boyunca oral gavaj ile 0,2 mg/kg/gün halofuginone verildi (**O-HF**)

**Grup 3** e kolit oluşumunu takiben 2 hafta boyunca rektal yoldan 0,2 mg/kg/gün halofuginone verildi. (**R-HF**)

**Grup 4** e kolit oluşumunu takiben 2 hafta boyunca oral gavaj ile 3 mg/gün salofalk verildi. (**O-SLF**)

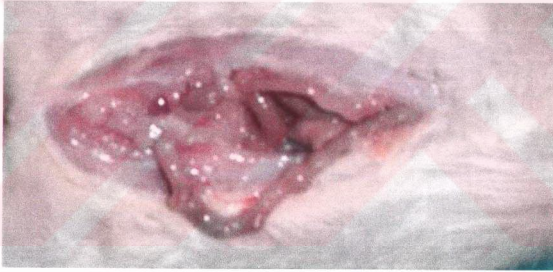
**Grup 5** e kolit oluşumunu takiben 2 hafta boyunca rektal yoldan 3 mg/gün salofalk verildi. (**R-SLF**)



Resim 2-Oral gavaj ile ilaç uygulanması

Bütün gruplara 2. haftanın sonunda servikal dislokasyon ile sakrifikasyon işlemi gerçekleştirildi. Tüm operasyonlar steril olmayan temiz koşullarda yapıldı. Polivinil prolidon ile cilt temizliği yapıldı. Karın alt kısmına 3-4 cm median insizyon yapılarak batına girildi. İntrakardiyak ponksiyon yapıldı. Bütün sıçanlarda rektum ve proksimalini içeren 8 cm lik distal kolon çıkarıldı. Alınan kanlar IL-6 ve TNF- $\alpha$  bakılmak üzere heparinli tüplere konuldu.

Çıkarılan kolon parçaları uzun eksenine paralel olarak kesilerek 2 parçaya ayrıldı. Parçaların distal ve proksimalini tespit etmek amacıyla 3/0 ipek sütür ile işaret konuldu. Parçalardan biri % 10 luk formol içine konularak histopatolojik tetkike gönderildi. Diğer parça ise hidrokspirolin, MDA, SOD, glutatyon tayini için alüminyum folyo içinde -40 santigrat derecede derin dondurucuya konuldu.



Resim 3-Median insizyon ve diseke edilmiş distal kolon

### **Dokularda MDA,SOD,Glutatyon ve Hidrokspirolin ölçümü**

Sakrifikasyon işlemi takiben rektum ve proksimalini içeren 8 cm lik kolon segmenti rezeke edildikten sonra uzun eksenine paralel olarak ikiye ayrıldı. Parçalardan biri % 10 luk formaldehit solusyonu içinde histopatolojik incelemeye gönderildi. Diğer parça alüminyum folyo içinde -40 santigrat derecede derin dondurucuda saklanmıştır. Çalışma günü çözülen dokuların nemi alındıktan sonra, doku numuneleri hassas terazi ile tartılmıştır.

Serum fizyolojik içinde, Potter tipi cam homojenizatör (Heidolph-RZR 2021 Germany) kullanılarak homojenize edilmiş ve % 20 lik (% 20gr /ml) homojenatlar hazırlanmıştır.Homojenatlar daha sonra; hidroksiprolin için hazırlanmış olanlar 1500 rpm'de 15 dk, MDA ve SOD için hazırlanmış olanlar 3000 rpm'de 10 dk, Glutatyon için hazırlanmış olanlar 15000 rpm'de 15 dk santrifüj edilmiştir.

### **Hidroksiprolin Tayini**

Hidroksiprolin düzeyi ölçümü için ayrılan süpernatantlara eşit miktarda HCl katılarak 16-18 saat hidrolize edilmiştir.Çalışma hidroksiprolin kiti (hypronisticon,Organon,Holland) ile sürdürülmüştür.Oluşan renkli bileşiğin absorbansı 560 nm'de spektrofotometrik olarak değerlendirilerek doku hidroksiprolin düzeyi µg/mg yaş doku olarak hesaplanmıştır.

### **MDA Tayini**

Lipid peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehit'in asit ve sıcak ortamlarda tiobarbitürik asit ile verdiği reaksiyon sonucu rengin 535 nm de spektrofotometrik analizidir.Doku MDA sonuçları nmol/gr yaş doku olarak verilmiştir.

### **GSH Tayini**

5-5'-ditiobis-2-nitrobenzoik asit ayrıracı ile sülfhidril bileşiklerinin oluşturduğu stabil sarı renkli bileşiğin absorbansı 412 nm de okunur.Doku GSH sonuçları mg/gr olarak verilmiştir.

### **SOD Tayini**

SOD aktivitesinin tayininin esası ksantin/ksantin oksidaz sistemi ile oluşturulan süperoksid anyonlarının nitrobluetetrazoliumu indirgenmesinin SOD tarafından inhibisyonuna dayanır.sonuçlar U/gr olarak verilmiştir.

### **IL-6, TNFα Değerlerinin ölçümü**

IL-6, TNFα enzimatik immunoassay (ELISA) yöntemi ile R@System kiti kullanılarak ölçüldü.

## Histopatolojik inceleme

Sakrifikasyon islemini takiben rektum ve proksimalini iceren 8 cm lik kolon segmenti rezeke edildikten sonra uzun eksenine paralel olarak ikiye ayrildi.Histopatolojik inceleme için ayrılan parça % 10 luk formaldehit solusyonu içinde saklandı.Doku örnekleri rutin işlemleri takiben parafine gomüldü.Parafin bloklardan alınan kesitler hematoxilen-eozin ile boyanarak ışık mikroskobunda incelendi.

Piyesler kript zararı,zararın yaygınlığı,hasarın derinliği,iltihap yoğunluğu,iltihabi hücre tipleri,iltihap derinliği,kriptit yoğunluğu,erozyon-ülser varlığı ve lokal peritonit gibi parametrelere göre değerlendirildi.

Değerlendirilen kolonda kolit şiddeti,kript zararının yoğunluğuna (+,++,+++), iltihabi infiltrasyonun duvar katlarındaki derinliğine ve peritonit varlığına göre 0'dan 4' e kadar skorlandı.

## KOLİT SKORLAMASI

| Aktivasyon derecesi | İltihabın Duvar Katlarındaki Derinliği | Peritonit | Skorlama        |
|---------------------|--|-----------|-----------------|
| +++                 | Transmural                             | Var       | Skor 0 Çok kötü |
| +++                 | Submukoza                              | Var       | Skor 1 Kötü     |
| + / ++              | Submukoza                              | Var       | Skor 2 Orta     |
| + / ++              | Submukoza                              | Yok       | Skor 3 İyi      |
| Normal / + / ++     | Mukoza                                 | Yok       | Skor 4 Çok iyi  |

## İstatistiksel inceleme

Grupların istatistiksel olarak karşılaştırılmaları sırasında SPSS-istatistik paket programı kullanıldı.SPSS programında ise tek yönlü varyans analizi yöntemi(one-way ANOVA) uygulandı.Grupların Post Hoc testleri Bonferroni' ye göre yapıldı.Histopatolojik sonuçların değerlendirilmesinde Man Whitney U testi kullanıldı.

## BULGULAR

| Grup | Denek sayısı | Ortalama | Standart Sapma ( $\pm$ ) | Min  | Max  |
|------|--------------|----------|--------------------------|------|------|
| K    | 10           | 904,20   | 30,53                    | 860  | 956  |
| 1    | 10           | 1389,10  | 51,26                    | 1310 | 1460 |
| 2    | 10           | 1168,20  | 2099                     | 1135 | 1196 |
| 3    | 10           | 11081,40 | 21,13                    | 1047 | 1118 |
| 4    | 10           | 1287     | 28,73                    | 1236 | 1328 |
| 5    | 10           | 1226,20  | 22,36                    | 1196 | 1254 |

Tablo 1. IL-6 Değerlerinin Ortalama ve Standart sapmaları

| Karşılaştırma | fark     | Standart hata | p     |
|---------------|----------|---------------|-------|
| K-1           | -484,900 | 13,8727       | 0,000 |
| K-2           | -264,000 | 13,8727       | 0,000 |
| K-3           | -177,200 | 13,8727       | 0,000 |
| K-4           | -382,800 | 13,8727       | 0,000 |
| K-5           | -322,000 | 13,8727       | 0,000 |
| 1-2           | 220,900  | 13,8727       | 0,000 |
| 1-3           | 307,700  | 13,8727       | 0,000 |
| 1-4           | 102,100  | 13,8727       | 0,000 |
| 1-5           | 162,900  | 13,8727       | 0,000 |
| 2-3           | 86,800   | 13,8727       | 0,000 |
| 2-4           | -118,800 | 13,8727       | 0,000 |
| 2-5           | -58,000  | 13,8727       | 0,002 |
| 3-4           | -205,600 | 13,8727       | 0,000 |
| 3-5           | -144,800 | 13,8727       | 0,000 |
| 4-5           | 60,800   | 13,8727       | 0,001 |

