

İnflamatuvar barsak hastalığında patogeneze ve tedavide yenilikler

Dr. Murat AŞIK¹, Dr. Yusuf BAYRAKTAR²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı¹, Gastroenteroloji Ünitesi²



Dr. Murat AŞIK



Dr. Yusuf BAYRAKTAR

İnflamatuvar Barsak Hastalığı giderek artan araştırma potansiyeline sahip bir konudur; ve literatürdeki "Science Citation Index"e dahil yaklaşık dokuz milyon yayının bir milyon sekizyüzbininin bu konuya ayrılması bu konuda ne kadar çok araştırma yapıldığını göstermekte; dolayısıyla yayınların takibinin daha sık aralıklarla yapılmasını gerekli kılmaktadır.

Bu yazının da amacı, bu konudaki mevcut geçerli görüşlerle, literatür bilgilerini birleştirmeye çalışmak olacaktır.

"İnflamatuvar Barsak Hastalığı" (İ.B.H.) terimi genelde idiopatik kronik inflamatuvar barsak hastalığına verilen addır ve nedeni bilinen diğer inflamatuvar barsak hastalığı sebeplerinden ayrılır. Her iki hastalık da şimdilik tıbbi tedavileri mümkün olmayan hastalıklardır.

Ülseratif Kolit (UK), kolonun diffüz mukozal inflamasyonu ile karakterize kronik tekrarlayıcı bir hastalıktır. Çoğunlukla rektumu ve proksimale doğru kesintisiz bir şekilde kolonun bir kısmını ya da tamamını tutar. Crohn Hastalığı

Tablo1. Ülseratif Kolit ile Crohn Hastalığı arasındaki farklılıklar

	Ülseratif kolit	Crohn hastalığı
Patolojik		
Aralıklı tutulum	0	++
Transmural inflamasyon	0	+++
Derin fissür ve fistüller	0	++
Birlesen lineer ülserler	0	++
Kript abseleri	+++	+
Fokal granülomlar	0	++
Klinik		
Rektal kanama	+++	+
Halsizlik, kilo kaybı	+	+++
Abdominal kramplar	+	+++
Fistüller	0	+++
Endoskopik		
Diffüz, aralıksız tutulum	+++	0
Lineer ülserler	0	++
Rektal tutulum	+++	+
Kirilmiş mukoza	+++	0/+

(CH) ise ağızdan anüse kadar gastrointestinal sistemin her tarafını aralıklı olarak tutabilen kronik tekrarlayıcı bir hastalıktır. İki hastalık arasında patolojik, klinik ve endoskopik olarak farklılıklar vardır. (Tablo 1)

ETYOLOJİ

Kesin olarak etyoloji bilinmemekle birlikte, bir takım muhtemel sebepler üzerinde durulmaktadır. Bu sebepler genetik, infeksiyöz, immünolojik ve psikososyal olarak kısaca özetlenebilir.

CH'nin monozigot ikizlerde artmış insidansı, beyaz ırkta ve yahudilerde IBH'nin artmış insidansı genetik faktörlere kanıt olarak gösterilebilir.

Kronik inflamatuvar bir hasar olması infeksiyöz bir ajan üzerinde durulmasına neden olmuş ancak şu ana kadar spesifik bir ajan gösterilememiştir.

Bu hastalıktaki ekstraintestinal tutulumun otoimmün olaylar sonucu gelişebileceği ve immün sistemi baskılayıcı ilaçların tedavide başarıyla kullanılması immünolojik nedenleri düşündürmüştür.

Hastalığın ortaya çıkışında ya da alevlenmesinde bir aile üyesinin kaybedilmesi gibi psikolojik faktörler sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca kronik bir hastalığın getirmiş olduğu stres, kızgınlık, anksiyete ve bazen de depresyon bu hastalığın gidişatını ve tedaviye cevabı belirlemede önemli olabilmektedir.

PATOGENEZ

Kesin etyolojik bir faktörün olmayışı, ve İnflamatuvar Barsak Hastalığı'nı (I.B.H.) tam olarak taklit eden bir hayvan modelinin olmayışı I.B.H. patogenezi anlamamızı zorlaştırmaktadır. Birkaç potansiyel sorumlu etkenin, inflamasyonun başlamasında etkili olduğu düşünülüyorsa da; kabul edilen görüşe göre

İnflamatuvar Barsak hastalarında ve onların akrabalarında küçük ve orta büyüklükte moleküllerin permeabilitesinde bir artış saptanmıştır. Bunun da mukus glikoprotein miktarından etkilendiği düşünülmektedir.

