

Açlığın Sıçan Kolon Mukozasında Yol Açtığı Histolojik ve Histokimyasal Değişiklikler⁺

Mehmet Gül*, Mukaddes Eşrefoğlu*, Ali Otlu*

*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD. Malatya

Amaç: Besin maddelerinin emilimi esas olarak ince bağırsaklarda gerçekleşir. Kalın bağırsak mukozasından su ve elektrolitler emilir. Açlık sindirim sisteminde yapısal ve fonksiyonel değişiklikler oluşturmaktadır. Çalışmamızda kısa ve uzun süreli açlığın sıçan kolon mukozasında yol açtığı histolojik ve histokimyasal değişiklikleri incelemeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmamızda 28 adet Wistar cinsi dişi sıçan kullanıldı. Açlık süresi boyunca deneklere sadece su verildi. Son doyurulmayı takip eden 1., 6., 12., 36. saatin ve 2. 4. 7. günlerin sonunda kolondan parçalar alındı.

Bulgular: Birinci ve 6. saatte kolon mukozasında herhangi bir değişiklik izlenmedi. 12. saatte yüzey epitelinde yer yer dökülmeler saptandı. 36. saatte bu bulguya ilaveten lamina propriyada lenfosit infiltrasyonu ve damar dilatasyonu izlendi. 48. saatte yüzey epitelinde ve kripta epitelinde yassılaşıma, kripta epitelinde bozulma ve lümeninde genişleme gözlemlendi. Kripta epitelinde çok miktarda apoptotik ve mitotik hücre hücre saptandı. Bu dönemde submukozada damar dilatasyonu mevcuttu. 4. günde 48. saatte izlenen değişiklikler artmıştı. Lieberkühn kriptalarının epitelinde bozulma ve submukozada ödem izlendi. 7. günde yüzey epitelinde ve Lieberkühn kriptalarının epitelinde dejenerasyon belirginleşmişti. Yer yer dejenere olan kriptalar zor tanındı. Apoptotik ve mitotik hücre sayısı artmıştı. Yüzeyde ve kripta lümeninde sekresyon ürünü ve goblet hücrelerinin sayısında belirgin azalma mevcuttu.

Sonuç: Kısa ve uzun süreli açlığın kolon mukozasında açlık süresi ile orantılı olarak artan histolojik değişiklikler oluşturduğu sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Açlık, Sıçan, Kolon, Histoloji, Histokimya

Fasting-Induced Histological and Histochemical Alterations in The Mucosa of Rat Colon

Purpose: Foods are absorbed mainly in the small intestine. Water and electrolytes are absorbed in the large intestine. Fasting is associated with structural and functional alterations in the gastrointestinal system. In the present study, we aimed to investigate the histological and histochemical alterations in the mucosa of rat colon induced by short and long term fasting.

Materials and Methods: In the present study, twenty-eight female Wistar rats were used. During starvation, animals had free excess to water. Animals were fed for the last time and then at the end of the following 1st, 6th, 12th, and 36th hours and 2nd, 4th, 7th days, samples were obtained from colon.

Results: There was no histological change in colonic mucosa at the end of 1st. and 6th. hours. At the end of 12th. hour, erosion of the surface epithelium was seen. At the end of 36th. hour, in addition to this finding, lymphocyte infiltration in the lamina propria and dilatation of blood vessels were observed. At the end of 48th. hour, flattening of the surface epithelium and that of Lieberkühn crypts, degeneration of the epithelium of the crypts and widening of their lumen were observed. There were many apoptotic and mitotic cells in the crypt epithelium. At this stage, dilatation of blood vessels was observed in the submucosa. At 4th day, these findings were more obvious. Degeneration of the epithelium of Lieberkuhn crypts and oedema in the submucosa were seen. At 7th. day, degeneration of the surface epithelium and that of Lieberkuhn crypts were prominent. Sometimes, it was difficult to recognise the crypts because of their degeneration. The number of apoptotic and mitotic cells was increased. Amount of the secretion on the surface and in the lumen of Lieberkuhn crypts and the number of goblet cells were clearly decreased.

Conclusion: It is concluded that fasting causes important structural changes in the colonic mucosa and these alterations become more obvious as the duration of the starvation prolongs.

Key Words: Fasting, Rat, Colon, Histology, Histochemistry

+ Bu çalışma 12-15 Eylül 2002 VI. Ulusal Histoloji ve Embriyoloji Kongresi'nde sunulmuştur.

