

# Eksperimental Kolit Modelinde Appendektominin Erken Dönemde İnflamasyon ve Oksidatif Stres Üzerindeki Etkileri

Yusuf Erzin<sup>1</sup>, Adem Karataş<sup>2</sup>, Hafize Uzun<sup>3</sup>, Seval Aydın<sup>3</sup>, Melih Paksoy<sup>2</sup>, Süha Göksel<sup>4</sup>, İbrahim Yurdakul<sup>5</sup>, Hülya Uzunismail<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul

<sup>3</sup>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul

<sup>4</sup>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul

<sup>5</sup>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul

## Özet

**Amaç:** Appendektominin ülseratif kolit (ÜK) gelişimini engelleyen bir faktör olduğu farklı ülkelerde yapılan olgu-kontrollü çalışmalarda bildirilmiş olup bu etkisinin mukozal immün yanıtta meydana getirdiği değişikliklere bağlı olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızın amacı deneysel kolit modelinde appendektominin erken dönemde histopatolojik aktivite ve doku oksidatif stres belirteçleri üzerindeki etkisini araştırmak olmuştur.

**Yöntem:** Otuz adet, ağırlıkları 120-160 g arasında değişen, genç erişkin, dişi Wistar albino sıçanları üç eşit gruba ayrıldı. Tüm gruplara eş zamanlı laparotomi uygulandı. Grup 1: Sham laparotomi (Kontrol grubu); Grup 2: Laparotomi + eş zamanlı appendektomi + iki hafta sonra %4'lük asetik asit ile kolit oluşturulması (Appendektomi + kolit grubu); Grup 3: Sham laparotomi + iki hafta sonra %4'lük asetik asit ile kolit oluşturulması (Kolit grubu). Tüm sıçanlar üçüncü haftanın sonunda eş zamanlı olarak derin eter anestezisi altında kardiyak ponksiyon yapılarak sakrifiye edildiler. Daha sonra splenik fleksuraya kadar çıkarılan kolonlarda histopatolojik inflamasyon derinliği ve doku malondialdehid (MDA), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon (GSH) düzeyleri belirlendi. Gruplar arası ortalamaların farkları oneway Anova ve Bonferroni testleri ile belirlendi.

**Bulgular:** Grup 1 ile kolit oluşturulan her iki grup arasında (2 ve 3) histolojik aktivite, MDA, SOD ve GSH düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (tüm parametreler için; p=0.000). Ortalama MDA, SOD, GSH düzeyleri grup 1'de sırasıyla, 0.215 nmol/mg.protein, 1.42 U/mg.protein, 20.23 µg/mg.protein; grup 2'de sırasıyla, 0.4013 nmol/mg.protein, 0.8250 U/mg.protein, 9.775 µg/mg.protein; grup 3'de sırasıyla, 0.4556 nmol/mg.protein, 0.6222 U/mg.protein, 6.76 µg/mg.protein olarak saptandı. Grup 2 ve 3 arasında histopatolojik aktivitede anlamlı fark saptanmazken appendektomi uygulanan grupta uygulanmayan gruba oranla lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA anlamlı daha düşük (p=0.000), antioksidan SOD ve GSH ise anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla p=0.013 ve p=0.011).

**Sonuç:** Çalışmamızda akut kolit modelinde appendektominin erken dönemde histolojik hasar üzerinde olumlu etkisi gözlenmemiş olmakla birlikte doku düzeyinde oksidatif stres üzerinde anlamlı olumlu etkileri gözlenmiştir. Appendektominin histolojik düzeyde de etkilerinin değerlendirilebilmesi amacıyla uzun süreli, kronik kolit modelleri oluşturulması gerektiğini düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** Ülseratif kolit, appendektomi, eksperimental kolit

Cerrahpaşa Tıp Derg 2008; 39: 104-110

## *The impact of appendectomy in short term on inflammation and oxidative stress in an experimental colitis model*

### Abstract

**Objectives:** It was reported in recent case-control studies from different countries that appendectomy was a protective factor against the development of ulcerative colitis (UC), and this effect was linked to altered mucosal immune response following appendectomy.

The aim of our study was to assess the effects of appendectomy on histopathological activity and tissue oxidative stress markers in an experimental colitis model.

