

Deneysel Kolitte n-Bütirat ve I-Glutamin'in Kolon Mukozasına Ve Portal Endotoksemiye Etkileri

THE EFFECTS OF THE N-BUTYRATE AND L-GLUTAMIN ENEMAS ON THE COLONIC MUCOSA AND PORTAL ENDOTOXEMIA IN EXPERIMENTAL COLITIS

Dr. Ekrem KAYA*, Dr. Pınar TUNCEL** Dr. Halil ÖZGÜÇ***, Dr. Rifat TOKYAY ***

*Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD, SAMSUN,

** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya ABD, İZMİR

***Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İlk ve Acil Yardım ABD, BURSA

ÖZET

Amaç: Deneysel kolitte n-bütirat ve l-glutamin lavmanlarının mukozal inflamasyona etkilerini araştırmaktır.

Durum Değerlendirmesi: İnflamatuar barsak hastalığı (İBH) nın patogenezini aydınlatmaya yönelik deneysel ve klinik çalışmalar sürmekte ve buna paralel olarak da yeni tedavi seçenekleri ortaya atılmaktadır.

Yöntem: 54 adet Wistar-albino rat rastgele 5 gruba ayrıldı. İlk 3 gruba %5 asetik asit rektal yolla verilerek kolit oluşturuldu. Ardından deneklere 6 gün süre ile günde iki kere serum fizyolojik (SF) (kolit grubu, n:10), l-glutamin (n:12), n-bütirat (n:12) lavmaları yapıldı. Sham grubuna (n:12) kolit oluşturulmadan SF lavmanı yapıldı. Denekler 7. gün sakrifiye edilerek kolonik makroskopik inflamasyon skoru (MİS) ve kolon segment ağırlığı / vücut ağırlığı (KSA / VA) oranı belirlendi. Kolonik mukoza glutatyon (GSH) ve portal endotoksin düzeyleri ölçüldü. Deneklerin normal fizyolojik değerlerini ölçmek için 8 adet denek lavman yapılmadan sakrifiye edilerek aynı ölçümler yapıldı.

Çıkarımlar: Sham grubu MİS' u kolit ve glutamin grubundan düşük, kolit grubu MİS' u bütirat grubunda yüksek bulundu ($p < 0.01$, ANOVA test). Sham ile bütirat grubu arasında ise fark saptanmadı. KSA / VA oranında sham grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark saptanırken ($p < 0.001$, ANOVA) kolit grubu ile tedavi grupları arasında fark gözlenmedi. Mukozal glutatyon düzeyi ve portal endotoksin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

Sonuç: n-Bütirat lavmanı kolitin şiddetini makroskopik olarak hafifletmektedir. Bu çalışmanın sonucuna göre deneysel kolitte mukozal GSH ve portal endotoksin düzeyi tayini kolitin şiddetini değerlendirmede yardımcı ve güvenilir parametre değildir.

Anahtar kelimeler: Deneysel kolit, bütirat, glutamin, glutatyon, endotoksin

SUMMARY

The aim of this study was to investigate the effects of the n-butyrate and l-glutamine enemas on mucosal inflammation and portal endotoxemia in experimental induced colitis. The etiology of the inflammatory bowel disease (IBD) is still unknown. Efforts in trial to describing the pathogenesis of IBD has recently increased. Some therapeutic modalities were developed during this experimental and clinical studies. Colitis was induced with 5% asetic acid enema in rats. Saline (n:10), n-butyrate (n:12), l-glutamine (n:12) enemas were applied twice daily to the rats for seven days after induction of colitis. Sham group (n:12) received only saline enema without induction of colitis. Rats were sacrificed at the

ences between colitis and treatment groups were insignificant. The level of colonic mucosal GSH and portal endotoxin of all groups were not statistically different. n-Butyrate enema reduces colonic inflammation macroscopically. As a result of this study, portal endotoxemia and colonic mucosal GSH level measurements are not reliable indicator in assessing the severity of inflammation in experimental induced colitis.