Kalın bağırsaklar anatomik olarak çekum, çıkan, transfers ve inen kolon, sigmoid kolon, rektum ve anal kanal olmak üzere bölümlere ayrılır. Histolojik olarak mukoza, submukoza, muskularis ve serozadan oluşur. İnce bağırsaklardan farklı olarak kalın bağırsaklarda villus bulunmaz. Tek katlı prizmatik epitel özelliği gösteren yüzey epitelinde çok miktarda goblet hücresi bulunur. Lamina propriyada Lieberkühn kriptaları yer alır. Yüzey epitelinde olduğu gibi kripta epitelinde de çok miktarda goblet hücresi vardır. Normal şartlarda paneth hücresi bulunmaz.¹⁻³

Sindirim sisteminde besin maddelerinin emilimi büyük ölçüde ince bağırsaklarda gerçekleşir. Ancak lipidlerin sindirimi kalın bağırsaklarda tamamlanır. Kalın bağırsak mukozasından su ve elektrolitler emilir.^{2,4} Sindirimin gerçekleştiği sindirim kanalındaki yapılar, beslenmeye bağlı değişiklikler gösterirler.⁵ Açlığın sindirim sistemi üzerinde yapısal ve fonksiyonel önemli etkileri olduğu bilinmektedir.⁶

Açlığın bağırsak mukozasında meydana getirdiği değişiklikler açlığın süresine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır.^{7,8} Açlığın bağırsak epitelinde ve Lieberkühn kriptalarında bozulmaya,^{9,10} hücre proliferasyonu ve apoptoz oranlarında değişikliğe yol açtığı gösterilmiştir.^{6,11-16} Çalışmamızda farklı sürelerdeki açlık sırasında sıçanların kolonlarında meydana gelen histolojik ve histokimyasal değişiklikleri ışık mikroskopik düzeyde incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

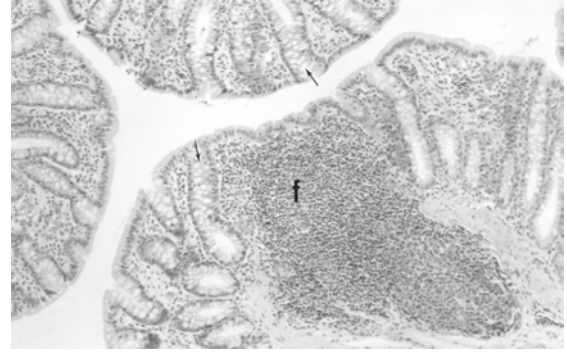
Çalışmamızda ağırlıkları 180-223 gr arasında değişen 28 adet Wistar cinsi dişi sıçan kullanıldı. Deney süresi boyunca deneklerin her biri ayrı tel kafeslerde, onikişer saatlik gece-gündüz periyodunda tutuldular. Deney başlangıcında ve sonunda, denekler tartılarak ağırlıkları not edildi. Açlık süresi boyunca deneklere sadece su verildi. Son doyurulmayı takip eden 1., 6., 12., 36. saatin ve 2. 4. 7. günlerin sonunda üreten anesteziyi takiben deneklerin göğüs ve karın boşlukları açılarak çıkan, transvers ve inen kolondan parçalar alındı. Alınan örnekler %10'luk tamponlanmış nötral formalinle fikse edildi. Yıkama ve rutin doku takip işlemleri sonunda parafine gömülerek bloklar hazırlandı. Parafin bloklardan alınan 5 mikrometrelik kesitlere genel histolojik yapıyı incelemek için Hematoksilin-Eosin (H&E), histokimyasal inceleme için de Alsiyan blue (pH 2.5) - Periyodik asit Schiff (PAS) ve Aldehid fuksin-Alsiyan blue (pH 2.5) ve Crossman'ın üçlü boyama yöntemleri uygulandı.

Hazırlanan preparatlar Olympus BH2 araştırma mikroskopunda incelenerek fotoğrafları çekildi.

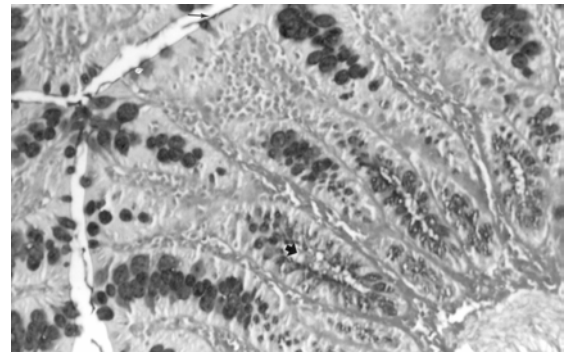
BULGULAR

Birinci ve 6. saatte: Kolon mukozası normal histolojik görünümeydi. Mukoza, epitel, lamina propriya ve muskularis mukozadan oluşuyordu. Lamina propriya ve submukozada büyük lenf follikülleri izleniyordu. Yüzey epitelinde ve Lieberkühn kriptalarının epitelinde çok miktarda goblet hücresi yer alıyordu (Resim 1). Kripta epitelinde sık mitoz figürlerine rastlanıyordu.