immün olayların "down regulation"ında bir noksanlık vardır. Dolayısıyla da bu, doku harabiyetinin artımına yol açar. I.B.H.'ndaki inflamatuvar reaksiyon enfeksiyöz kolitteki çok benzer ancak I.B.H.'nda doku yıkımı durdurulamamaktadır. Crohn Hastalığı ve Ülseratif Kolit arasında immünolojik yönden az da olsa farklılıklar vardır (Tablo 2). (1)

Ancak yine de iki hastalığı ayırt edecek bulgular yoktur ve bazen arada kalınır, hastalığın gidişatı izlenir ve ona göre tanı değişebilir. Tanı değiştiği zaman genelde Ülseratif Kolit'ten Crohn Hastalığı'na değişim şeklinde olmaktadır.

Hastalığı başlatan potansiyel etkenler

Spontan kolitli bir takım deney hayvanlarında da kolonik musin fraksiyon IV'de benzer değişiklikler saptanmıştır. Sigara içiminin musin yapımını ve intestinal permeabilityi değiştirdiği ve yine NSAID'lerin proksimal ve distal intestinal epitele zarar vererek permeabilityi değiştirdiği ve I.B.H.'ni alevlendirdiği düşünülmektedir.

- İnterferonla stimüle olan epitel hücreleri classII MHC yüzeyde taşımak suretiyle "*Antijen Sunan Hücre*" olurlar. İnflamatuvar Barsak Hastalığı 'nda antijen sunumu T8'den T4'e kaymıştır. Bu gastrointestinal (GIS) immün sistemini stimüle eden ve toleransı bozan; genetik olarak belirlenen; primer bir olay olabilir.

- GIS epitelinde kısa zincirli serbest yağ asitlerini metabolize etmedeki noksanlık ya da enfeksiyöz, toksik bir hasar oluşması hücre proteinlerinin açığa çıkmasına ve bunların yabancı (non-self) olarak tanınmasına yol açabilir. Hedef bir antijen her iki hastalık için de belirlenememiştir. Epitelyal hücre komponentlerine karşı birçok antijen gösterilmiştir. Ancak hiçbir I.B.H. için spesifik değildir. Ayrıca enterik bakteri ya da yiyeceklere yönelik antijenlere karşı (Örneğin süt antijenleri) nonspesifik olarak antikor yapımı artmıştır. Lokal ya da sistemik immünolojik parametrelerin çoğu primer değil de ikincil olarak ortaya çıktığı izlenimini vermektedir.

Bir kez başladıktan sonra makrofajlardan sitokinlerin aktive olması ve salınması sonrasında T-Hücre aktivasyonu ve proliferasyonu uyarılır. Aktive olan T-Hücreler sitotoksik olurlar ve/veya IL-2 salarlar, bu da yardımcı T-Hücreleri'nin, B-Hücrelerinin çoğalmasına ve antikor yapılmasına yol açarlar. B-Hücreleri'nin IgG yapması sonucunda kompleman ve kinin sistemi aktive olur. İnflamatuvar sistemin metabolitleri (daha çok LTB₄) ve PMN-L'lerden açığa çıkan reaktif O₂ radikalleri olayın amplifikasyonuna ve doku yıkımına yol açar.

Patogeneizde yeni ufuklar

Ülseratif Kolit'li hastaların gaitalarında sülfat indirgeyen bakterilerin normal popülasyona oranla daha sık rastlandığı ve bu bakteriler

Tablo2. Ülseratif Kolit ile Crohn Hastalığı arasındaki immünolojik farklılıklar

	Ülseratif kolit	Crohn hastalığı
Otoimmün hastalıklarda Birliktelik	sık	nadir
Otoantikorlarla birliktelik	çok	az
Birlikte Ig ve kompleman depolanması	var	yok
granülom	-	+
mukozal Ig subgrubu	IgG1	IgG2
mukozal IL-2	normal	artmış
m-RNA ekspresyonu intestinal ekspresyonu	makrofaj	T hücreler

tarafından oluşturulan "sülfat"ın kolonositlerin bütirat bağımlı enerji metabolizmasını bozduğu savunulmuştur (2).

Sitokin gen polimorfizminin önemli olup olmadığı üzerinde durulup IL-1 ve TNF (genleri çalışılmış ve çok önemli bulunmamıştır) (3).

Mikrosirkülatuar bozukluğun patogenezi üzerindeki yeri üzerinde durulmuş ve eksperimental kolitte dolaşım bozukluğunu giderdiği bilinen heparin ve L-Arginin verilmiş. Heparinin hem inflammatuar yanıtta hem de mikrosirkülasyonun düzeltilmesinde etkili olduğu; L-Arginin'in ise NO (nitrik asit) yoluyla rektal kan akımını düzeltmesine rağmen histopatolojik değişiklikleri agrave ettiği görülmüştür (4).