Key words: Experimental colitis, butyrate, glutamine, enema, mucosal glutathione, portal endotoxin

İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH)'nin etyolojisi ve patogenezi henüz tam olarak bilinmemektedir. Kolon mukozası hücreleri (kolonosit) metabolik yakıt olarak kısa zincirli yağ asitleri (KZYA ve özellikle butirat), glutamin ve glukozu kullandığı bilinmektedir. İBH da bütirat oksidasyonundaki yetersizlik hastalığının nedeni olabileceği şeklindeki spekülatif açıklamalar literatürde yer almaktadır (1,2).

İBH da kolonun bakteriyel florası değişmekte, KZYA üretimi azalmakta ve sonuçta mukozal bariyer bozulup bakteri ve endotoksinlerin sistemik yayılımı kolaylaşmaktadır (3,4). Önceki deneysel ve klinik çalışmalarda KZYA'nın kolon mukozasına trofik ve vazodilatator etki gösterdiği bunun sonucu olarak da emilim kapasitenin arttığı, lavman şeklindeki uygulamalarının kortikosteroid ve mesalazin kadar etkili olduğu bildirilmiştir. Asetat, propionat ve bütirat bütün memelilerin kolonlarında anaerobik bakteriler tarafından fiberlerden fermentasyon yolu ile üretilmekte olup insan ve rat çekal KZYA molar konsantrasyonları benzerdir (5,6,7,8). İn vitro çalışmalarda bütiratın kolonik münin sentezini artırdığı, aynı zamanda kolonositlerdeki oksijen tüketiminin % 80 inden sorumlu olduğu gözlenmiştir (9,10).

Glutamin ince barsakların temel metabolik yakıtı olmakla beraber İBH da kolondaki oksidasyonunun (yıkılımının) arttığına dair kuvvetli deliller mevcuttur (2,11,12). Önceki kendi çalışmamızda deneysel koliitte glutamin lavmanlarını antioksidan etkisini gözlemledik (13).

Solubl bir antioksidan olan glutatyon (GSH) seviyesi inflamasyonlu dokularda azalmaktadır. Ancak İBH da mukoza ve plazma düzeyleri ile ilgili veriler çelişkilidir (14,15,16).

Bu çalışmada "n-Bütirat ve l-glutamin lavmanları mukozatrofik ve antioksidan etkileri nedeni ile mukozal inflamasyonu engelleyerek endotoksinlerin portal dolaşıma geçişini azaltır" hipotezinden yola çıkılarak oluşturulan deneysel kolit modelinde bu ajanların mukozal inf-

lamasyona olan etkilerini makroskopik değerlendirme, mukozal GSH ve portal endotoksin düzeylerinin ölçülmesi ile incelenmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (UÜTF) Deneysel Hayvanları Laboratuvarında spesifik patojen taşımayan ve ağırlıkları 200-250 gr arasında değişen 54 adet Wistar-Albino dişi sıçan üzerinde gerçekleştirildi. Denekler standart laboratuvar yemi ile beslendiler ve tümü aynı laboratuvar şartlarında barındırıldılar.

Mekanik ve kimyasal travma nedeni ile kolon mukozasında oluşabilecek hasarı değerlendirmek ve normal sıçan değerlerinin anlaşılması için bir kontrol (N) ve 4 adet deney grubu oluşturuldu (Tablo 1).

Kontrol ve Sham gruplarında kolit oluşturulmadı. Sham grubuna 7 gün süre ile günde iki kere 2 şer ml serum fizyolojik (SF) lavmanı yapıldı. Diğer 3 gruba da kolit oluşturulduktan sonra SF, n-bütirat ve l-glutamin lavmanları aynı şekilde yapıldı (Tablo 1).