Resim 1: 6. saatte kolon mukozasının histolojik görünümü. Lamina propriyada, epitelinde çok miktarda goblet hücresi bulunan Lieberkühn kriptaları (oklar), lamina propriyadan submukozaya uzanan büyük bir lenf follikülü (f), izleniyor. H-EX10.



Resim 2: 6. saatte kolon mukozasının histolojik görünümü. Yüzey epitelinde ve kripta epitelinde menekşe, yer yer mor renkte boyanan goblet hücreleri, yüzeyde mor renkte (ince ok), kripta lümeninde ise mavi-mor renkte (kalın ok), boyanan sekresyon ürünü izleniyor. PAS-alsiyan blueX40.

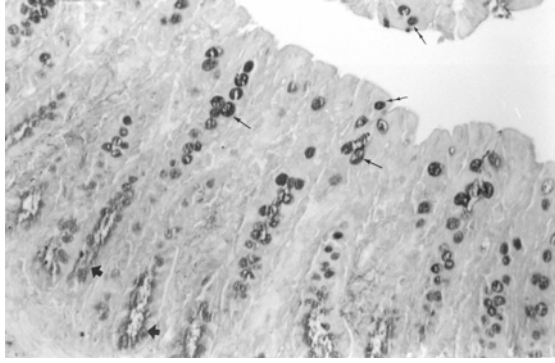


PAS-alsiyan blue boyama yöntemi ile yüzey epitelinde ve kripta epitelinde goblet hücreleri genellikle menekşe, yer yer mor renkte boyandılar. Yüzeyde mor renkte, kripta lümeninde ise mavi-mor renkte sekresyon ürünü izlendi. Aldehid fuksin-alsiyan blue boyama yöntemi ile yüzey epitelinde goblet hücreleri

Açlığın Sıçan Kolon Mukozasında Yol Açtığı Histolojik ve Histokimyasal Değişiklikler

genellikle mor, kripta epitelinin üst yarımında mor, alt yarımında mavi renkte boyandılar. Yüzeyle mavi-mor renkte, kripta lümeninde mavi renkte sekresyon ürünü izlendi (Resim 2, 3).

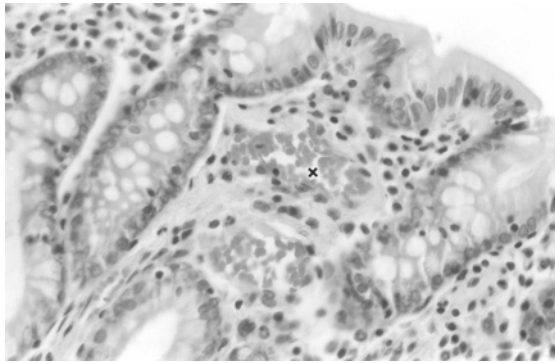
Resim 3: 6. saatte kolon mukozasının histolojik görünümü. Yüzeyle epitelinde mor (çift başlı oklar), kripta epitelinin üst yarımında mor (ince oklar), alt yarımında mavi (kalın oklar), renkte boyanan goblet hücreleri, kripta lümeninde mavi renkte boyanan sekresyon ürünü izleniyor. Aldehid fuksin-alsiyen blueX20.



12. saatte: Yüzeyle epitelinde yer yer dökülme izlendi.

36. saatte: Lamina propriyada lenfosit infiltrasyonu, lamina propriya ve submukozada damar dilatasyonu izlendi (Resim 4, 5). Yüzeyle epitelinde yer yer dökülme gözlemlendi.

Resim 4: 36. saatte kolon mukozasının histolojik görünümü. Lamina propriyada damar dilatasyonu (x), izleniyor. H-EX40.