Tablo 2. IL-6 değerlerinin 6 gruba göre tek yönlü varyans analizi

IL-6 değerleri bütün gruplarda anlamlı olarak farklı bulunmuştur( $p<0,05$ ).Ortalama IL-6 değerleri en yüksek tedavisiz kolit grubunda (Grup 1) bulunurken ( 1389,10 $\pm$ 51,26), tedavi uygulanan gruplarda en düşük sonuç Grup 3 de bulunmuştur(1081,40 $\pm$ 21,13)

| Grup | Denek sayısı | Ortalama | Standart sapma( $\pm$ ) | Min    | Max    |
|------|--------------|----------|-------------------------|--------|--------|
| K    | 10           | 512,40   | 28,38                   | 473,00 | 554,00 |
| 1    | 10           | 814,00   | 43,04                   | 752,00 | 896,00 |
| 2    | 10           | 709,20   | 29,93                   | 674,00 | 758,00 |
| 3    | 10           | 623,90   | 33,74                   | 572,00 | 672,00 |
| 4    | 10           | 743,90   | 21,72                   | 709,00 | 781,00 |
| 5    | 10           | 732,50   | 28,50                   | 687,00 | 764,00 |

Tablo 3. TNF- $\alpha$  Değerlerinin ortalama ve standart sapmaları

| Karşılaştırma | Fark     | Standart hata | p     |
|---------------|----------|---------------|-------|
| K-1           | -301,600 | 14,1173       | 0,000 |
| K-2           | -196,800 | 14,1173       | 0,000 |
| K-3           | -111,500 | 14,1173       | 0,000 |
| K-4           | -231,500 | 14,1173       | 0,000 |
| K-5           | -220,100 | 14,1173       | 0,000 |
| 1-2           | 104,800  | 14,1173       | 0,000 |
| 1-3           | 190,100  | 14,1173       | 0,000 |
| 1-4           | 70,100   | 14,1173       | 0,000 |
| 1-5           | 81,500   | 14,1173       | 0,000 |
| 2-3           | 85,300   | 14,1173       | 0,000 |
| 2-4           | -34,700  | 14,1173       | 0,258 |
| 2-5           | -23,300  | 14,1173       | 1,000 |
| 3-4           | -120,000 | 14,1173       | 0,000 |
| 3-5           | -108,600 | 14,1173       | 0,000 |
| 4-5           | 11,400   | 14,1173       | 1,000 |

Tablo 4. TNF- $\alpha$  Değerlerinin 6 gruba göre tek yönlü varyans analizi

TNF- $\alpha$  değerleri karşılaştırıldığında Grup 2 ile Grup 4 ve Grup 5 arasında anlamlı fark görülmemiştir( $p>0,05$ ). Bu grupların sonuçları Grup 1 den düşük, Grup 3 den yüksektir ve aralarındaki fark anlamlıdır( $p<0,05$ ).Grup 3 tedavi grupları içerisinde en düşük TNF- $\alpha$  değerlerine sahip gruptur( 623,90 $\pm$ 33,74). Kontrol grubu anlamlı olarak bütün gruplardan düşük bulunmuştur( $p<0,05$ )

| Grup | Denek sayısı | Ortalama | Standart sapma(±) | Min  | Max  |
|------|--------------|----------|-------------------|------|------|
| K    | 10           | 4,40     | 0,539             | 3,80 | 5,30 |
| 1    | 10           | 5,53     | 0,349             | 4,90 | 5,90 |
| 2    | 10           | 3,30     | 0,235             | 2,90 | 3,60 |
| 3    | 10           | 2,89     | 0,207             | 2,50 | 3,20 |
| 4    | 10           | 3,85     | 0,246             | 3,50 | 4,30 |
| 5    | 10           | 3,79     | 0,196             | 3,50 | 4,10 |

Tablo 5.Hidroksiprolin değerlerinin ortalama ve standart sapmaları

| Karşılaştırma | Fark  | Standart hata | p     |
|---------------|-------|---------------|-------|
| K-1           | -1,13 | 0,1428        | 0,000 |
| K-2           | 1,10  | 0,1428        | 0,000 |
| K-3           | 1,51  | 0,1428        | 0,000 |
| K-4           | 0,55  | 0,1428        | 0,005 |
| K-5           | 0,61  | 0,1428        | 0,001 |
| 1-2           | 2,23  | 0,1428        | 0,000 |
| 1-3           | 2,64  | 0,1428        | 0,000 |
| 1-4           | 1,68  | 0,1428        | 0,000 |
| 1-5           | 1,74  | 0,1428        | 0,000 |
| 2-3           | 0,41  | 0,1428        | 0,087 |
| 2-4           | -0,55 | 0,1428        | 0,005 |
| 2-5           | -0,49 | 0,1428        | 0,017 |
| 3-4           | -0,96 | 0,1428        | 0,000 |
| 3-5           | -0,90 | 0,1428        | 0,000 |
| 4-5           | -0,60 | 0,1428        | 1,000 |

Tablo 6. Hidroksiprolin Değerlerinin 6 gruba göre tek yönlü varyans analizi

Hidroksiprolin değerleri karşılaştırıldığında Grup 2 ve Grup 3 arasında anlamlı fark yoktur( $p>0,05$ ) Bu iki grubun sonuçları diğer bütün gruplara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. ( $p>0,05$ ) Grup4 ve Grup 5 arasında anlamlı fark yoktur( $p>0,05$ ),bu grupların sonuçları tedavisiz kolit grubuna göre düşük, Halofuginone uygulanan gruplara göre yüksektir.

| Grup | Denek sayısı | Ortalama | Standart sapma( $\pm$ ) | Min  | Max  |
|------|--------------|----------|-------------------------|------|------|
| K    | 10           | 0,32     | 0,0748                  | 0,20 | 0,42 |
| 1    | 10           | 0,69     | 0,0690                  | 0,59 | 0,78 |
| 2    | 10           | 0,49     | 0,0498                  | 0,40 | 0,57 |
| 3    | 10           | 0,46     | 0,0570                  | 0,40 | 0,55 |
| 4    | 10           | 0,57     | 0,0343                  | 0,51 | 0,63 |
| 5    | 10           | 0,53     | 0,0459                  | 0,48 | 0,61 |

Tablo 7.Doku MDA değerleri ortalama ve standart sapmaları

| Karşılaştırma | fark  | Standart hata | p     |
|---------------|-------|---------------|-------|
| K-1           | -0,36 | 2,541         | 0,000 |
| K-2           | -0,17 | 2,541         | 0,000 |
| K-3           | -0,14 | 2,541         | 0,000 |
| K-4           | -0,25 | 2,541         | 0,000 |
| K-5           | -0,21 | 2,541         | 0,000 |
| 1-2           | 0,19  | 2,541         | 0,000 |
| 1-3           | 0,22  | 2,541         | 0,000 |
| 1-4           | 0,11  | 2,541         | 0,001 |
| 1-5           | 0,15  | 2,541         | 0,000 |
| 2-3           | 0,26  | 2,541         | 1,000 |
| 2-4           | -0,83 | 2,541         | 0,028 |
| 2-5           | -0,43 | 2,541         | 1,000 |
| 3-4           | -0,10 | 2,541         | 0,001 |
| 3-5           | -0,69 | 2,541         | 0,133 |
| 4-5           | 0,40  | 2,541         | 1,000 |

Tablo 8.Doku MDA değerlerinin 6 gruba göre tek yönlü varyans analizi

Doku MDA değerleri karşılaştırıldığında kontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur( $p < 0,05$ ).Grup 2 ile Grup 3 ve Grup 5 arasında, Grup 4 ile Grup 5 arasında anlamlı fark yoktur( $p > 0,05$ ).En yüksek MDA değeri kolit grubunda bulunurken( $0,69 \pm 0,06$ ),tedavi grupları içerisinde en yüksek sonuç Grup 4 tedir( $0,57 \pm 0,03$ ).

| Grup | Denek sayısı | Ortalama | Standart sapma( $\pm$ ) | Min  | Max  |
|------|--------------|----------|-------------------------|------|------|
| K    | 10           | 1,00     | 0,10                    | 0,89 | 1,18 |
| 1    | 10           | 0,69     | 0,43                    | 0,59 | 0,74 |
| 2    | 10           | 0,77     | 0,29                    | 0,69 | 0,83 |
| 3    | 10           | 0,87     | 0,34                    | 0,80 | 1,06 |
| 4    | 10           | 0,69     | 0,28                    | 0,65 | 0,74 |
| 5    | 10           | 0,70     | 0,34                    | 0,64 | 0,75 |

Tablo 9. Doku SOD değerlerinin ortalama ve standart sapmaları

| Karşılaştırma | fark  | Standart hata | p     |
|---------------|-------|---------------|-------|
| K-1           | 0,31  | 2,847         | 0,000 |
| K-2           | 0,23  | 2,847         | 0,000 |
| K-3           | 0,13  | 2,847         | 0,000 |
| K-4           | 0,31  | 2,847         | 0,000 |
| K-5           | 0,30  | 2,847         | 0,000 |
| 1-2           | -0,84 | 2,847         | 0,070 |
| 1-3           | -0,18 | 2,847         | 0,000 |
| 1-4           | -0,50 | 2,847         | 1,000 |
| 1-5           | -0,14 | 2,847         | 1,000 |
| 2-3           | -0,10 | 2,847         | 0,009 |
| 2-4           | 0,79  | 2,847         | 0,113 |
| 2-5           | 0,70  | 2,847         | 0,257 |
| 3-4           | 0,18  | 2,847         | 0,000 |
| 3-5           | 0,17  | 2,847         | 0,000 |
| 4-5           | -0,90 | 2,847         | 1,000 |