TABLO 1: ÇALIŞMA GRUPLARI

Gruplar	sayı	yapılan işlem
Kontrol (N)	8	kolit yok, lavman yok
Sham (Ş)	12	kolit yok, SF lavmanı
Kolit (K)	10	kolit + SF lavmanı
Bütirat (KB)	12	kolit + bütirat lavmanı
Glutamin (KG)	12	kolit + glutamin lavmanı

Kolitin oluşturulması: 16 saat öncesinden aç bırakılan denekler ancak sığabilecekleri özel bir kafese yerleştirildi ve trendelenburg pozisyonunda tutularak vazelinle kayganlaştırılmış

8F plastik kateter (Unoplast A/S DK 330 Handsted-Denmark) aracılığı ile 1 ml %5 asetik asit solusyonu ile rektal lavman yapıldı.

TABLO 2: GRUPLARIN MAKROSKOPİK İNFLAMASYON SKORU (MİS) VE KOLON SEGMENT AĞIRLIĞI/VÜCUT AĞIRLIĞI (KSA/VA) ORANLARI

Gruplar	MİS	KSA / VA (mg/mg)
N	0	0.0016 ± 0.00009 *
Ş	0.58 ± 0.3 #	0.0021 ± 0.00007 Δ
K	7.2 ± 0.8 ≠	0.0046 ± 0.0006
KB	3.75 ± 0.8	0.0035 ± 0.00032
KG	3.75 ± 0.9	0.0035 ± 0.00028

≠: p < 0.01; K ile KG

#: p < 0.001; Ş ile K ve KB

*: p < 0.001; N ile diğer

Δ: p < 0.001; Ş ile K,KG,KB

Ardından 2 ml hava instile edildi ve hayvan 20 saniye trendelenburg pozisyonunda tutuldu. Böylece kolit ajanının tüm kolona yayılması amaçlandı.

n-Bütirat solusyonu 100 mmol/l olacak şekilde (pH:7.32) Na-bütirat (S:8635, SIGMA CHEMICAL CO. St. Louis,USA) tan ve l-glutamin solusyonu %2 lik Glutamin (G:3126,SIGMA) (pH:4.54) den hazırlandı.

Denekler 7 gün boyunca standart laboratuvar

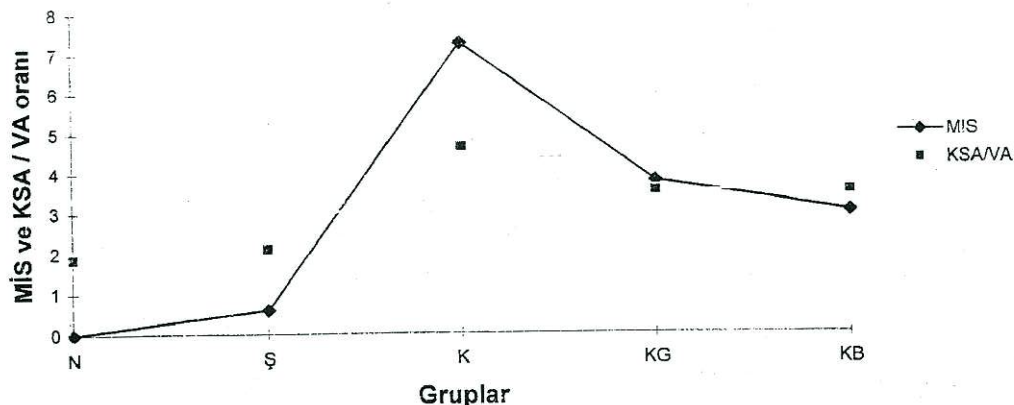
yemi ile beslendiler. Bir gün öncesinden aç bırakılan denekler 7.gün tartıldıktan sonra Halotan (Türk Hoechst, Topkapı-İstanbul) inhalasyon anestezisi altında sakrifiye edilerek steril şartlarda laparotomi yapıldı.

Portal Venden Kan Örneğinin Alınması ve Endotoksin Tayini: Steril bir şırınga ile portal venden 1 ml kan alındı. Alınan kan santrifüj için başka bir tüpe (Lithium heparinli Va-cutainer tüp, Becton Dickinson VACUTAINER System Eur. B:P 37-38241 Meylan Cedex,France) aktarıldı ve +4 derecede 3600 g de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj edilen kanlar derin dondurucuda -40 derecede bekletildi. Daha sonra endotoksin kit'i (Biowhittaker QCL 1000 , Choromogenic LAL 8830 Biggs ford Road Walkersville, Maryland,USA) literatürde de tarif edildiği gibi (17) lumulus Amebocyte lysate assay (LAL) yöntemi ile EU/ml olarak ölçüldü.