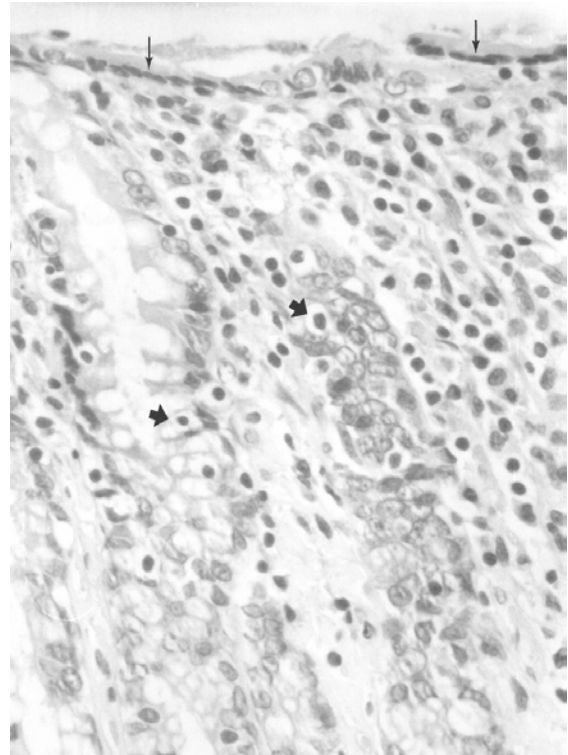


48. saatte: 36 saatte izlenen değişikliklere ilaveten, yüzeyle epitelinde ve kripta epitelinde yassılaşıma, lamina propriyada lenfosit infiltrasyonu, yer yer kanama alanları, kripta lümeninde genişleme ve epitelinde bozulma, kripta epitelinde apoptotik hücreler, piknotik nükleuslu şeffaf sitoplazmalı hücreler, sık mitoz figürleri izlendi. Submukozada damar dilatasyonu mevcuttu (Resim 6).

Resim 5: 36. saatte kolon mukozasının histolojik görünümü. Submukozada damar dilatasyonu (x), izleniyor. H-EX10.

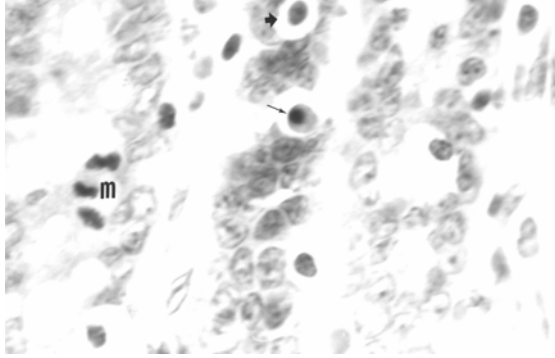


Resim 6: 48. saatte kolon mukozasının histolojik görünümü. Yüzeyle epitelinde yassılaşıma (ince oklar), yer yer dökülme, kripta epitelinde bozulma, çok sayıda piknotik nükleuslu, şeffaf sitoplazmalı hücre (kalın oklar), izleniyor. H-EX40.

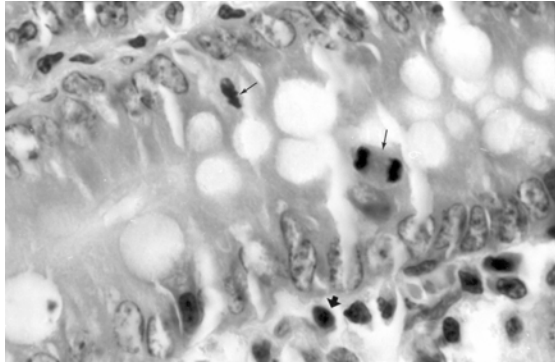


4. günde: 48. saatte izlenen değişiklikler artmıştı. Lieberkühn kriptalarının özellikle derin bölümlerinde epitelde bozulma, çok miktarda apoptotik hücre, piknotik nükleuslu, şeffaf sitoplazmalı hücre ve mitoz figürleri izlendi (Resim 7, 8).

Resim 7: 4. günde kolon mukozasının histolojik görünümü. Kripta epitelinde apoptotik (ince ok), piknotik nükleuslu şeffaf (kalın ok), hücreler ve mitoz figürleri (m), izleniyor. H-EX100.