**Alındığı Tarih:** 10 Ocak 2008

**Yazışma Adresi (Address):** Doç. Dr. Yusuf Erzin

Hürriyet Cad. 9/1 34153 Florya

Bakırköy, İstanbul

**e-posta:** dryusuferzin@yahoo.com - dryusuf@doruk.net.tr

**Methods:** Thirty female Wistar albino rats, weighing between 120-160 g were divided into three equal groups: Laparotomy simultaneously was performed in all groups. Group 1: Sham laparotomy (Control group); Group 2: Laparotomy + simultaneous appendectomy + colitis induction with 4% acetic acid after two weeks (appendectomy + colitis group); Group 3: Sham laparotomy + colitis induction with 4% acetic acid after two weeks (colitis group). All the animals were sacrificed at the end of the third week under deep ether anesthesia via cardiac puncture. Histopathological activity, tissue malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), and glutathione (GSH) levels were then assessed in resected colon specimens. Differences between means in different groups were tested with oneway Anova ve Bonferroni tests.

**Results:** Significant differences were noted regarding histological activity, MDA, SOD, and GSH levels between group 1 and both the other groups with colitis (2 and 3) ( $p=0.000$  for all parameters). Mean MDA, SOD, GSH levels were 0.215 nmol/mg.protein, 1.42 U/mg.protein, 20.23  $\mu\text{g}/\text{mg.protein}$  in group 1; 0.4013 nmol/mg.protein, 0.8250 U/mg.protein, 9.775  $\mu\text{g}/\text{mg.protein}$  in group 2; 0.4556 nmol/mg.protein, 0.6222 U/mg.protein, 6.76  $\mu\text{g}/\text{mg.protein}$  in group 3, respectively. No significant difference was noted regarding histological activity between group 2 and 3, but in appendectomized rats (group 2) MDA, the final product of lipid peroxidation was significantly lower ( $p=0.000$ ), and levels of antioxidants SOD and GSH were significantly higher compared to group 3 ( $p=0.013$  and  $p=0.011$  for SOD and GSH, respectively).

**Conclusion:** A favourable effect of appendectomy on tissue oxidative stress markers was observed in our colitis model whereas this was not the case regarding histopathological activity. We suggest that chronic colitis models with longer follow-up periods should be planned in order to assess whether this favourable effect of appendectomy on tissue oxidative stress might be observed on histopathological inflammation as well.

**Key words:** Ulcerative colitis, appendectomy, experimental colitis

Cerrahpaşa J Med 2008; 39: 104-110

Ülseratif kolit (ÜK), rektumu ve değişen seviyelerde proksimal kolonu etkileyen, etyolojisi bilinmeyen, değişik intestinal ve ekstraintestinal manifestasyonlar gösteren, aralıklı ataklarla seyreden kesintisiz olarak kolonu ve bazen de "backwash ileitis" tarzında terminal ileumu tutabilen inflamatuvar barsak hastalığıdır (İBH) [1,2]. Hastaların %75'inde remisyon ve alevlenmelerin birbirini izlediği bir seyir vardır. Ataklar bazen fatal seyredebileceği gibi hastaların bir kısmı da hastalığın alevlenme dönemlerinde "toksik megakolon" gibi komplikasyonlar nedeniyle acil kolektomiye ihtiyaç duyarlar. Bir kısmı da zamanla steroide bağımlı hale gelirler [3-6].

Çok çaba sarf edilmesine rağmen ÜK'nin patogenezi hala tam olarak açıklanamamakla birlikte mukozal immün fonksiyon bozukluğu kolonda gelişen inflamasyondan sıklıkla sorumlu tutulmaktadır [7]. İBH hastalarında ve deneysel kolit geliştirilen hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda anormal intestinal mukozal bariyer fonksiyon bozukluğu, T-helper 1 hücreleri ve Th-2 sitokinlerinde bölgesel aşırı artış ve CD4+ T hücrelerinde kontrolsüz aktivasyon olduğu gösterilmiştir [8].

İBH alanında geçtiğimiz yüzyılın sonuna doğru gerçekleşen önemli bir gözlem de çeşitli epidemiyolojik

çalışmalarda appendektomi ve ÜK arasındaki ters ilişkinin gündeme gelmesi olmuştur [9,10]. Bu tür çalışmaların sonuçları yapılan bir meta-analizde değerlendirilmiş olup ÜK ve appendektomi varlığı arasındaki ters ilişkinin somut olduğu kararına varılmıştır [11].

Çalışmamızın amacı deneysel kolit modelinde appendektominin erken dönemde histopatolojik aktivite ve doku oksidatif stres belirteçleri üzerindeki etkisini araştırmak olmuştur.