Tablo 10. Doku SOD değerlerinin 6 gruba göre tek yönlü varyans analizi

Doku SOD değerleri karşılaştırıldığında Grup 1 ile Grup 2, Grup 4 ve Grup 5 arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ( $p > 0,05$ ). Grup 2, Grup 4 ve Grup 5 kendi aralarında da anlamlı sonuçlar vermemiştir. Tedavi gruplarından yalnızca Grup 3 de Doku SOD değerleri tedavisiz kolit grubuna göre yüksek bulunmuştur ( $0,87 \pm 0,34$ ).

| Grup | Denek sayısı | Ortalama | Standart sapma( $\pm$ ) | Min   | Max   |
|------|--------------|----------|-------------------------|-------|-------|
| K    | 10           | 20,40    | 2,87                    | 16,00 | 25,00 |
| 1    | 10           | 7,30     | 2,21                    | 4,00  | 11,00 |
| 2    | 10           | 12,20    | 2,39                    | 9,00  | 16,00 |
| 3    | 10           | 13,80    | 2,52                    | 9,00  | 18,00 |
| 4    | 10           | 10,60    | 1,57                    | 8,00  | 13,30 |
| 5    | 10           | 10,30    | 1,49                    | 8,00  | 12,90 |

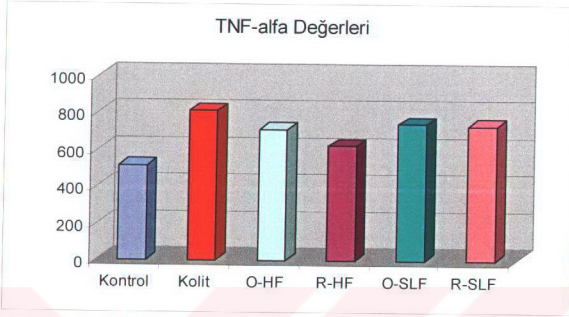
Tablo 11.Doku Glutasyon değerlerinin ortalama ve standart sapmaları

| Karşılaştırma | fark   | Standart hata | p     |
|---------------|--------|---------------|-------|
| K-1           | 13,100 | 1,0004        | 0,000 |
| K-2           | 8,200  | 1,0004        | 0,000 |
| K-3           | 6,600  | 1,0004        | 0,000 |
| K-4           | 9,800  | 1,0004        | 0,000 |
| K-5           | 10,100 | 1,0004        | 0,000 |
| 1-2           | -4,90  | 1,0004        | 0,000 |
| 1-3           | -6,50  | 1,0004        | 0,000 |
| 1-4           | -3,30  | 1,0004        | 0,026 |
| 1-5           | -3,00  | 1,0004        | 0,061 |
| 2-3           | -1,60  | 1,0004        | 1,000 |
| 2-4           | 1,60   | 1,0004        | 1,000 |
| 2-5           | 1,90   | 1,0004        | 0,943 |
| 3-4           | 3,20   | 1,0004        | 0,035 |
| 3-5           | 3,50   | 1,0004        | 0,014 |
| 4-5           | 0,30   | 1,0004        | 1,000 |

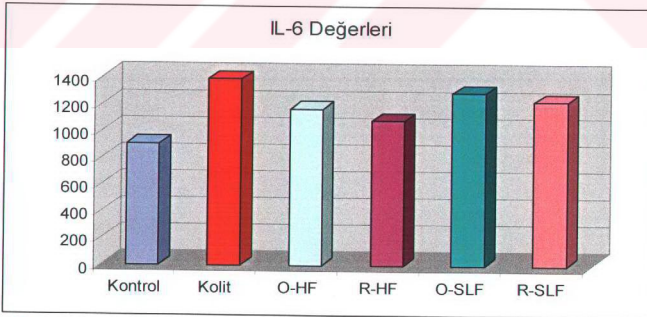
Tablo 12.Doku Glutasyon değerlerinin 6 gruba göre tek yönlü varyans analizi

Doku Glutasyon değerleri karşılaştırıldığında tedavi grupları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.Kontrol grubu anlamlı olarak yüksek çıkmıştır(20,40 $\pm$ 2,87).Grup 3 ile Grup 4 ve 5 arasındaki fark anlamlıdır,Grup 3 ile Grup 2 karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmemiştir.

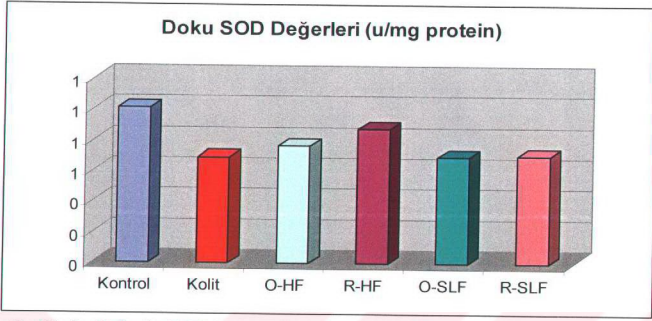
## GRAFİKLER



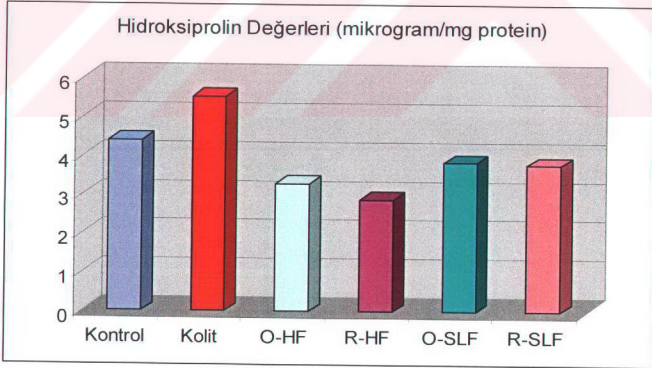
Grafik 1. TNF- $\alpha$  serum düzeyleri (pg/ml)



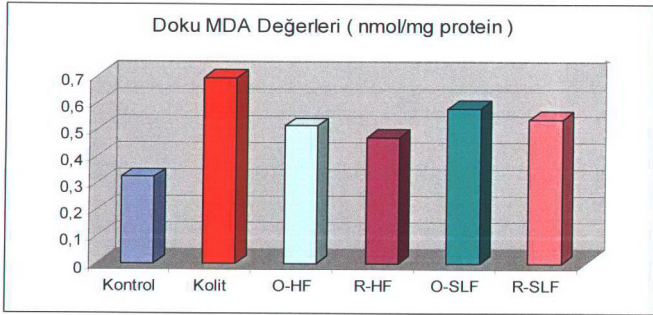
Grafik 2. IL-6 Serum Düzeyleri (pg/ml)



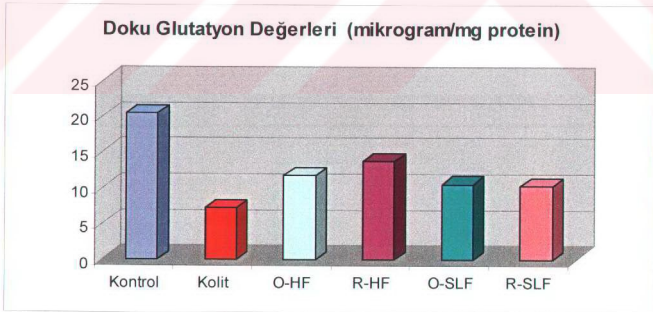
Grafik 3. Dokuda SOD (süper oksit dismutaz) (u/mg protein)



Grafik 4. Hidroksiprolin  $\mu\text{g}/\text{mg}$  yas doku

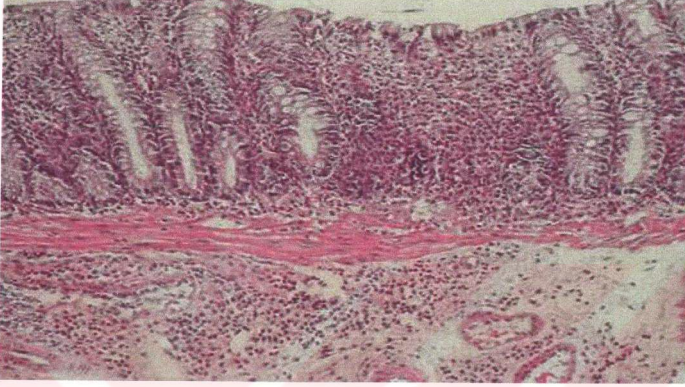


Grafik 5. Dokuda MDA (malondialdehid) (nmol/mg protein)



Grafik 6. Dokuda GSH (glutasyon) µg/mg protein

## HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME



Resim 4-Submukozaya inen iltihabi infiltrasyon (++) , orta yoğunlukta kriptit (++) (HEx100)