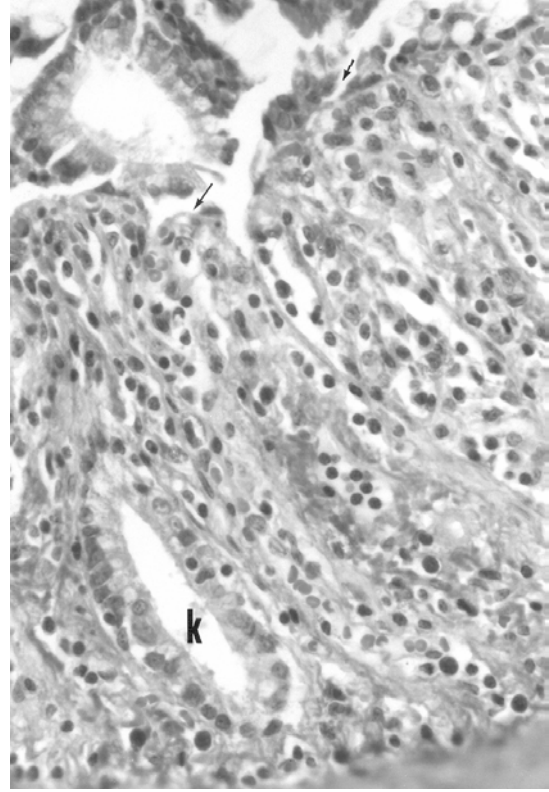
Resim 8: 4. günde kolon mukozasının histolojik görünümü. Kripta epitelinde piknotik nükleuslu hücreler (kalın ok), ve mitoz figürleri (ince oklar), izleniyor. H-EX100.



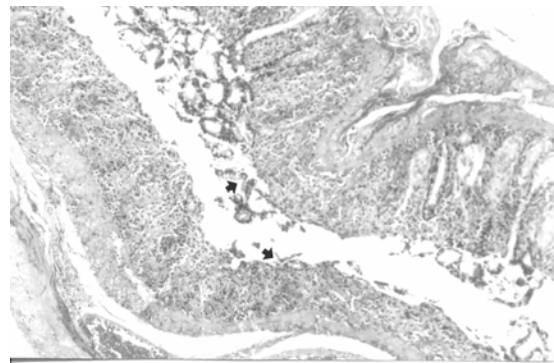
7. günde: Yüzey epitelinde parçalanma ve epitelde dejenerasyon artmıştı. Yassılaştıran epitelde piknotik nükleuslu hücreler çoğunlukta idi. Lieberkühn kriptalarının epitelinde dejenerasyon belirginleşmişti. Yer yer dejenere olan kriptalar zor tanındı. Dejenere kriptaların yerini bağ dokusunun aldığı görüldü (Resim 9, 10). Submukozada ve tunika muskulariste geniş ödem alanları izlendi. Apoptotik ve mitotik hücre sayısı artmıştı.

PAS-alsiyan blue yöntemi ile deney süresi boyunca goblet hücrelerinin boyanma özelliğinde değişiklik olmadı. Yüzey epitelinde ve kripta epitelinde goblet hücre sayısında azalma saptandı. Aldehid fuksin-alsiyan blue boyama yöntemi ile yüzey epitelinde ve kripta epitelinde goblet hücrelerinin sayısının azaldığı gözlemlendi (Resim 11, 12).

Resim 9: 7. günde kolon mukozasının histolojik görünümü. Yüzey epitelinde parçalanma (oklar), Lieberkühn kriptalarında bozulma (k), izleniyor. Crossman'ın üçlü boyasıX40.



Resim 10: 7. günde kolon mukozasının histolojik görünümü. Yüzeyde parçalanma (oklar), Lieberkühn kriptalarında bozulma ve bağ dokusu artışı izleniyor. Bazı alanlarda kriptaların tamamen kaybolduğu gözleniyor. Crossman'ın üçlü boyasıX10.



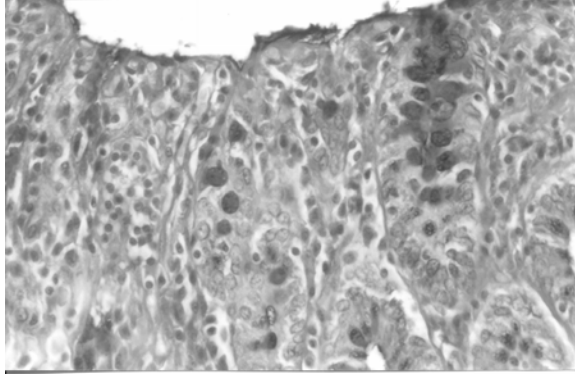
TARTIŞMA

Açlığın kalın bağırsak mukozasında neden olduğu histolojik değişikliklerle ilgili fazla çalışma bulunmamaktadır. Açlığın ince bağırsak mukozasında oluşturduğu değişikliklerle ilgili çalışmalar daha