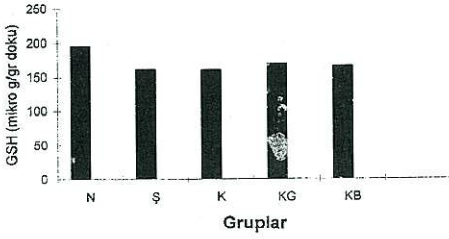
Kolitin Makroskopik Değerlendirilmesi: Kolon mezosundan sıyrılarak boyunca açıldı. Mukoza büyüteç altında incelenerek kolon makroskopik inflamasyon skoru (MİS) Wallace ve arkadaşlarının tariflediği şekilde belirlendi (18). Daha sonra kolonun distal 5 cm lik kısmı ayrılarak kurulandı, tartıldı ve kolon segment ağırlığı/vücut ağırlığı oranı (KSA/VA) belirlendi. Böylece inflamasyon sonucu barsak duvarında oluşan ödem değerlendirildi.

Mukozal Glutasyon (GSH) Tayini: Tüm kolon mukozası sıyrılarak homojenize edildi. Elde edilen bu mukozaya homojenatında Elmann yöntemi (19) GSH düzeyi µg/gr ıslak doku olarak belirlendi. Portal endotoksin ve mukozal GSH

Şekil 1: Grupların MİS ile KSA / VA oranı arasındaki ilişki



Şekil 1: Grupların MİS ile KSA/VA oranı arasındaki ilişki



Şekil 2: Grupların mukozal GSH değerleri

ayını UÜTF Biyokimya laboratuvarında gerçekleştirildi.

İstatistiksel Değerlendirme: Kruskal-Wallis nonparametrik ANOVA testi ile yapıldı.

SONUÇLAR

İlk üç gün sham grubu dışındaki tüm deneklerde kanlı ishal, halsizlik ve piloereksiyon gözlemlendi.

Sham grubu MİS'u kolit ve glutamin grubundan düşük, kolit grubu MİS'u bütirat grubundan yüksek bulundu ($p < 0.01$). Sham ile bütirat grubu MİS'u anlamlı düzeyde farklı değildi. Kontrol grubu KSA / VA oranı diğer tüm gruplardan düşük bulundu ($p < 0.001$). Sham grubu KSA / VA oranı da kolit, bütirat ve glutamin gruplarından düşük bulundu ($p < 0.001$). Kolit grubu ile bütirat ve glutamin grupları arasında ise bu oran yönünden anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2). Grupların MİS ve KSA / VA oranı arasında paralellik gözlemlendi (Şekil 1).

Kontrol grubu GSH değeri diğer gruplardan yüksek olmakla beraber mukozal GSH değeri gruplar arasında anlamlı düzeyde farklı değildi (Şekil 2).

Portal venöz endotoksin düzeyi sham grubunda diğer gruplara göre yüksek olmakla beraber yine gruplar arasında anlamlı fark gözlemlenmemiştir (Şekil 3).

TARTIŞMA

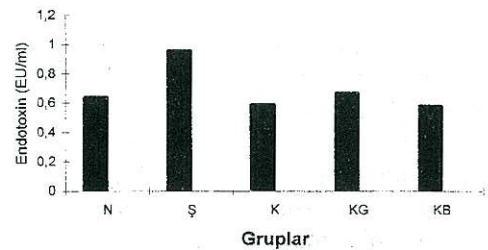
İnflamatuar barsak hastalığının tedavisinde temel amaç mukozal ve sistemik hasarın azaltılması, durdurulması ve hatta mukozal iyileşmeye katkı sağlanması şeklinde özetlenebilir. Bu güne kadar antioksidan ve/veya mukozatrofik ajanlar bu amaçla gerek klinik ve deneysel araştırmalarda ve gerekse klinik uygulamalarda

kullanılmaktadır. Bu deneysel kolit modelinde bir mukozotrop ajan olan bütirat ve yine intestinal sistem mukozal hücrelerinin temel metabolik yakıtı olan aynı zamanda antioksidan özelliği de olan glutamin'in mukozal inflamasyonu azaltıp azaltmadığını araştırdık.