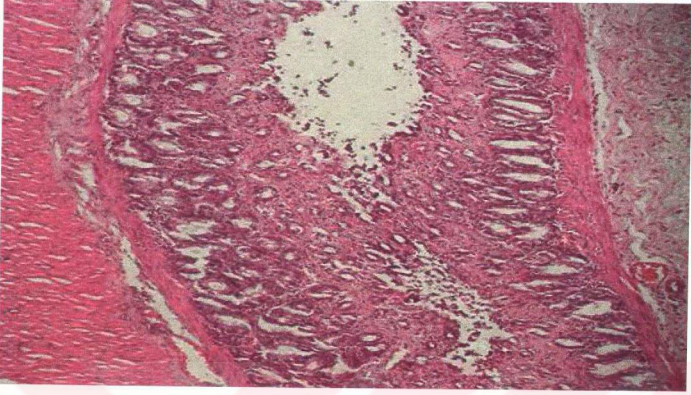
Resim 5-1/4 üst mukozada kript zararı (++) , Yüzeysel erozyon (HEx100)



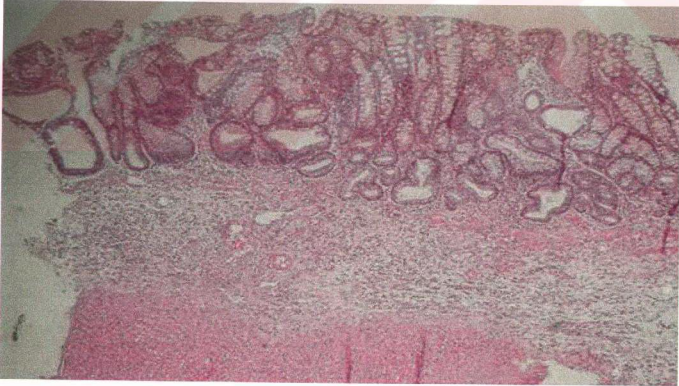
Resim 6- Normal doku



Resim 7-Kript absesi (+++) (HEx200)



Resim 8-2/4 üst mukozada kript zararı (++) (HEx100)



Resim 9-Tüm katları tutan iltihabi infiltrasyon

## KOLİT SKORLAMASI

| Kontrol | Kript zarari var/yok | Kript zarari yayginligi | Kript zarari derinligi | İltihap yogunlugu | iltihap hucre tipi | İltihap derinligi | Kriptit yogunlugu | Ulsler | Lokal peritonit |
|---------|----------------------|-------------------------|------------------------|-------------------|--------------------|-------------------|-------------------|--------|-----------------|
| 1       | --                   | --                      | --                     | --                | --                 | --                | --                | +      | --              |
| 2       | +                    | ++                      | 1/4 ust mukoza         | +                 | PNL>LP>Eo          | M                 | +                 | +      | --              |
| 3       | --                   | --                      | --                     | --                | --                 | --                | --                | +      | --              |
| 4       | --                   | --                      | --                     | --                | --                 | --                | +                 | --     | --              |
| 5       | +                    | +                       | 1/4 ust mukoza         | ++                | PNL>LP>Eo          | SM                | ++                | +      | +               |
| 6       | --                   | --                      | --                     | --                | --                 | --                | --                | --     | --              |
| 7       | --                   | --                      | --                     | --                | --                 | --                | --                | --     | --              |
| 8       | --                   | --                      | --                     | +                 | PNL                | M                 | --                | --     | --              |
| 9       | --                   | --                      | --                     | --                | --                 | --                | --                | --     | --              |
| 10      | --                   | --                      | --                     | --                | --                 | --                | --                | --     | --              |

Tablo 13. Kontrol grubunda kolit skorlaması

| Grup-1 | Kript zarari var/yok | Kript zarari yayginligi | Kript zarari derinligi | İltihap yogunlugu | iltihap hucre tipi | İltihap derinligi | Kriptit yogunlugu | Ulsler | Lokal peritonit |
|--------|----------------------|-------------------------|------------------------|-------------------|--------------------|-------------------|-------------------|--------|-----------------|
| 1      | --                   | --                      | --                     | +                 | PNL>Eo             | SM                | +                 | --     | --              |
| 2      | +                    | ++                      | tum mukoza             | +                 | PNL                | M                 | ++                | +      | --              |
| 3      | +                    | ++                      | 1/4 ust mukoza         | ++                | Eo>PNL             | TK                | +                 | +      | +               |
| 4      | +                    | ++                      | 2/4 ust mukoza         | +                 | Eo>LP              | MM                | ++                | +      | +               |
| 5      | +                    | +++                     | 2/4 ust mukoza         | ++                | PNL>LP>Eo          | SM                | ++                | +      | --              |
| 6      | +                    | +                       | 1/4 ust mukoza         | ++                | PNL>Eo             | SM                | +                 | --     | --              |
| 7      | +                    | ++                      | 2/4 ust mukoza         | ++                | PNL>LP>Eo          | SM                | +                 | +      | --              |
| 8      | --                   | --                      | --                     | +                 | PNL                | SM                | --                | --     | --              |
| 9      | --                   | --                      | --                     | +                 | PNL>Eo             | M                 | --                | --     | --              |
| 10     | +                    | +++                     | Tum mukoza             | ++                | Eo >PNL            | TK                | ++                | +      | +               |

Tablo 14. Grup 1'de kolit skorlaması

| Grup-2 | Kript zarari var/yok | Kript zarari yayginligi | Kript zarari derinligi | İltihap yogunlugu | iltihap hucre tipi | İltihap derinligi | Kriptit yogunlugu | Ulser | Lokal peritonit |
|--------|----------------------|-------------------------|------------------------|-------------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------|-----------------|
| 1      | --                   | --                      | --                     | +                 | PNL                | M                 | --                | --    | --              |
| 2      | --                   | --                      | --                     | --                | --                 | --                | --                | +     | --              |
| 3      | +                    | +                       | 1/4 ust mukoza         | ++                | PNL>Eo             | SM                | +                 | +     | +               |
| 4      | --                   | --                      | --                     | +                 | Eo>LP              | M                 | ++                | +     | +               |
| 5      | --                   | --                      | --                     | --                | --                 | --                | --                | --    | --              |
| 6      | +                    | ++                      | 2/4 ust mukoza         | ++                | PNL>LP             | MM                | ++                | --    | --              |
| 7      | --                   | --                      | --                     | --                | --                 | --                | --                | +     | --              |
| 8      | +                    | ++                      | Tum mukoza             | ++                | PNL>LP             | SM                | +                 | +     | --              |
| 9      | +                    | +                       | 1/4 ust mukoza         | +                 | LP>Eo              | M                 | +                 | --    | --              |
| 10     | --                   | --                      | --                     | --                | --                 | --                | --                | --    | +               |

Tablo 15. Grup 2'de kolit skorlaması

| Grup-3 | Kript zarari var/yok | Kript zarari yayginligi | Kript zarari derinligi | İltihap yogunlugu | iltihap hucre tipi | İltihap derinligi | Kriptit yogunlugu | Ulser | Lokal peritonit |
|--------|----------------------|-------------------------|------------------------|-------------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------|-----------------|
| 1      | --                   | --                      | --                     | +                 | Eo>LP              | M                 | +                 | --    | --              |
| 2      | +                    | ++                      | 2/4 ust mukoza         | +                 | PNL>LP             | MM                | +                 | +     | +               |
| 3      | --                   | --                      | --                     | --                | --                 | --                | --                | --    | --              |
| 4      | --                   | --                      | --                     | --                | --                 | --                | +                 | +     | --              |
| 5      | --                   | --                      | --                     | --                | --                 | --                | --                | +     | --              |
| 6      | +                    | +                       | 1/4 ust mukoza         | ++                | PNL>Eo             | SM                | --                | --    | --              |
| 7      | --                   | --                      | --                     | --                | --                 | --                | --                | --    | --              |
| 8      | --                   | --                      | --                     | +                 | Eo>LP              | SM                | +                 | --    | --              |
| 9      | +                    | +                       | 1/4 ust mukoza         | ++                | PNL>Eo             | MM                | +                 | +     | +               |
| 10     | --                   | --                      | --                     | --                | --                 | --                | --                | --    | --              |

Tablo 16. Grup 3'de kolit skorlaması

| Grup-4 | Kript zarari var/yok | Kript zarari yayginligi | Kript zarari derinligi | İltihap yogunlugu | iltihap hucre tipi | İltihap derinligi | Kriptit yogunlugu | Ulser | Lokal peritonit |
|--------|----------------------|-------------------------|------------------------|-------------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------|-----------------|
| 1      | --                   | --                      | --                     | --                | --                 | --                | --                | +     | --              |
| 2      | +                    | ++                      | 2/4 ust mukoza         | ++                | PNL>LP>Eo          | SM                | +                 | +     | --              |
| 3      | +                    | +                       | Tum mukoza             | ++                | PNL>Eo             | MM                | ++                | +     | +               |
| 4      | --                   | --                      | --                     | +                 | Eo>LP              | M                 | --                | --    | --              |
| 5      | --                   | --                      | --                     | --                | --                 | --                | --                | --    | --              |
| 6      | --                   | --                      | --                     | --                | --                 | --                | --                | +     | --              |
| 7      | +                    | ++                      | 1/4 ust mukoza         | ++                | PNL>LP>Eo          | SM                | ++                | +     | --              |
| 8      | --                   | --                      | --                     | --                | --                 | --                | --                | --    | --              |
| 9      | --                   | --                      | --                     | --                | --                 | --                | --                | --    | --              |
| 10     | +                    | +                       | 2/4 ust mukoza         | +                 | Eo>LP              | MM                | ++                | --    | +               |