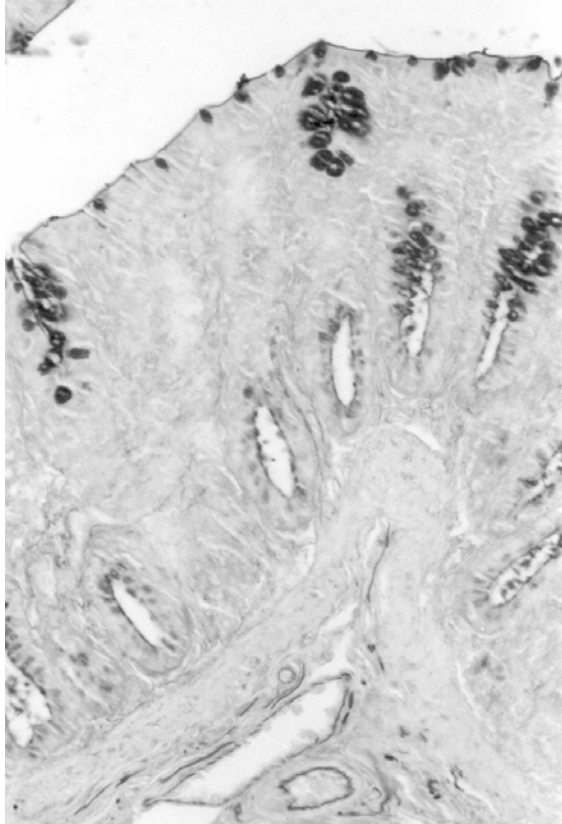
Açlığın Sıçan Kolon Mukozasında Yol Açtığı Histolojik ve Histokimyasal Değişiklikler

fazladır.^{7-9,17} Sıçanlarda açlık, insanlarda total parenteral beslenme barsak hücre kinetiğini değiştirmektedir. Ayrıca, açlık bağırsak rezorbsiyonuna neden olmaktadır.^{8,9,18} İnce bağırsak mukozasında açığa bağlı atrofi gelişmektedir.^{7,9,10,18-20}

Resim 11: 7. günde kolon mukozasının histolojik görünümü. Goblet hücrelerinde belirgin azalma gözleniyor. PAS-alsiyan blueX40.



Resim 12: 7. günde kolon mukozasının histolojik görünümü. Goblet hücrelerinde belirgin azalma gözleniyor. Aldehid fuksin-alsiyan blueX20.



Deneysel ve klinik çalışmalar bağırsak epitelinin, lümeninde gıda maddelerinin varlığına morfolojik ve fonksiyonel değişikliklerle cevap verdiğini göstermektedir.¹⁷ Sıçanlarda açlığın ince bağırsaklarda enterositlerin bazalinde geniş vakuollerin oluşmasına, enterositlerde büzüşmeye ve bazal membrandan ayrılan bu hücrelerin lümeneye dökülmesine neden olduğu gösterilmiştir.⁹ Biz de açlığın süresi ile orantılı olarak kolonda yüzey epitelinde önce yassılaşıma, daha sonra bozulma ve parçalanarak lümeneye dökülme izledik. Çalışmamızda açlığın süre ile bağlantılı olarak Lieberkühn kriptalarında bozulmaya neden olduğu gözlemlendi. Açlıkta ince bağırsaklarda kripta çapında ve boyunda azalma olduğu gösterilmiştir.^{9,10} 4. günde Lieberkühn kriptalarını tanımak zorlaşmıştı. Kriptalarda çok miktarda mitoz figürü, piknotik nükleuslu şeffaf sitoplazmalı hücre ve apoptotik hücre izlendi. Epitelyal hücre proliferasyonunu etkileyen pek çok etken vardır. Bunlardan biri de gıda alınımıdır. Hücre proliferasyonu ile intestinal fonksiyonlar arasındaki ilişki merak konusu olmuştur.⁸ Açlık ve yeniden beslenme arasında, hücre proliferasyon oranlarında kalın bağırsaklarda ince bağırsaklardan daha belirgin bir değişiklik bulunmuştur.²¹ Sıçan bağırsak mukozasında apoptozisi artıran önemli sebeplerden biri açlıktır. 48 saat açlık intestinal mukosada apoptozisi belirgin olarak artırır.^{6, 11 - 15}

Açlığa bağlı apoptozis mitojenik bir stimulusun göstergesi olabilir.²² Ancak yine de açlık sıçanlarda kalın bağırsaklarda apoptotik hücre ölümünü önemli ölçüde artırmamaktadır. Bu da kalın bağırsaklarda hücre turnoverında gıda alınımından bağımsız kontrol mekanizmalarının varlığının göstergesidir.^{23, 24}