## Gereç ve Yöntem

Otuz adet, ağırlıkları 120-160 g arasında değişen, genç erişkin, dişi Wistar albino sıçanları üç eşit gruba ayrıldı. Tüm gruplara eş zamanlı laparotomi uygulandı.

**Grup 1:** Sham laparotomi (Kontrol grubu);

**Grup 2:** Laparotomi + eş zamanlı appendektomi + iki hafta sonra kolit oluşturulması (Appendektomi + kolit grubu);

**Grup 3:** Sham laparotomi + iki hafta sonra kolit oluşturulması (Kolit grubu).

Hayvanlar üzerinde uygulanan tüm deneysel işlemler İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Deneysel Hayvanı Etik Kurulu'nun onayı alınarak gerçekleştirildi.

rildi. Tüm hayvanlar 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık ortamda tutularak standart laboratuvar yemi ve su ile isteğe göre beslendiler. Tüm operasyonlar steril olmayan temiz koşullarda yapıldı. Polivinil prolidon ile cilt temizliği yapıldıktan sonra yaklaşık 3-4 cm'lik median insizyon yapılarak batına girildi. Appendektomi uygulanan grupta appendiks çekumla birleştiği alan ve hemen distalinden 4/0 ipek sütürle bağlandıktan sonra iki sütür arasından kesilerek eksize edildi, bu yolla appendiksin ve dolayısıyla lenfoid dokunun tamamen çıkarılması ve kontaminasyonun en aza indirgenmesi amaçlandı. İnizyal laparotomiden iki hafta sonra grup 2 ve 3'te 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.

Bütün gruplara üçüncü haftanın sonunda eş zamanlı olarak derin eter anestezisi altında kardiyak ponksiyon yapılarak sakrifikasyon işlemi uygulandı. Bütün sıçanlarda rektum ve proksimalini içeren 8 cm'lik distal kolon çıkarıldı. Çıkarılan kolon parçaları uzun eksenine paralel olarak kesilerek iki eşit 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 MDA, SOD, GSH tayini için alüminyum folyo içinde -40 santigrat derecede derin dondurucuya konuldu. Tüm hayvanların çalışma başlangıcı ve bitiminde ağırlıkları ölçüldü.

### **Dokularda MDA, SOD, GSH Ölçümü**

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

### **MDA Tayini**

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

### **GSH Tayini**

5-5'-ditiobis-2-nitrobenzoik asit ayracı ile sülfhidril bileşiklerinin oluşturduğu stabil sarı renkli bileşiğin absorbanansı 4/2 nm'de okunur. Doku GSH sonuçları µg/mg.protein yaş doku olarak verilmiştir.

### **SOD Tayini**

SOD aktivitesinin tayininin esas ksantin/ksantin oksidaz sistemi ile oluşturulan süperoksid anyonlarının nitrobluetetrazoliumu indirgenmesinin SOD tarafından inhibisyonuna dayanır. Sonuçlar U/mg.protein yaş doku olarak verilmiştir.

### **Histopatolojik İnceleme**

Tüm incelemeler örneklerin ait olduğu gruplardan haberi olmayan tek bir patolog (S.G) tarafından gerçekleştirildi. Doku örnekleri rutin işlemleri takiben parafine gomüldü. Parafin bloklardan alınan kesitler hematoxilen-eozin ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi. Piyesler kript zararları, zararın yaygınlığı, hasarın derinliği, iltihap yoğunluğu, iltihabi hücre tipleri, iltihap derinliği, kriptit yoğunluğu, erozyon-ülser varlığı ve lokal peritonit gibi parametrelere göre değerlendirildi (Tablo 1).

### **İstatistiksel İnceleme**

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 Mann Whitney U testi kullanıldı.

### **Bulgular**

Gruplarda çalışma süresince mortalite izlenmedi. Tüm grupların çalışma öncesi ortalama ağırlıkları arasında anlamlı fark bulunmazken çalışma sonunda grup 1 ve grup 2'deki hayvanların ortalama ağırlığı grup 3'e oranla anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p<.0.05) (Tablo 2).