Deneysel kolit modeli oluşturmak için bu güne kadar çeşitli ajanlar kullanılmıştır. Asetik asidin değişik konsantrasyonlardaki (%4-%8) çözeltileri de çalışmalarda bu amaçla kullanılmaktadır. Asetik asitle oluşan kolit modeli nonspesifik bir kolit modeli olup %4 asetik asit ile kolonun irrigasyonu sonucu 1. günde superficial kolit, 4.günde insandaki ülseratif kolite benzer bulgular gözlenmekte ve 7.günde regenerasyonun başlamaktadır (20,21,22,23). Biz de çalışmamızda benzer konsantrasyonda asetik asit kullandık ve kullandığımız mukozotrop maddelerin etkilerini daha iyi gözlemleyebilmek için denekleri, regenerasyonun başlama zamanı olan 7.gün sakrifiye edip incelemeyi yaptık.

MİS' u bakımından kontrol grubu ile sham grubu değerleri benzerdir. Sham grubu MİS'unun kolit, KG, KB gruplarından düşük olması kullanılan kolit ajanının kolit modeli oluşturduğunu göstermektedir. Ayrıca KSA / VA oranının da sham grubunda diğer gruplara göre düşük olması bunu desteklemektedir.

Grubu MİS' unun kolit grubundan düşük sham grubundan farksız olması, önceki çalışmalarda bahsediliği gibi (2,7,8,24,25,26) bu çalışmada da bütirat'ın mukozatrofik etkisi olduğu anlamına gelmektedir. Önceki çalışmamızda TNBS-E ile oluşturduğumuz kolit modelinde benzer rejimle kullandığımız KZYA kokteyli lavmanı uygulaması sonucu MİS ve KSA / VA oranlarında kolit grubuna göre anlamlı değişiklik bulamamıştık (13). Mevcut çalışmada ise daha



Şekil 3: Portal venöz endotoksin düzeyleri

yüksek konsantrasyonda ve tek başına bütirat verildiğinde mukozatrofik etki görülebilmektedir. Bunun nedeni ; İBH' da metabolizması en çok etkilenen KZYA' nın bütirat olması düşünülebilir (6,27,28). Bütirat kolonositlerin yenilenmesini stimule etmekte ve lümeninden sıvı elektrolit emilimini artırmaktadır. Ayrıca önemli bir antioksidan bariyer olan müsin sentezini artırmaktadır (2,10,21). Diğer KZYA ların aksine bütirat'ın büyük çoğunluğu kolonositlerde metabolize olmaktadır (5,29). Her ne kadar ülseratif kolitte yağ esidlerinin beta oksidasyonu bozulması sonucu tedavide etkilerinin olamayacağı düşünülürse de in vivo, in vitro ve hayvan çalışmalarında intraluminal verilmelerinin oldukça anlamlı faydalarının olduğu iddia edilmektedir (6,30,31,32,33,34,35,36,37,38).

Diğer tüm deney gruplarında olduğu gibi bütirat grubunda da mukozal glutatyon düzeyi ve portal endotoksin düzeyinde kontrol grubuna göre anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. Bu sonuçlar bütirat'ın deneysel kolitt modelinde olumlu etkilerinin gözleneceği hipotezini olumsuz yönde etkilemektedir.