Tablo 17. Grup 4'de kolit skorlaması

| Grup-5 | Kript zarari var/yok | Kript zarari yayginligi | Kript zarari derinligi | İltihap yogunlugu | iltihap hucre tipi | İltihap derinligi | Kriptit yogunlugu | Ulser | Lokal peritonit |
|--------|----------------------|-------------------------|------------------------|-------------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------|-----------------|
| 1      | +                    | +                       | 2/4 ust mukoza         | ++                | PNL>LP             | SM                | +                 | +     | +               |
| 2      | --                   | --                      | --                     | +                 | Eo>LP              | M                 | +                 | --    | --              |
| 3      | +                    | ++                      | Tum Mukoza             | ++                | PNL>LP>Eo          | SM                | +                 | --    | --              |
| 4      | --                   | --                      | --                     | --                | --                 | --                | +                 | --    | +               |
| 5      | --                   | --                      | --                     | --                | --                 | --                | --                | --    | --              |
| 6      | --                   | --                      | --                     | --                | --                 | --                | --                | +     | --              |
| 7      | +                    | +                       | 1/4 ust mukoza         | ++                | PNL>Eo             | M                 | --                | +     | --              |
| 8      | --                   | --                      | --                     | +                 | PNL>LP             | SM                | +                 | --    | --              |
| 9      | --                   | --                      | --                     | --                | --                 | --                | --                | --    | --              |
| 10     | --                   | --                      | --                     | --                | --                 | --                | +                 | --    | +               |

Tablo 18. Grup 5'de kolit skorlaması

### Histopatolojik incelemeler sonucunda;

Kontrol Grubu; Ortalama kolit skoru  $3.8 \pm 0.19$  olarak bulundu.

Grup 1 ; ortalama kolit skoru  $1.6 \pm 0.93$  olarak bulundu.

Grup 2 ; ortalama kolit skoru  $2.9 \pm 1.22$  olarak bulundu

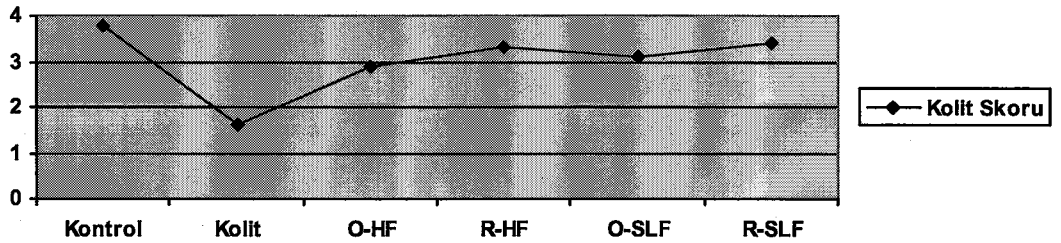
Grup 3 ; ortalama kolit skoru  $3.3 \pm 0.96$  olarak bulundu

Grup 4 ; ortalama kolit skoru  $3.1 \pm 1.32$  olarak bulundu

Grup 5 ; ortalama kolit skoru  $3.4 \pm 0.87$  olarak bulundu

Grupların histopatolojik inceleme sonuçlarına göre oluşturulan kolit skorlarının istatistik hesaplamaları Man Whitney U testi ile yapıldı. Bütün gruplarda kolit skorları Grup 1' e göre anlamlı olarak yüksek ( $p < 0.05$ ) bulunmuştur. Grup 3 ve Grup 5 arasında anlamlı fark bulunamamıştır ( $p > 0.05$ )

Grup 2 nin kolit skoru diğer tedavi gruplarına göre anlamlı derecede düşüktür.



## TARTIŞMA

ÜK (ülseratif kolit) rektumu ve değişen seviyelerde proximalini etkileyen , etiyolojisi bilinmeyen , değişik intestinal ve extraintestinal manifestasyonlar gösteren , intermittan ataklarla seyreden nonspesifik bir inflamatuvar barsak hastalığıdır . (1-2)

ÜK seyrinde %30-35 oranında cerrahiye gereksinim olur.Cerrahi gereksinim chron hastalarında daha da yüksek orandadır ve özellikle tekrarlayan ataklar sonrası oluşan fibrosis ve struktur cerrahi ihtiyacı artırır.Hastaların cerrahiye ihtiyacının azaltılması için remisyonda tutulması önemlidir. İBH da uzun dönem kronik inflamasyona maruz kalan barsak duvarında fibrosis ve buna bağlı olarak strüktür ve obstrüksiyon gelişir.Bu patolojiler İBH'nın cerrahi tedavisi açısından önemli bir endikasyon teşkil eder.Fibrosisin önlenmesi bu hastalarda cerrahi ihtiyacını azaltacak ve yaşam kalitesini arttıracaktır.(110) Uzun süreli ÜK hastalığı olanlarda kısalmış,daralmış kolonda fibröz strüktür komplikasyonu gelişebilir.Strüktürler nadiren tam obstrüksiyona yol açtıklarından doğrudan kolektomi endikasyonu konulmamalıdır.(1,56)

Çalışmamızda çıkarılan kolon dokusunda hidroksiprolin tayini yaptık.Hidroksiprolin kollagen sentezinde görev alan bir proteindir ve kollagen sentezinin inhibe edildiği durumlarda doku düzeyleri düşmektedir.Bizim çalışmamızda hidroksiprolin değerleri karşılaştırıldığında Grup 2 ve Grup 3 arasında anlamlı fark yoktur. Bu iki grubun sonuçları diğer bütün gruplara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.Grup4 ve Grup 5 arasında anlamlı fark yoktur,bu grupların sonuçları tedavisiz kolit grubuna göre düşük, Halofuginone uygulanan gruplara göre yüksektir. Halofuginone verilen gruplarda hidroksiprolin düzeyi diğer bütün gruplardan anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Halofuginone kollagen sentezi ve fibrosis ile seyreden birçok hastalığın tedavisinde kullanılmıştır.Ayrıca deneysel modellerde invivo ve invitro olarak kollagen alfa-1 ( 104) gen ekspresyonunu ve kollagen tip 1 sentezini inhibe etmiştir . İnsan fibroblastlarında kollagen üretimini ve kollagen alfa-1 gen ekspresyonunu zayıflattığı gösterilmiştir .(105)Pulmoner

fibrosis’de, karaciger sirozunda,intraabdominal adhezyonların onlenmesinde kullanılmıstır ve bu calısmalarda anlamlı sonuclara ulasılmıstır.(100,101)

İnflamatuar barsak hastalığı ile ilgili çalışmalarda kaydedilen en son ilerlemeler hastalığın patogenezinde önemli özel immunolojik faktörlerin daha iyi anlaşılmağa olduğunu ortaya koymaktadır.(7,8,41) Kolon lamina propriasındaki immunolojik mekanizmalar muhtemelen inflamasyonun patogenezinde katkıda bulunur ve hem hümorale hem sellüler cevaplara katılır.Güncel görüş lüminale bakteri antijenleri ve ürünlerinin T,B hücreleri ve makrofajlar aracılığıyla immün yanıt oluşturduğu yönündedir.ÜK ‘de Th2 immün yanıt verir.(42) Aktive olmuş T hücrelerinden salınan sitokinler epitel hasar oluşturarak inflamasyonu başlatabilir.Bu sitokinler TNF- $\alpha$  , IFN-  $\gamma$  ve IL-6 ‘dır. Bunlar proinflamatuare sitokinlerdir ve inflamatuare olayların gelişmesinde rol oynarlar. Deneysel kolit modellerinde koliti oluşturmanın T hücreleri ile ilişkisi de gösterilmiştir. (43,44) İnflamasyonda bu sitokinlerin serum düzeyleri artar.İnflamasyon yoğunlukla mukozada sınırlıdır. Lamia propria ödematik, kapiller dilate ve konjestedir. Eozinofil ve mast hücrelerinin sayısı artmıştır.Nötrofillerin epiteliumu istilası ile oluşan cript abseleri göze çarpar.(1,5)

TNF- $\alpha$  ve IL-6 Oluşturduğumuz deneysel kolit modelinde diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.Tedavi grupları kendi aralarında homojendir. Kontrol grubu anlamlı olarak bütün gruplardan düşük bulunmuştur

IL-6 değerleri bütün gruplarda anlamlı olarak farklı bulunmuştur( $p<0,05$ ). Ortalama IL-6 değerleri en yüksek tedavisiz kolit grubunda (Grup 1) bulunurken ( 1389,10 $\pm$ 51,26), tedavi uygulanan gruplarda en düşük sonuç Grup 3 de bulunmuştur(1081,40 $\pm$ 21,13)

MDA bir lipid peroksidasyonu ürünü olup,değerinin yüksek olması doku hasarının belirtisidir.Akut pankreatit,ülseratif kolit gibi inflamasyon ve doku hasarı ile seyreden tablolarda yüksek çıkmaktadır.Bizim çalışmamızda Doku MDA değerleri kontrol grubuna oranla diğer gruplarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.Tedavi gruplarında en yüksek MDA değeri grup 4 tedir.Bu sonuç ilacın oral gavaj ile verilmesine ve oluşturulan kolit’in distal kolon ile sınırlı olmasına bağlandı.