Turner's Sendromu olan hastalarda İnflammatuar Barsak Hastalığı'nın daha sık görüldüğü gözlenmiş ve anormal X-kromozomu ile patogenezi arasında ilişki olabileceği sorgulanmıştır. Bunun için gen analiz çalışmaları devam etmektedir (5).

Makrofaj ve T-Hücre fonksiyonlarını baskılayan IL-4 ve IL-10 gibi supressör sitokinlerin azlığının patogenezi üzerindeki yeri üzerinde durulmuş ve Crohn Hastalığı'nda IL-4; Ülseratif Kolit'te de IL-10 m-RNA'nın azaldığı gösterilmiş; bu da her iki hastalık patogenezinin farklı olabileceği varsayımı için bir kanıt sayılabilir (6).

Hücre yüzeyi adezyon molekülleri inflammatuar sistemin önemli uyarıcılarından. Dolayısıyla İnflammatuar Barsak Hastalığı patogenezi üzerinde yer alabilirler. Buradan yola çıkarak yapılan çalışmalarda Ülseratif Kolit'te ICAM-1 (intracelüler adhesion molecule) ve E-Selektin düzeylerinin arttığı gösterilmiş ve sadece venöz endotelde bulunan VCAM-1'in artmaması da bir arteriyel vaskülit olasılığını desteklemektedir (7).

GA3PDH'in (Gliseralehit 3 fosfat dehidrogenaz) O₂ radikalleriyle redüksiyonu sonucunda hücrenin enerji metabolizmasının bozulması doku hasarı oluşmasında önemli olabilir. Bu da patogenezi O₂ radikallerinin yerini ve antioksidan tedavinin de anlamlı bir tedavi modalitesi olabileceğini göstermektedir (8).

HIV (+) hastalarda I.B.H.'nin zaten az olan CD4 sayısının daha da azalmasına yol açtığı ve bunun da kolektomiyle düzeldiği ortaya konmuş; dolayısıyla CD4 (+) T-Hücrelerinin patogenezi üzerindeki rolü üzerinde durulmuştur (9).

Vasküler hasarın patogenezi üzerindeki rolü üzerinde durulmuş ve aktif UK ile septisemiyle giden diarede vasküler hasarı gösteren trombomodulin düzeyinde artışı hastalık aktivitesini gösterebileceği düşünülmüştür (10).

İnflammatuar Barsak Hastalığı patogenezi üzerinde tromboembolizmin yeri olabileceği bilinmektedir. Protrombotik bir faktör olan Lipoprotein A en azından bazı vakalarda patogenezi önemli olabilir. Aktif UK'li bir hastada yüksek Lipoprotein A düzeyi gösterilmiştir. Bu konuda yayınların artmasına ihtiyaç vardır (11).

TNF- α nın intestinal hücre büyümesinde etkili olduğu ve bu konuda iki reseptör bulunduğu gösterilmiştir. TNF α R1 çoğalmayı inhibe ederken; TNF α R2'nin çoğalmayı artırdığı gösterilmiş; tedavide de TNF α R2 blokajı üzerinde durulmuştur (12).

TNF gen kromozomunun 6.kromozom üzerinde ve MHC (Major Histocompatibility Complex) gen lokusunun içinde yer aldığı gösterilmiş ve ilk kez bir Crohn hastası'nda TNF gen lokusuyla ilişkili "TNFA2B1C2D4E" geni bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (13).

TEDAVİ

İnflammatuar Barsak Hastalığı'nda tedavi tutulum şiddetine ve sınırlarına göre değişkenlik gösterir. CH ve UK tedavisi pek çok yönüyle benzemesine karşılık; temel farklılık UK'te kolektominin kür sağlamasıdır. CH'da cerrahi sonrası nüks sık görülmektedir.

Aminosalisilatlar

Sulfasalazin, bir antibiyotik olan sulfapiridin ile bir salisilat olan 5-ASA (5 aminosalisilik asit)'ten oluşur. Sulfapiridin emilir, asetile edilir ve atılır. 5-ASA kolonda kalır. Dolayısıyla tek başına 5-ASA verilmesi sayesinde hem sulfa grubunun yan etkilerinden kurtulunur hem de esdeğer etki elde edilmiş olur. Sulfasalazin UK'te hem akut atakta hem idame tedavide remisyona sağlamada etkilidir. CH'da akut atakta önemlidir ancak remisyona sağlamada etkisi gösterilememiştir.