İBH' da bütirat'ın aksine glutamin'in, kolonda oksidasyonunun arttığı gözlemlenmiş ve intraluminal uygulamalar için mukozatrofik ve antioksidan olarak dikkat çekmektedir. Glutamin enterositlerde epidermal growth faktörü aktive temekte ve mitojenik aktiviteyi artırmaktadır (39). İBH' da glutamin'in oksidasyonu özellikle hızla bölünen hücrelerin bol olduğu inen kolonda artmaktadır (27,35,40). Glutamininin intraluminal kullanımının gastrointestinal sistemden bakteri ve endotoksinlerin translokasyonuna etkisi önceki deneysel çalışmaların sonuçlarına göre çelişkilidir (12,41,42,43,44). Çalışmamızda da görüldüğü gibi mukozatrofik özellikle endotoksinlerin sistemik yayılımını önlemeleri her zaman mümkün olmamaktadır. Mukozal GSH düzeyindeki azalma en az glutamin grubunda görülmüştür. Bu sonuç glutamin'in antioksidan etkisini hatırlatmaktadır.

İBH' da değişen bakteriyel flora sonucu bakteri ve endotoksinlerin sistemik yayılımı artmaktadır (4,23,45). Çalışmamızdaki deney gruplarında portal endotoksin düzeyinin normalden farklı olmaması bu testin güvenilirliğinin tartışılır olmasına yol açmaktadır.

Bir antioksidan madde olan GSH, sindirim sistemi mukozası korunmasında önemli rol oynamaktadır (20,46) ve İBH da kolonik mukozadaki seviyesi çoğunlukla azalmaktadır veya değiş-

memektedir (14,16,47). GSH seviyesi hakkında bu çelişkilerin nedeni bu maddenin labil ve diğer metabolitlerine kolaylıkla dönüşebilmesinden kaynaklanabilir (46,48). Bizim çalışmamızda da bu durum görülmektedir. Çalışmamızın sonuçlarına göre; bütirat ve glutamin'in İBH da potansiyel etkilerinin standardize edilebilmesi için daha spesifik çalışmalara ihtiyaç vardır. Genel anlamda tek başlarına tedavide yer almaları şimdilik spekülatif bilgilerden ibarettir. Portal endotoksin düzeyi ölçümleri deneyimli laboratuvarlarda yapılmalıdır. Mukozal GSH düzeyi ise GSH in biyolojik davranışı nedeni ile bu gibi çalışmalarda yardımcı bir indikatör olarak tek başına ele alınmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Roediger WEW: The colonic epithelium in ulcerative colitis: an energy-deficiency disease? *Lancet* 1980; Oct. 4:712-715.
2. Evans MA, Shronts EP: Intestinal fuels: glutamine, short-chain fatty acids, and dietary fiber. *J Am Diet Assoc* 1992; 92:1239-1249.
3. Gardiner KR, Anderson NH, Rowlands BJ, Barbul A: Colitis and colonic mucosal barrier dysfunction. *Gut* 1995; 37:530-535.
4. Gardiner KR, Erwin PJ, Anderson NH, Barr JC, Halliday MI, Rowlands BJ: Colonic bacteria and bacterial translocation in experimental colitis. *Br J Surg* 1993;80 12516.
5. Cummings JH: Short chain fatty acids in the human colon. *Gut*, 1981; 22: 763-779.
6. Roediger W, E, W, Heyworth M, Willoughby P, et al: Luminal ions and short chain fatty acids as markers of functional activity of the mucosa in ulcerative colitis. *J Clin Pathol* 1982;35:323-326.
7. Mortensen FV, Nielsen H, Mulvany MJ, Hesson I: Short chain fatty acids dilate isoletad human colonic resistance arteries. *Gut* 1990;31:1391-1394.
8. Weaver GA, Krause JA, Miller TL, Wolin MY: Cornstarch fermentation by the colonic microbial community yields more butyrate than does cabbage fiber fermentation; cornstarch fermentation rates correlate negatively with methanogenesis. *Am J Clin Nutr* 1992;55:70-77.
9. Roediger W.E.W: Utilization of nutrients by isolated epithelial cells of the rat colon. *Gastroenterol* 1982;83:424-429.
10. Finnie IA, Dwarakanath AD, Taylor BA, Rhodes JM: Colonic mucin synthesis is increased by sodium butyrate. *Gut* 1995; 36:93-99.
11. Hartmann F, Plauth M: Intestinal glutamine metabolism. *Metabolism* 1989;38:18-24.