Glutasyon dokuda biotransformasyon sonucu oluşan toksik ve zararlı maddeleri ortamdan uzaklaştırır.SOD serbest oksijen radikallerinin suya dönüştüğü reaksiyonda önemli bir enzimidir.Koruyucu rolü vardır.Çalışmamızda yalnızca Grup 3 te doku seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.diğer tedavi grupları ile kolit grubu arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.

ÜK tanısı koyduracak patolojik değişiklikler; bozulmuş kript yapısı, kript atrofisi, kript sayısının milimetrede 6 dan daha az olacak şekilde interkript mesafenin artması,irregüler mukozal yüzey, bazal lenfoid birikimler ve kronik inflamatuvar infiltratı içerir.

#### **Histolojik değerlendirme:**

1-Özelliksiz inflamasyon:Klinik limfosit odakları ve kronik inflamasyona ait değişiklik görülebilir ancak cript abseleri,epitelial destruction ve akut inflamasyon yoktur.

2-Orta ve hafif inflamasyon:Ödem,vaskülarite ve kronik inflamasyon hücrelerinde artış ancak sağlam epitelium

3-Ağır inflamasyon:Akut ve kronik inflamasyon hücrelerinin yoğun infiltrasyonu.cript abseleri,epiteliumda ülserasyon,pürülan eksüda

Deneyisel kolit modellerinde ortaya çıkan kolit şiddeti kript zararının yoğunluğuna, iltihabi infiltrasyonun duvar katlarındaki derinliğine ve peritonit varlığına göre skorlanarak değerlendirilir.Çalışmamızda bütün gruplarda kolit skorları tedavisiz kolit grubuna göre anlamlı olarak yüksek ( $p<0,05$ ) bulunmuştur.Grup 3 ve Grup 5 arasında anlamlı fark bulunamamıştır( $p>0,05$ ) Grup 2 nin kolit skoru diğer tedavi gruplarına göre anlamlı derecede düşüktür.Rektal olarak uyguladığımız ilaçların kolit üzerine anlamlı olarak daha etkili bulunmuştur.

ÜK medikal tedavisinde 2 temel prensip vardır,bunlardan birincisi hastalığın aktif döneminde atagin tedavisi, diğeri ise hastalığın remisyonda tutulmasıdır.UK medikal tedavisinde kullanılan sülfasalazin ve 5 ASA preparatları hastaların % 60-65 'inin remisyonda kalmasını sağlayabilmektedir.(6 ) Ayrıca immunomodülatör tedavilerinde remiyon oluşturulmasında ve remiyon idamesinde faydalı oldukları görülmüştür .(7,8,9)

5-ASA preparatları genellikle aktif ÜK remisyona girdikten sonra idame tedavisinde kullanılırlar.1960'lı yılların ortalarında sülfasalazinin remisyonun idamesinde en önemli ilaç haline gelmesi inflamatuvar barsak hastalığının medikal tedavisinde önemli bir aşama olmuştur.(3)Sülfasalazin 5 amino salisilik acid (5-ASA) ve sülfapiridin in bir azo bağı ile birleşmesinden oluşmuştur.Kolona kadar emilmeden ulaşan sülfasalazin burada kolon bakterilerince azo bağından kurtularak kolon mukozasınca emilmeyen ve intraluminal etki

gösteren 5-ASA haline gelir.Sulfapiridin sadece taşıyıcı olarak iş görür.Bir 5-ASA preparatı olan salofalk distal kolon tutulumlu hastalarda enema şeklinde kullanılmakta ve lokal inflamasyonu azaltmaktadır.(111)

Çalışmamızda kolit skorlaması açısından en iyi sonuç salofalkın rektal yoldan uygulandığı grupta bulunmuştur ve sonuçlar literatür ile uyumludur. Oral yoldan verilen salofalk kolit skorlaması açısından oral Halofuginone dan daha iyi sonuçlar vermekle beraber rektal uygulamaya göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Biz çalışmamızda; seyri esnasında zaman zaman fibrosis ve fibrosise bağlı komplikasyonlar görülen İBH'da halofuginone kullanımının sonuçlarını göstermeyi hedefledik.Aynı zamanda ÜK' in medikal tedavisinde kullanılan bir preparat olan salofalk ile karşılaştırarak inflamasyon üzerine etkisini karşılaştırmalı olarak değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamızda literatüre uygun dozlarda salofalk ve halofuginone'u oral ve rektal yoldan uyguladık.

## SONUÇ

Çalışmamızda rektal yoldan halofuginone uygulanan grubun hidrokspirolin değerleri diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.Diğer tedavi grupları arasında ise anlamlı bir fark saptanmamıştır.Histopatolojik incelemede ise rektal yoldan ilaç uygulanan gruplarda kolit skorlamasının diğer gruplara göre daha düşük olduğu ve kontrol grubuna yakın olduğu görölmüştür.Oral ilaç verilen gruplar kendi aralarında anlamlı bir farklılık göstermemişlerdir ancak tedavisiz kolit grubuna göre anlamlı derecede iyileşme sağlamışlardır.

Salofalk tedavisinin sonuçları literatür ile uyumlu bulunmuştur.Modelimizde oluşturulan kolit distal kolon ile sınırlı olduğundan rektal uygulama daha başarılı bulunmuştur.

Çalışmamız halofuginone'un İBH seyrinde fibrosis,striktür ve obstrüksiyonu önlemek için topikal olarak uygulanmasına bir temel oluşturabilir.Doz,uygulama yolu ve tedavi endikasyonları için farklı ve ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## ÖZET

### **Amaç:**

Deneysel modelimizde;oral ve rektal yoldan uygulanan Halofuginone ve Salofalk kullanımının ülseratif kolit üzerine etkilerini araştırdık.

### **Yöntem:**

Çalışmamızda 160-180 gr ağırlığında 60 adet Wistar – Albino tipi dişi sıçan kullanıldı.Herbiri 10 sıçandan oluşan 6 grup oluşturuldu.Kontrol grubu sham opere edildi.Kolit oluşturmak için 2 ml % 4 lük asetik çözeltisi anüsten 5 numara nelaton sonda ile 8 cm girilerek intrakolonik uygulandı.1. grup kolit oluşturulduktan sonra tedavisiz takip edildi.2.gruba kolit oluşturulduktan sonra oral halofuginone verildi.3. gruba kolit oluşturulduktan sonra rektal halofuginone verildi.4. gruba kolit oluşturulduktan sonra oral salofalk verildi.5. gruba kolit oluşturulduktan sonra rektal salofalk verildi.Denekler 2. haftanın sonunda sakrifiye edildi.Alınan kan ve dokulardan IL-6 ve TNF- $\infty$ ,MDA,SOD,Glutatyon ve Hidroksiprolin bakıldı.

Ayrıca çıkarılan kolon parçası kolit skorlamasına göre histopatolojik olarak incelendi.

### **Sonuçlar:**

Çalışmamızda rektal yoldan halofuginone uygulanan gruptaki deneklerde diğer gruplardaki deneklere göre hidroksiprolin değerinin anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür( $p<0,05$ ) Serum IL-6 ve TNF- $\infty$

değerleride bu grupta anlamlı olarak düşüktür( $p<0,05$ )Kolit skorlaması en iyi olan grup rektal salofalk verilen gruptur ve bu grubun kolit skoru diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksektir.(  $p<0,05$ )Doku MDA,SOD,glutatyon değerleri bütün tedavi gruplarında tedavisiz kolit grubuna göre anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur.Rektal verilen ilaçların oral uygulamalara göre kolit skoru ve hidroksiprolin değerleri açısından anlamlı olarak daha iyi sonuçlar verdiği görülmüştür.

**Tartışma:**

Çalışmamızda rektal yoldan halofuginone uygulanan grubun hidroksiprolin degerleri diger gruplara gore anlamlı olarak dusuk bulunmustur.Diger tedavi gruplari arasinda ise anlamlı bir fark saptanmamistir.histopatolojik incelemede ise rektal yoldan ilac uygulanan gruplarda kolit skorlamasinin diger gruplara gore daha dusuk oldugu ve kontrol grubuna yakin oldugu gorulmuştür.Oral ilaç verilen gruplar kendi aralarında anlamlı bir farlılık göstermemişlerdir,ancak tedavisiz kolit grubuna göre anlamlı dercede iyileşme sağlamışlardır.Bu sonuçlar ışığında halofuginone'un rektal olarak uygulanmasının inflamasyonu ve fibrosisi azaltacağını düşünmekteyiz.Distal kolona sınırlı kolit olgularında Salofalkın rektal uygulanmasının daha iyi sonuçlar vereceğini düşünmekteyiz.