**Tablo 1.** Kolit skorlama sistemi.

Aktivasyon Derecesi	İltihabın Duvar Katlarındaki Derinliği	Kript Hasarı
Normal - 0	Yok - 0	Yok - 0
Hafif - 1	Mukozal - 1	Hafif - 1
Orta - 2	Submukozal - 2	Orta - 2
Şiddetli - 3	Transmural - 3	Ağır - 3

Grup 1'de ortalama doku MDA, SOD ve GSH düzeyleri sırasıyla 0.215 nmol/mg.protein (0.191–0.238 aralığında), 1.42 U/mg.protein (1.32–1.51 aralığında), 20.23 µg/mg.protein (18.31–22.14 aralığında), grup 2'de 0.4013 nmol/mg.protein (0.379–0.422 aralığında), 0.8250 U/mg.protein (0.750–0.899 aralığında), 9.775 µg/mg.protein (9.00–10.54 aralığında), grup 3'te 0.4556 nmol/mg.protein (0.433–0.477 aralığında), 0.6222 U/mg.protein (0.515–0.729 aralığında), 6.76 µg/mg.protein (5.62–7.91 aralığında) olarak saptandı. Grup 1'de saptanan MDA düzeyleri grup 2 ve 3'e oranla anlamlı olarak daha düşük ( $p=0.000$ ), SOD ve GSH düzeyleri ise anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p=0.000$ ) (Tablo 2).

Histopatolojik incelemede kolit aktivasyonu, hasar derinliği ve kript hasarı skorları ortalaması sırasıyla grup

1'de 0.3 (0-1 aralığında), 0.4 (0-2 aralığında) ve 0, grup 2'de 1.62 (1-2 aralığında), 1.75 (1-2 aralığında), 1.44 (1-2 aralığında) ve grup 3'te 1.33 (1-2 aralığında), 1.77 (1-2 aralığında), 1.56 (1-2 aralığında) olarak saptandı (Tablo 2).

Grup 1 ile diğer her iki grup ayrı ayrı karşılaştırıldığında kolit aktivasyonu, hasar derinliği ve kript hasarı grup 1'de tüm parametrelerde anlamlı olarak daha düşük bulundu ( $p=0.000$ ).

Grup 2 ve 3 arasında histopatolojik hasar belirteçlerinin hiç birinde anlamlı fark saptanmazken appendektomi uygulanan grupta (grup 2) uygulanmayan gruba oranla (grup 3) lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA anlamlı daha düşük ( $p=0.000$ ), antioksidan SOD ve GSH ise anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla  $p=0.013$  ve  $p=0.011$ ) (Tablo 2).

**Tablo 2.** Gruplar arası tüm parametrelerin karşılaştırılması.

	Grup 1 (n=10)	Grup 2 (n=10)	Grup 3 (n=10)
Doku MDA nmol/mg.protein	*0.215(0.191–0.238)	*†0.4013(0.379–0.422)	*†0.4556(0.433–0.477)
Doku SOD U/mg.protein	*1.42(1.32–1.51)	*†0.8250(0.750–0.899)	*†0.6222(0.515–0.729)
Doku GSH µg/mg.protein	*20.23(18.31–22.14)	*†9.77(9.00–10.54)	*†6.76(5.62–7.91)
Aktivasyon skoru	*0.3 (0-1)	*1.62 (1-2)	*1.33 (1-2)
Hasar derinlik skoru	*0.4 (0-2)	*1.75 (1-2)	*1.77 (1-2)
Kript hasar skoru	*0	*1.44 (1-2)	*1.56 (1-2)
Başlangıç ağırlığı (g)	140	139	142
Bitiş ağırlığı (g)	*144	†138	*†126

\* Grup 1 ile karşılaştırıldığında  $p<0.05$ ; †Grup 2 ve 3 karşılaştırıldığında  $p<0.05$ .

## Tartışma

Bu deneysel çalışmada kimyasal olarak oluşturulan kolit modelinde sıçanlarda appendektominin inflamatuvar süreç üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamızın sonuçlarına göre dokuda gerek biyokimyasal gerekse de histopatolojik olarak appendektominin olumlu etkileri olduğu görülmüştür.

Birçok genetik ve çevresel faktör suçlanmakla birlikte, özellikle son 50 yıl içinde Avrupa'da artan insidansına rağmen İBH'nin etyolojisi açıklığa kavuşmamıştır. Moleküler ve hücrel biyolojinin gelişimiyle birlikte İBH etyolojisine yönelik önemli ipuçları elde edilmiş ancak bu hastalığa neden olabilecek farklı bir ajan ya da mekanizma belirlenememiştir [12]. Bu nedenle araştırmacıların tüm ilgisi İBH insidans ve şiddetini etkileyen çeşitli klinik, karakteristik özellikler üzerinden yola çıkarak, ipuçları bulma üzerinde yoğunlaşmıştır.