12. Fujita T, Sakurai K: Efficacy of glutamine-enriched enteral nutrition in an experimental model of mucosal ulcerative colitis. *Br J Surg* 1995;82:749-751.
13. Kaya E, Sürmen Gür E, Özgüç H, Tokyay R: Deneyisel kolitte kısa zincirli yağ asidi ve glutaminin kolon mukozası ve lipid peroksidasyonuna etkileri. VII. Ulusal Kolon ve Rektum Cerrahisi Kongresi 8-11 Eylül 1997, Kemer-Antalya.
14. Buffinton GD, Doe WF: Depleted mucosal antioxidant defences in inflammatory bowel disease. *Free Radical Biology & Medicine* 1995; 19:911-18.
15. Hoffenberg EJ, Deutsch J, Smith S, Sokol RJ: Circulating antioxidant concentrations in children with inflammatory bowel disease. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1482-1488.
16. Inauen W, Bilzer M, Rovedder E et al: decreased glutathione (GSH) in colonic mucosa of patients with inflammatory bowel disease: mediated by oxygen free radicals?. *Gastroenterol* 1988; 94: A 199.
17. Gardiner KR, Anderson NH, McCaigue MD, Erwin PJ, Halliday MI, Rowlands BJ: Adsorbents as antiendotoxin agents in experimental colitis. *Cut* 1993;34:51-55.
18. Wallace JL, McNoughtan WK, Morris GP, Beek PL: Inhibition of leukotriene synthesis markedly accelerates healing in rat model of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1989;96:29-36.
19. Elmann GL: Tissue sulphhydryl groups. *Archives of biochemistry and Biophysics* 1959;82:70-77.
20. Fabia R, Willen R, Rajab A, Anderson R, Ahren B, Bengmark S: Acetic acid induced colitis in the rat: a reproducible experimental model for acute ulcerative colitis. *Eur Surg Res* 1992; 24:211-225.
21. Harris ML, Schiller HJ, Reilly PM, Donowitz M, Grisham MB, Bulkent CB: Free radicals and other reactive oxygen metabolites in inflammatory bowel disease: cause, consequence or epiphenomenon?. *Pharmac. Ther* 1992;53:375-408.
22. Sharon P, Stenson WP: Metabolism of arachidonic acid in acetic acid colitis in rats. *Gastroenterol* 1985;88:55-63.
23. Kaya E, Yılmazlar T, Zorluoğlu A, Özen Y, Korun N, Özgüç H: Sıçanlarda asetik asitle oluşturulan deneyisel kolitte bakteriyel translokasyonun incelenmesi *Ulusal Cerrahi Dergisi* 1995;11:378-386.
24. Bruer RI, Soergel KH, Lashner BA et al: Short chain fatty acid irrigation for left-sided ulcerative colitis: a randomised, placebo controlled trial. *Cut* 1997;40:485-491.
25. Senagore AJ, MacKeigan JM, Scheider M, Ebram S: Short-chain fatty acid enemas: a cost-effective alternative in the treatment of nonspecific proctosigmoiditis. *Dic Colon Rectum* 1992; 35:923-927.
26. Breuer RI, Buto SK, Christ MI, Bean J, Vernia P, Paoluzi P, Paolo DI, Caprilli R: rectal irrigation with short-chain fatty acids for distal ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1991;36:185-187.
27. Rabassa AA, Rogers AI: The role of short-chain fatty acid metabolism in colonic disorders. *Am J Gastroenterol* 1992; 87:419-423.
28. Roediger WEW, Nance S: Selective reduction of fatty acid oxidation in colonocytes: correlation with ulcerative colitis. *Lipids* 1990;25:646-652.
29. Cummings JH, Pomare EW, Branch WJ, Naylor CPE, Macraflane GT: Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Cut* 1987; 8:1221-1227.
30. Roediger WEW, Nance S: Metabolic induction of experimental ulcerative colitis by inhibition of fatty acid oxidation. *Br J Exp Path* 1986;67:773-782.
31. Chapman MAS, Grahm MF, Hutton M, Williams NS: Butyrate metabolism in the terminal ileal mucosa of patients with ulcerative colitis. *Br J Surg* 1995;82:36-38.
32. Binder HJ, Mehta P: Characterization of butyrate-dependent electroneutral Na-Cl absorption in the rat distal colon. *Eur J Physiol* 1990;417:365-369.
33. Scheppach W, Bartram P, Richter A et al: Effect of short-chain fatty acids on the human colonic mucosa in vitro. *JPEN* 1992;16:43-48.
34. Frankel WL, Zhang W, Singh A et al: Mediation of the trophic effects of short-chain fatty acids on the rat jejunum and colon. *Gastroenterol* 1994;106:375-380.
35. Finnie IA, Taylor BA, Rhodes JM: Ileal and colonic epithelial metabolism in quiescent ulcerative colitis: increased glutamine metabolism in distal colon but no defect in butyrate metabolism. *Cut* 1993;34:1552-1556.
36. Scheppach W, Sommer H, Kirchner T et al: Effect of butyrate enema on the colonic mucosa in distal ulcerative colitis. *Gastroenterol* 1992;103:51-56.
37. Steinhart AH, Brzeinski A, Paker JP: Treatment of refractory ulcerative proctosigmoiditis with butyrate enemas. *Am J Gastroenterol* 1994;89:179-183.
38. Rombeau JL, Kripke SA: Metabolic and intestinal effects of short-chain fatty acids. *JPEN* 1990;14:181 S-185 S.
39. Ko TC, Beauchamp D, Townsend CM, Thompson JC: Glutamine is essential for epidermal growth factor-stimulated intestinal cell proliferation. *Surgery* 1993; 114: 147-154
40. Chapman MAS, Grahm MF, Boyle MA, Hutton M, Rogers J, Williams NS: Butyrate oxidation is impaired in the colonic mucosa of sufferers of quiescent ulcerative colitis. *Cut* 1994;35:73-76.
41. Gianotti L, Alexander JW, Gennari R, Pyles T, Babcock CF: Oral glutamine decreases bacterial