## KAYNAKCA

1. Jewell DP. Ulcerative colitis. Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and liver diseases. 5th ed. Volum 2. Philadelphia, 1993 :1305-1330
2. Lashner B.A. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 1995;24(3);467-74.
3. Barkin JS, Green JA. Inflammatory bowel disease: medical management. In: Berk JE, Haubrich WS, Kalser MH, Roth JLA, Shaffner F, eds. *Bockus gastroenterology*. Vol 2. 5th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1994; 1374-81.
4. Farmer RG, Easley KA, Farmer JM. Assessing quality of life for patients with inflammatory bowel disease. *Cleve Clin J Med* 1992;58;7-15.
5. Kirsner J.B. Overview of etiology, pathogenesis, and epidemiology of inflammatory bowel disease (part 1). In Berk JE, Haubrich WS, Kalser MH, Roth JLA, Schaffner F, eds. *Bockus gastroenterology*. Vol 2. 5th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1994; 1293-318.
6. Sutherland RL, May GR, Shaffer EA. Sulfasalazine revisited: A meta-analysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis. *Ann Int Med* 1993;118;640-9.
7. Choi P.M, Targan S.R. Immunomodulator therapy in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 1994;39(9);1885-92.
8. Cominelli F, Fiocchi C, Eisenberg S.P, Bortolami M. Imbalance of IL-1 and IL-1 receptor antagonist in the intestinal mucosa of Crohn's disease and ulcerative colitis patients. *Gastroenterology* 1992;102,A609.
9. Geier DL, Miner PB. New therapeutic agents in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am J Med* 1992;93;199-208.
10. Philips SF, Pemberton JH and Shorter RG: Large intestine. Physiology, pathophysiology and disease. Chapter 22, Maya Foundation, London 1991.
11. Marcus R and Watt J. Seaweeds and ulcerative colitis in laboratory animals *Lancet* 2:489-490, 1969.
12. Mailet M, Bonfils S and Lister RE.: Carrageenan effects in animals. *Lancet* 2: 414-415, 1970.
13. Fedorak RN, Empey LR, McArthur C, Jewell LD.: Misoprostol provides a colonic mucosal protective effect during acetic-acid induced colitis in rats. *Gastroenteroloji J.* 98; 615-625, 1990.
14. Watts J.M, Dombal FT, Watkinson G, Golghe JC.: Early course of ulcerative colitis. *Gut* 7:16-31, 1966.
15. Stenson WF. Inflammatory Bowel Disease. *Cecil Textbook of Medicine*. Goldman L, Bennet JC. 21th edition, Philadelphia, WB 2000; 1270-1292
16. Satsangi J, Grootcholten C, Holt H, Jewell DP: Clinical patterns of familial inflammatory bowel disease. *Gut* 38:738, 1996
17. Mendeloff AI, Calkins BM: The epidemiology of idiopathic inflammatory bowel disease. In Kirsner JB, Shorter RG (eds): *Inflammatory Bowel Disease*, 4th ed. Philadelphia, Lea and Febiger, 1995, p 31
18. Sinclair TS, Brunt PW, Mowat NA: Nonspecific proctocolitis in North-eastern Scotland: A community study. *Gastroenterology* 85(1):1, 1983

19. Anders PG, Friedman LS. Epidemiology and the natural course of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Clin North Am.* 1999; 28:255-265
20. Farmer R.G. Inflammatory bowel disease, clinical features. In: Berk JE, Haubrich WS, Kalser MH, Roth JLA, Schaffner F, eds. *Bockus gastroenterology*. Vol 2. 5th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1994; 1338-42.
21. Both H, Torp-Pedersen K, Kreiner S, et al: Clinical appearance at diagnosis ulcerative colitis and Chron's disease in regional patient group. *Scand J Gastroenterol* 18(7):987, 1983
22. Rao SS, Holdsworth CD, Read NW: Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis. *Gut* 29(3):342, 1988
23. Sandle GI, Higgs N, Crowe P, et al: Cellular basis for defective electrolyte transport in inflamed human colon. *Gastroenterology* 99(1):97, 1990.
24. Cooke EM, Ewins S, Shooter RA: Changing faecal population of *Escherichia coli* in hospital medical patients. *BMJ* 4(683):593, 1969.
25. Burke DA, Axon ATR, Clayden SA, et al: The efficacy of tobramycin in the treatment of UC. *Aliment Pharmacol Ther* 4:123, 1990.
26. Rembacken BJ, SNELLING am; Hawkey PM, et al: Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: A randomised trial. *Lancet* 354(9179):635, 1999.
27. Papadakis KA, Targan SR. Current theories on the causes of inflammatory bowel disease . *Gastroenterology Clin North Am.* 1999; 28(2) 283-284
28. Shanahan F. Pathogenesis of ulcerative colitis. *Lancet* 1993 ; 342:407-11
29. Andresen AFR: Ulcerative colitis-an allergic phenomenon. *Am J Dig Dis* 9:91, 1942
30. Truelove SC: Ulcerative colitis provoked by milk. *BMJ* 1:154, 1961
31. Wright R, Truelove SC: A controlled therapeutic trial of various diets in ulcerative colitis. *BMJ* ii:138, 1965
32. McIntyre PB, Powell-Tuck J, Wood SR, et al: Controlled trial of bowel rest in the treatment of severe ulcerative colitis. *Gut* 27:481, 1986
33. Burke DA, Axon AT: Ulcerative colitis and *Escheria coli* with adhesive properties. *J clin Pathol* 40(7):782, 1987.
34. Shanahan F, Duerr RH, Rotter JI, et al. Neutrophil autoantibodies in ulcerative colitis: familial aggregation and genetic heterogeneity. *Gastroenterology* 1992 ; 103:456-61
35. Linderberg E, Tysk C, Andersson K, Jarnerot G : Smoking and inflammatory bowel disease. A case control study. *Gut* 29(3):352, 1988
36. Prytz H, Benoni C, Tagesson D: Does smoking tighten the gut? *Scand J Gastroenterol* 24(9):1084, 1989
37. Prytz H, Benoni C, Tagesson C, Does smoking tighten the gut? *Scand J Gastroenterol.* 1989:24;1084.
38. Srivastava E.D, Russell M.A, H, Feyerabend C, Rhodes J. Effect of ulcerative colitis and smoking on rectal blood flow. *Gut* 1990:31;1021.
39. Forcine DG, Sands B, Isselbacher KJ, et. al. An increased risk of Chron's disease in individuals who inherit the HLA Class II DRB3-0301 allele. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 5094-98
40. Vessey M, Jewell DP, Smith A, et al: Chronic inflammatory bowel disease, cigarette smoking and use of oral contraceptives: Findings in a large cohort study of women of childbearing age. *BMJ* 292:1101, 1986
41. Sartor R.B. Current concepts of the etiology and pathogenesis of ulcerative colitis and crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 1995:24(3);475-507.
42. Fuss IJ, Neurath M, Boirivant M. Dispaate CD4+ lamina propria lymphokine secretion profiles in inflammatory bowel disease . *J Immunol* 1996 ; 157:1261-70
43. MacDonald T.T, Spencer J. Evidence that activated mucosal T-cells play a role in the pathogenesis of enteropathy in human small intestine. *J Exp Med.* 1993:167;1341-9.

44. Targan S.R,Deem R.L,Shanahan F.Role of mucosal T-cell generated cytokines in epithelial cell injury.Immunol Res.1991;10;472-8.
45. Bicks R.O,Groshart K.D.The current status of T-lymphocyte apheresis (TLA) treatment of Chron's disease.J Clin Gastroenterol.1989;11,136-8.
46. Deusch,Mauthe B,Reiter C,Riethmuller G,Classen M.CD4-antibody treatment of inflammatory bowel disease.1993;104,691A
47. Kahan B.D.Cyclosporine.N Engl Med.1989;321;1725-38.
48. Snook JA,Silva HJD,Jewell DP:The association of autoimmune disorders with inflammatory bowel disease.Q J Med New Series 72(269):835,1989
49. Whithead R:Ulcerative colitis.In Whitehead R (ed):Gastrointestinal and Oesophageal Pathology.Edinburg,Churchill Livingstone,1989,p 522
50. Edward F.C,Truelove S.C.The course and prognosis of ulcerative colitis.II Long term prognosis.Gut 1963;4;309-15.
51. Truelove SC,Witts LJ:Cortisone in ulcerative colitis-final report on a therapeutic trial.BMJ 2:1041,1955
52. Baron JH,Connell AM,Lennard-Jones JE:Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis.BMJ 1:89,1964
53. Truelove SC,Richards WRD: Biopsy studies in ulcerative colitis.BMJ 1:1315,1956
54. Buckell NA,Lennard-Jones JE,Hernandez MA,et al:Measurement of serum proteins during attacks of UC as a guide to patient management.Gut 20:22,1979
55. Snook J,Jewell DP:Management of the extra-intestinal manifestations of ulcerative colitis and Crohn's disease.Semin Gastrointest Dis 2:115,1991.
56. Farmer R.G:INflammatory bowel disease and complications.In Berk JE,Haubrich WS,Kalser MH,Roth JLA,Schaffner F,eds.Bockus gastroenterology.Vol 2.5th ed. Lippincott,1994;1357-63.
57. Farmer RG,Easley KA,Rankin GB.Clinical patterns in ulcerative colitis:Disease location,progression and prognosis.Dig Dis SCi 1993;38;1137-46.
58. Duerr R.H,Targan S.R,Landers C.J,Sutherland L.R,Shanahan F.Anti-neytrohil cytoplasmic antibodies in ulcerative colitis.Gastroenterology 1991;100;1590-6.
59. Hardarson S,Labrecque D.R,Mitros F.A,Neil G.A,Goeken J.A.Antineutrophil cytoplasmic antibody in inflammatory bowel and hepatobiliary diseases.Clin Microbiol Immunol 1993;99(3);277-81.
60. Peen E,Almer S,Bodemar G,Ryden B.O,Sjölin C,Tejle K,Skogh T.Anti-lactoferrin antibodies and other types of ANCA in ulcerative colitis,primary sclerosing cholangitis,and Crohn's disease.Gut 1993;34;56-62.
61. Marsh J.W,Iwatsuki S,Malowka L,Esquivel C.O,Gordon R.D,Todo S.et al.Orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis.Ann Surg 1988;207;21.
62. Lennard-Jones JE,Ritchie JR,Hilder W,Spicer CC:Assessment of severity in colitis:A preliminary study.Gut 16:579,1975.
63. Chew CN,Nolan DN,Jewell DP:Small bowel gas in severe ulcerative colitis.Gut 32:1535,1991.
64. Greenstein AJ,Aufses AH Jr:Differences in pathogenesis,incidence and outcome of perforation in inflammatory bowel disease.Surg Gynecol Obstet 160(1):63,1985
65. Bartram CI:Ulcerative colitis.In radiology in Inflammatory Bowel Disease.New York,Marcel Decker,1983,p 31.
66. Grant CS,Dozois RR: Toxic megacolon:Ultimate fate of patients after succesful medical management.Am J Surg 147(1):106,1984.
67. Korelitz B.I.Inflammatory bowel disease and cancer.In:Berk JE,Haubrich WS,Kalser MH,Roth JLA,Schafner F,eds.Bockus gastroenterology.Vol 2.5th ed.Philadelphia:J.b.Lippincott,1994;1364-73.
68. Nugent F.W,Haggitt R.C,Gilpin P.A.Cancer surveillance in ulcerative colitis.Gastroenterology 1991;100;1241-8.