1980'lerin başında ÜK hastalarının sağlıklı kontrollere oranla daha az appendektomi geçirmiş olduğuna dair ilk gözlem yayınlanmış fakat gastroenterologların daha sonra büyük ilgisini çeken bu ilginç konu Rutgeerts ve arkadaşlarının çalışması yayınlanana kadar ne sorgulanmış ne de nedeni araştırılmıştır [13,14]. Rutgeerts ve ark. [14] appendektomi ve ÜK arasındaki ters orantıya dikkat çekmiş ve appendektomide bir miktar lenfoid dokunun çıkarılmasının mukozal immün cevapta değişikliklere neden olarak ileriki dönemlerde ÜK gelişimini engellediğini savunmuşlardır. Ancak bu çalışmada hastalık başlangıcından sonra sadece bir tek ÜK hastasının appendektomi operasyonu geçirmiş olması akla hemen şu soruyu getirmiştir; "Acaba ÜK appendektomiye karşı koruyucu bir etken olabilir mi?" [15]. Bu nedenle appendektominin ÜK gelişimiyle ilişkisini irdelemeye çalışan sonraki tüm çalışmalarda hastalık başlangıcından sonraki appendektomiler hesaba katılmamış ve appendektominin ÜK'in gelişimini engellediği gösterilerek klasik bir bilgi haline gelmiştir [16-20].

Bu sebep-sonuç ilişkisinin biyolojik açıklaması tartışmalı olmakla birlikte iki hipotez ortaya atılmıştır; ya appendiks inflamasyonuna neden olan faktörler ÜK gelişimini engellemektedir ya da appendiksin çıkarılması

ÜK gelişimini güçleştirmektedir. İkinci hipotez, appendektomi sonrası deney hayvanlarında mukozal immün cevapta [21] ve deneysel kolit gelişiminde azalmanın [22] gösterilmesiyle destek bulmuştur ki bizim çalışmamızda çıkan sonuçlar da bu teoriyi desteklemektedir.

Son olarak Andersson ve ark.[23]'ün yaptığı geniş hasta sayılı prospektif epidemiyolojik çalışmada ise ÜK insidansının perfore ya da perfore olmayan appendisit ya da mezenterik lenfadenit nedeniyle appendektomi uygulandığı takdirde azaldığı ancak nonspesifik karın ağrısı nedeniyle yapılan operasyonlardan sonra bu etkinin görülmediği gösterilmiş ve bu noktadan hareketle appendektomi işleminin kendisinden çok appendiks inflamasyonuna neden olan faktörlerin ÜK gelişimini engellediğini savunulmuştur. Bu bulgu, her iki hastalığın oluşmasında farklı yolların sorumlu olduğu yani appendisit gelişimde tip I T-helper hücrelerin ve ÜK gelişiminde ise tip II T-helper hücrelerin ön planda olmasıyla açıklanmaya çalışılmıştır. Bu görüş yine Andersson ve ark. [23] tarafından yapılan ve artmış tip II T-helper aktivitesi ile karakterize gebelik döneminde appendektomi insidansının düşük bulunmasıyla desteklenmeye çalışılmıştır.

Sonuç olarak mukozal immün yanıtı farklılaştırarak appendektomi mi ÜK gelişimini engelliyor yoksa appendisit ve ÜK gelişiminde rol alan hücrel cevap mekanizmalarının farklılığı dolayısıyla appendisit gelişen olgular doğal olarak ÜK'e karşı korunmuş mu oluyor? Çalışmamızda bunu araştırmak amacıyla sıçanlarda kimyasal olarak indüklenen deneysel kolit modelinde appendektominin kolon inflamasyonu üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık. Bu konuda daha önce yapılan tek çalışmada oral yolla verilen dekstran sulfat sodyum ile indüklenmiş kolit modelinde appendektomi ve splenektominin kolonik inflamasyon üzerindeki etkileri histopatolojik olarak ve dokuda miyeloperoksidaz aktivitesi bakılarak araştırılmış ve splenektomi değil ancak appendektominin inflamasyonu azaltıcı etkisi olduğu belirtilmişti [25]. Bu çalışmayla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da kolit öncesi appendektomi uygulanan grupta lipid peroksidasyonunun son ürünü ve oksidatif stres belirteci olan MDA'nın appendektomisiz gruba