Açlık ve yeniden beslenme kolonda hücre proliferasyonunda değişikliklere neden olmaktadır.¹⁶ Açlık ve yeniden beslenmenin rektum ve kolonda apoptozis ile hücre ölümü ve hücre bölünmesinde belirgin değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir. Kolorektal mukozada 4 gün açlıktan sonra beslenen sıçanlarda hücre proliferasyonu artmaktadır. Açlığın ve yeniden beslenmenin hücre ölümü ve proliferasyonunu değiştirmesinin kolorektal kanser gelişiminde etkili bir mekanizma olabileceği de öne sürülmüştür¹⁴

Gıda alınımı bağırsakta epitelyal hücre proliferasyonunun en önemli uyarıcı etkenidir.²⁵ Açlığın hücre bölünmesini azalttığı gösterilmiştir.^{6,15,22} Üç günlük açlık sıçanlarda kripta hücre proliferasyonunda 4 kat azalmaya neden olmaktadır.²⁶ Farede bağırsaklarının bütün bölümlerinde 24 saatlik

açlık kripta hücre üretim oranında azalmaya neden olmakta, bu azalma beslenmeye başladıktan 9 saat sonraya kadar devam etmektedir.²⁷ Hücre proliferasyon oranlarında artışla kolon kanserine yatkınlık artışı arasında bağlantı olduğu düşünülmektedir. Kolon kanserli hastaların normal mukozalarında da yüksek proliferasyon oranları saptanmıştır. Lieberkühn kriptalarının epitelinde normal şartlarda da sık mitoz figürleri izlenir.²¹ Ancak açlıkta sağlam kalmış kriptalarda mitoz figürlerine daha sık rastladık. Yine de yapılacak olan sterolojik bir çalışmanın bu konuda daha yol gösterici olacağı düşüncesindeyiz.

Uzun süreli açlığın neden olduğu histolojik değişikliklerden biri de bağ dokusu artışıydı. Açlığın bağırsak mukozasına etkilerini inceleyen çalışmalarda bu bulguya rastlayamadık. Ancak bağ dokusu artışının doku tamirinin istenmeyen bir sonucu olduğu düşüncesindeyiz. Nitekim bağ dokusu artışının olduğu alanlarda doku hasarı oldukça belirgindi. Bu alanlarda kriptaları tanımak olanaksızdı.

Çalışmamızda goblet hücre sayısında da belirgin azalma gözledik. Hasarlanmış yüzey ve kripta epitelinde goblet hücrelerinde azalma olması doğaldır. Nitekim goblet hücrelerinin absorbtif hücrelere oranı kolonda kriptanın su ve elektrolit hareketi ile ilgili olabilir. Goblet hücre sayısı, sağ kolondan rektuma doğru artarken, absorpsiyon da azalmaktadır.⁴

Sonuç olarak, açlığın kalın bağırsak mukozasında açlık süresi ile orantılı olarak yüzey ve kripta epitelinde bozulma, apoptozis ve mitoz oranlarında artış, lenfosit infiltrasyonu, damar dilatasyonu gibi histopatolojik değişikliklere yol açtığı düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Leeson TS, Leeson CR, Paparo AA. Text/Atlas of Histology. Philadelphia:WB Saunders company.1988:456-458.
2. Ross MH, Romrell IJ, Kaye GL. Histology A Text and Atlas. Baltimore: Williams and Wilkins. 1995: 490-492.
3. Juqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Basic Histology. USA: Appleton and Lange. 1998:298-300.