- translocation and improves survival in experimental gut-origin sepsis. *JPEN* 1995; 19:69-74.
42. Dugan ME, McBurney MI: Luminal glutamine perfusion alters endotoxin-related changes in ileal permeability of the piglet. *JPEN* 1995; 19:83-87.
43. Amcho CK, Adjei AA, Harrison EK et al: Prophylactic effect of dietary glutamine supplementation on interleukin 8 and tumour necrosis factor α production in trinitrobenzene sulphonic acid induced colitis. *Cut* 1997; 41:487-493.
44. Rodriguez JA, Torbati D, Washington T, Espinoza CC, Heneghan JB, O'Leary JP: Jejunoileal bypass-induced liver dysfunction and bacterial translocation: effect of intraluminal glutamine-infusion. *Am Surg* 1995; 61:397-402.
45. Alexander JW: Nutrition and metabolism. *JPEN* 1990; 14:170 S-174 S.
46. Forman HJ, Skelton DC: Protection of alveolar macrophages from hyporexia by γ -glutamyl transpeptidase. *Am J Physiol* 1990; L102-L107.
47. Simmonds NJ, Rampton DS: Inflammatory bowel disease-a radical view. *Cut* 1993; 34:865-868.
48. Rajpert-De Meyts E, Shi M, Chang M, Robison TW, Groffen J, Heistercamp N, Forman CTW: Transfection with γ -glutamyl transpeptidase enhances recovery from glutathione depletion using extracellular glutathione. *Toxicol Appl Pharmacol* 1992; 114:56-62.

YAZIŐMA ADRESİ:

Dr. Ekrem KAYA
Ondokuz Mayıs Üniv. Tıp Fak.
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
55139-Kurupelit, SAMSUN