oranla anlamlı olarak düşük, antioksidan SOD ve GSH düzeylerinin ise anlamlı olarak yüksek bulunması bize tek başına appendektomi işleminin kolondaki inflamatuvar süreç üzerinde olumlu etkisi olduğunu düşündürmüştür. Histopatolojik olarak appendektomili ve appendektomisz gruplar arasında erken dönemde, kolit induksiyonundan sadece bir hafta sonra gerçekleşen sakrifikasyon sonrası anlamlı fark saptanmamış olmakla birlikte, doku düzeyinde oksidatif stres üzerinde gözlemlenen bu olumlu etkinin histopatolojiye yansımalarının zaman alabileceğini düşünmekteyiz. Akuttan çok kronik kolit modellerinin kullanıldığı, kolit sonrası daha uzun izlem süreleriyle planlanmış çalışmaların bu konuda yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

### Kaynaklar

- Jewell DP. Ulcerative colitis. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, eds. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Diseases. 5th ed. Vol. 2. Philadelphia: J.B. Lippincott; 1993. p. 1305-1330.
- Lashner B.A. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1995; 24: 467-474.
- Barkin JS, Green JA. Inflammatory bowel disease: medical management. In: Berk JE, Haubrich WS, Kalser MH, Roth JLA, Shaffner F, eds. Bockus Gastroenterology. 5th ed. Vol. 2. Philadelphia: J.B. Lippincott; 1994. p. 1374-1381.
- Farmer RG, Easley KA, Farmer JM. Assessing quality of life for patients with inflammatory bowel disease. *Cleve Clin J Med* 1992; 58: 7-15.
- Kirsner JB. Overview of etiology, pathogenesis, and epidemiology of inflammatory bowel disease. In: Berk JE, Haubrich WS, Kalser MH, Roth JLA, Schaffner F, eds. Bockus Gastroenterology. 5th ed. Vol. 2. Philadelphia: J.B.Lippincott; 1994. p. 1293-1318.
- 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: 640-649.
- Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1991; 325: 928.
- Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology* 1998; 115: 182-205.
- Lowenfels AB. Appendectomy and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994; 107: 1570.
- Russel MG, Dorant E, Brummer RJ, et al. Appendectomy and the risk of developing ulcerative colitis or Crohn's disease: Results of a large case-control study. South Limburg Inflammatory Bowel Disease Study Group. *Gastroenterology* 1997; 113: 377-382.
- Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG. Appendectomy and the development of ulcerative colitis: results of a metaanalysis of published case-control studies. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 171-176.
- Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology* 1998; 115: 182-205.
- Gilat T, Hacoheh D, Lilos P, Langman MJ. Childhood factors in ulcerative colitis and Crohn's disease. An international cooperative study. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 1009-1024.
- Rutgeerts P, D'Haens G, Hiele M, Geboes K, Vantrappen G. Appendectomy protects against ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994; 106: 1251-1253.
- Lowenfels AB. Appendectomy and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994; 107: 1570-1572.
- Minocha A, Raczkowski CA. Role of appendectomy and tonsillectomy in pathogenesis of ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1567-1569.
- Duggan AE, Usmani I, Neal KR, et al. Appendectomy, childhood hygiene, Helicobacter pylori status and risk of inflammatory bowel disease: a case control study. *Gut* 1998; 43: 494-498.
- Reif S, Lavy A, Keter D, et al. Appendectomy is more frequent but not a risk factor in Crohn's disease while being protective in ulcerative colitis: a comparison of surgical procedures in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 829-832.
- Naganuma M, Iizuka B, Torii A, et al. Appendectomy protects against the development of ulcerative colitis and reduces its recurrence: results of a multicenter case-controlled study in Japan. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1123-1126.
- Russel MG, Dorant E, Brummer RJ, et al. Appendectomy and the risk of developing ulcerative colitis or

- Crohn's disease: results of a large case-control study. *Gastroenterology* 1997; 113: 377-382.
21. Dasso JF, Howell MD. Neonatal appendectomy impairs mucosal immunity in rabbits. *Cell Immunol* 1997; 182: 29-37.
  22. Mizoguchi A, Mizoguchi E, Chiba C, Bhan AK. Role of appendix in the development of inflammatory bowel disease in TCR-alpha mutant mice. *J Exp Med* 1996; 184: 707-715.
  23. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 808-814.
  24. Andersson RE, Lambe M. Incidence of appendicitis during pregnancy. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 1281-1285.
  25. Krieglstein CF, Cerwinka WH, Laroux FS, et al. Role of appendix and spleen in experimental colitis. *J Surg Res* 2001; 101: 166-175.