4. Robert ME, Singh SK, Ikumara M, Jain D, Ardito T, Binder HJ. Morphology of isolated colonic crypts. *Cell Tissue Organs* 2001;168:246-51.
5. Yakan B, Bayram G. Fötüs, yeni doğmuş ve erişkin farede ince bağırsakların histolojik ve histokimyasal kıyaslı yapısı. *Erciyes Tıp Dergisi* 2000;22(1):7-15.
6. Martins MJ, Reis CH, Azevedo I. Effect of fasting on rat duodenal and jejunal microvilli. *Clin Nutrition* 2001;20(4):325-331.
7. Çolakoğlu N, Kükner A, Ozan E. Açlığın ince bağırsak mukozası üzerine olan etkilerinin ışık mikroskopik incelenmesi. *S Ü Tıp Fak Dergisi* 2000;16:79-85.
8. Goodlad RA, Plumb JA, Wright NA. Epithelial cell proliferation and intestinal absorptive function during starvation and refeeding in the rat. *Clin Sci* 1988;74:301-306.
9. Erb SD, Chevalier C, Laurent P, Bach A, Decroq F, Maho YL. Restoration of the jejunal mucosa in rats refed after prolonged fasting. *Comp Biochem Physiol* 2001;129:933-947.
10. Dou Y, Gregersen S, Zhao J, Zhuang F, Gregersen H. Effect of re-feeding after starvation on biomechanical properties in rat small intestine. *Med Engineering and Phys* 2001(23):557-566.
11. Fukuyama K, Iwakura R, Noda T, Kojima M, Utsuna H, Tsunada S, Sakata H, Ootani A, Fujimoto K. Apoptosis induced by ischemia-reperfusion and fasting in gastric mucosa compared to small intestinal mucosa in rats. *Digestive Disease and Sci* 2001;46(3):545-549.
12. Boza JJ, Vuichioud J, Jarret AR, Week DG, Fritsche R, Donnet A, Schiffrin EJ, Perruisseau G, Balleve O. Food deprivation and refeeding influence growth, nutrient retention and functional recovery of rats. *J Nutr* 1999;129:1340-46.
13. Iwakiri R, Gotoh Y, Noda T, Sugihara H, Fujimoto K, Fuseler J, Aw TY. Programmed cell death in rat intestine: effect of feeding and fasting. *Scand J Gastroenterol* 2001;1:39-47.
14. Premoselli F, Sesca E, Binasco V, Caderni G, Tessitore L. Fasting/re feeding before initiation enhances the growth of aberrant crypt foci induced by azoxymethane in rat colon and rectum. *Int J Cancer* 1998;77:286-94.
15. Premoselli F, Sesca E, Binasco V, Franchino C, Tessitore L. Cell death and cell proliferation contribute to the enhanced growth of foci by fasting in rat medial colon. *Boll Soc Ital Sper* 1997;73(3-4):71-76.
16. Butler RN, Lawson MJ, Goland GJ, Jarrett IG, Roberts-Thomson IC. Proliferative activity in the proximal and distal colon of the rat after fasting and refeeding. *Immunol Cell Biol* 1988;66:93-98.
17. Martins MJ, Reis CH, Azevedo I. Effect of fasting on rat duodenal and jejunal microvilli. *Clin Nutrition* 2001;20(4):325-331.
18. Waheed AA, Gupta PD. Changes in structural and functional properties of rat intestinal brush border membrane during starvation. *Life Sci* 1997;61(25):2425-33.
19. Ihara T, Tsujikawa T, Fujihide Y, Ueyama H, Ohkubo I, Bamba T. Enhancement of brush border membrane peptidase activity in rat jejunum induced by starvation. *Eur J Physiol* 2000;440:75-83.
20. Jeschke MG, Debroy MA, Wolf SE, Rajaraman SS, Thompson JC. Burn and starvation increase programmed cell death in small bowel epithelial cells. *Digest Dis and Sci* 2000;45(2):415-20.
21. Butler RN, Bruhn B, Pascoe V, Fettman MJ, Roberts-Thomson IC. Regional factors affecting proliferation in the large intestine of the rat.
22. Premoselli F, Sesca E, Binasco V, Caderni G, Tessitore L. Fasting/refeeding before initiation enhances the growth of aberrant crypt foci induced by azoxymethane in rat colon and rectum. *Int J Cancer* 1998;77(2):286-94.
23. Iwakiri R, Gotoh Y, Noda T, Sugihara H, Fujimoto K, Fuseler J, Aw TY. Programmed cell death in rat intestine: effect of feeding and fasting. *Scand J Gastroenterol* 2001;1:39-47.
24. Delvaux G, Caes F, Willems G. Refeeding of fasting rats stimulates epithelial cell proliferation in the excluded colon. *Gastroenterology* 1984;86:802-807.
25. Chaudhary M, Mandir N, FitzGerald AJ, Howard JK, Lord GM, Ghatei MA, Bloom SR, Goodlad RA. Starvation, leptin and epithelial cell proliferation in the rat gastrointestinal tract of the mouse. *Digestion* 2000;61(4):223-229.
26. Holt RP, Yeh KY. Colonic proliferation is increased in senescent rats. *Gastroenterology* 1988;95(6):1556-63.
27. Goodlad RA, Wright NA. The effects of starvation and refeeding on intestinal cell proliferation in the mouse. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1984;45(1):63-73.

Yazışma Adresi:

Bio Mehmet Gül
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
44069 Malatya
Tel: 422 3410 660-1307
e-mail: mehmetgul@yahoo.com