69. Ekblom A, Helmick C, Zack M. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population based study. *N Engl J med* 1990;323:1228-33
70. Jones HW, Grogono J, Hoare AM: Acute colitis in a district general hospital. *BMJ (Clin Res Ed)* 294(6573):683, 1987
71. Elkin, M., Ariel, I., Miao, H. Q., Nagler, A.: Inhibition of bladder carcinoma angiogenesis, stromal support, and tumor growth by halofuginone. *Cancer Research*. 59:4111-18, 1999.
72. Linn FV, Peppercorn MA. Drug therapy for inflammatory bowel disease: Part I *Am J Surg* 1992;164:85-9.
73. Danielsson A, Hellers G, Lyrenas E, Lofberg R, Naesdal J, Nilsson A, Otson O, Otson SA, Persson T, Salade L, Stenstam M, Willen R. A controlled randomized trial of budesonide versus prednisolone retention enemas in active distal ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1987;22:987-92.
74. Misiewicz JJ, Lennard-Jones JE, Connell AM, et al: Controlled trial of sulphasalazine in maintenance therapy of ulcerative colitis. *Lancet* 1:185, 1965
75. Dissanayake AS, Truelove SC: A controlled therapeutic trial of longterm maintenance treatment of ulcerative colitis with sulphasalazine (Salazopyrin). *Gut* 14:923, 1973
76. Ireland A, Jewell DP: Sulphasalazine and the new salicylates. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1:43, 1989
77. Azad Khan AK, Piris J, Truelove SC: An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. *Lancet* 2(8044):892, 1977.
78. Mulder CJ, Fockens P, Meijer JW, et al: Beclomethasone dipropionate (3 mg) versus 5-aminosalicylic acid (2 g) versus the combination of both (3 mg/2 g) as retention enemas in active ulcerative proctitis. *Eur J Gastroenterol hepatol* 8(6):549, 1996.
79. Ertan A. Immunomodulator therapy of IBD. *Turk J Gastroenterol* 1995;6:320-2.
80. Campieri M, Lanfranchi GA, Bazzocchi G, et al: Treatment of ulcerative colitis with high-dose 5-aminosalicylic acid enemas. *Lancet* 2(8241):270, 1981
81. Jewell DP, Truelove SC, Azathioprine in ulcerative colitis: Final report on a controlled therapeutic trial. *BMJ* IV:627, 1974.
82. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, et al: Standardised nomenclature, terminology and criteria for dysplasia in inflammatory bowel disease with recommendations for patient management. *Hum Pathol* 14:931, 1983
83. Hendriksen C, Kreiner S, Binder V: Long-term prognosis in ulcerative colitis based on results from a regional patient group from the Country of Copenhagen. *Gut* 26:158, 1985
84. Jalan KN, Prescott RJ, Sircus W. An experience of ulcerative colitis. 3. Long-term outcome. *Gastroenterology* 1970;59:598-609.
85. Watts JM, De Dombal FT, Watkinson G. Long-term prognosis of ulcerative colitis. *Br Med J* 1966;1:1447-53.
86. Powell-Tuck J, Ritchie JK, Lennards- Jones JE: The prognosis of idiopathic proctitis. *Scand J Gastroenterol* 12(6):727, 1977
87. Nugent FW, Weidenheimer MC, Zuberi S. Clinical course of ulcerative proctosigmoiditis. *Am J Dig Dis* 1970;15:321-6.
88. Leizonmarck CE, Persson PG, Hellers G. Factors affecting colectomy rate in ulcerative colitis: an epidemiologic study *Gut* 1990;31:329-33.
89. Bonnevie O, Binder V, Anthonisen P. The prognosis of ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1974:981-91.
90. Zimmerman J, Gavish D, Rachmilewitz D. Early and late onset ulcerative colitis: distinct clinical features. *J Clin Gastroenterol* 1985;7:492-8.
91. Michener WM, Caulfield M, Wyllie R. Management of inflammatory bowel disease: 30 years of observation. *Cleve Clin J Med* 1990;57:685-91.
92. Gyde S, Priir P, Dow JM. Mortality in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1982;83:36-43,
93. Hanauer SB. Evolving medical therapies for inflammatory bowel and hepatobiliary diseases. Part: 3 Immunoregulatory agents. *World Gastroenterology News* 1995;8:13-4.

94. Softley A, Clamp SE, Watkinson G. The natural history of inflammatory bowel disease: Has there been a change in the last 20 years? *Scand J Gastroenterol Suppl* 1988;144:20-3.
95. Stognington CM, Phillips SF, Zinsmeister AR, Melton LJD: Prognosis of chronic ulcerative colitis in a community. *Gut* 28(10):1261, 1987.
96. Ritchie JK, Powell-Tuck J, Lennard-Jones JE: Clinical outcome of the first ten years of ulcerative colitis and proctitis. *Lancet* 1(8074):1140, 1978.
97. Mallett SJ, Lennard-Jones JE, Bingley J, Gilon E: Colitis. *Lancet* 2(8090):619, 1978
98. Hendriksen C, Binder V: Social Prognosis in patients with ulcerative colitis. *BMJ* 281(6240):581, 1980
99. Levi-Schaffer, F., Nagler, A., Slavin, S.: Inhibition of collagen synthesis and changes in skin morphology in murine graft versus host disease and tight skin mice: effect of halofuginone. *J. Invest. Dermatol.* 106:84, 1996
100. Nagler, A., Firman, N., Referman, R.: Reduction in pulmonary fibrosis in vivo by halofuginone. *Am. J. Resp. Crit. Care. Med.* 154:1082, 1996.
101. Nyska, M., Nyska A, Rivlin E.: Topically applied halofuginone, An inhibitor of collagen type I transcription, reduced peritendinous fibrous adhesion following surgery. *Connect. Tissue Res.* 34:97, 1996.
102. Nagler, A., Rivkind, A.I., Raphael, J.: Halofuginone-an inhibitor of type I collagen synthesis-prevents postoperative formation of abdominal adhesion. *Ann. Surg* 227:575, 1998.
103. Nagler, A., Miao, H. Q., Aimgorn, H.: Inhibition of collagen synthesis, smooth muscle cell proliferation and injury induced hyperplasia by halofuginone. *Arterioscler. Thromb. Vas. Biol.* 17:194-202, 1997.
104. Pines, M., Nagler, A.: Halofuginone-a novel anti-fibrotic therapy. *Gen. Pharmacol.* 30:445, 1997.
105. Halevy, O., Nagler, A., Levi-Schaffer, F.: Inhibition of collagen type I synthesis by skin fibroblasts of graft versus host disease and scleroderma patients: Effect of halofuginone. *Biochem. Pharmacol.* 52:1057, 1996.
106. Nagler, A., Genina, O., Lavelin, I.: Halofuginone, an inhibitor of collagen type synthesis, postoperative adhesion formation in the rat uterin horn model. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 180:558-63, 1999.
107. Nagler, A., Pines, M.: Topical treatment of cutaneous chronic graft versus host disease (CGVHD) with halofuginone: A novel inhibitor of collagen type I synthesis. *Transplantation.* 68:1806, 1999.
108. Elkin, M., Ariel, I., Miao, H. Q., Nagler, A.: Inhibition of bladder carcinoma angiogenesis, stromal support, and tumor growth by halofuginone. *Cancer Research.* 59:4111-18, 1999.
109. Henderson, C. W: Patent received for collagen type I inhibitor. *Cancer Weekly.* 04/18/2000-04/25/2000, p27,3/5p.
110. I.E. Koutroubakis, E. Petinaki: increased serum levels of YKL-40 in patients with inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis* (2003) 18:254-259
111. M. Lemann, A. Galian, P. Rutgeerts Comparison of budesonide and 5-ASA enemas in active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:557-562