Yan etkiler

Bulantı-kusma, halsizlik, baş ağrısı, myalji, nadiren de hemoliz, allerjik reaksiyon, toksik pankreatit, pnömonitis ve hepatit görülebilir. Ayrıca sperm morfoloji ve motilitesinde % 80

Birçok hastalıkta olduğu gibi İnflamatuvar Barsak Hastalığı'nda da gelecekteki tedaviler çoğunlukla temel bilimlerle ilgili çalışmalardan çıkacaktır.

oranında reversibl bozukluk görülmektedir. Folat ile bağlanmak için yarıştığı için de folat eksikliğine sebep olabilir. Hamilelikte ve laktasyonda güvenle kullanılabileceği bildirilmiştir.

Mesalamin lavman ve suppozituar formun distal kolit ve proktitte etkili olduğu ve idamede de kullanılabileceği gösterilmiştir. Değişik mesalamin preparatları da kullanılmaktadır. (Asacol pH 7'de kilif açılmaktadır (400mg=1g.Sulfasalazin). Pentasa mikrogramülü formdur. Dipentum (olsalazine) 2 tane 5-ASA içerir). Mesalamin'in yan etkilerinin daha az olduğu belirtilmektedir; ancak distal UK'de topikal etkinliğinden başka sulfasalazin'e üstünlüğü gösterilememiştir.

Steroidler

Remisyon oluşturmada CH ve UK'te etkili ama idamede kullanılmamalıdır çünkü relapsi önlemezler ve yan etkilerinin fazla olduğu bilinmektedir.

UK'de hidrokortizon lavmanlar, supp. distal kolon tutulumu ve proktit için yararlıdır. Oral prednisolon orta-ağır vakalarda UK için 40 mg.ile başlanır sonra kliniğe göre karar verilerek yavaşça doz azaltılmasına gidilir. Ağır UK'de IV 40 mg eşdeğeri prednisolon verilir (Ayrice IV ACTH da aynı amaçla kullanılabilir). CH'da steroid dozları aynı şekilde kullanılmaktadır.

Antibiyotikler

Preoperatif ağır-orta kolitte endikedir. Daha hafif UK'de ve idamede etkinlik gösterilebilmiş değildir. Ancak CH'da metronidazol ince barsak hastalığında ve perianal hastalıkta 10-20 mg/kg bölünmüş dozda sulfasalazin kadar etkili bulunmuş; ayrıca da alternatif antibiyotikler üzerinde de çalışmalar devam etmektedir.

İmmünsuppressifler

6-Merkaptopurin ve Azathioprine uzun dönem tedavide etkindir. 50-150 mg/gün (Antiinflamatuvar dozda)3-6 ay içinde etkinliği görülmektedir. Steroid bağımlı ya da refrakter, mesalamin kullanamayan hastalarda, perianal

fistüllerin sagaltımında kullanılması önerilmektedir. Bu tedaviler verilirken stabil doza ulaşıldıktan sonra en azından 2-3 ayda bir tam kan sayımı yapılmalıdır; çünkü uzun ve kısa dönemli kemik iliği supresyonu ve nötropeni riski vardır. Son zamanlarda intravenöz Siklosporin ve Metotreksat tedavileri üzerinde de durulmaktadır.

ÜLSERATİF KOLİT'TE SPESİFİK TEDAVİ

Ülseratif proktit; Hafif vakalarda topikal steroid, topikal mesalamin (Cortenema®) semptomlar geçene dek ve mukoza normale dönene dek verilmelidir. İyileşmeden sonra steroid kesilip idame sulfasalazin tedavisine geçilmelidir. Daha ağır vakalarda topikal steroid-sulfasalazin ya da oral-topikal aminosalisilat kombinasyonları kullanılabilir. Nadiren oral steroid gerekebilir.

Proktosigmoidit;Yine topikal tedavi önerilmektedir ancak daha çok kombinasyona ihtiyaç vardır. Ağır semptomatik olan vakalarda 40mg. oral steroidle tedaviye başlanıp kontrol altına alındıktan sonra doz azaltılır ve idameye geçilir (40-20 mg arası 5-10 mg /hafta; 20'den sonra 2.5mg/hafta düşülür.)

Ekstensif kolit; Hafif semptomatik vakalarda oral sulfasalazin tedavisi verilirken ağır semptomlu olanlarda steroid eklenebilir.

Toksik Megakolon

Günde 10'dan fazla barsak hareketi ile birlikte ates, anemi, taşikardi, lökositoz varsa hasta hospitalize edilmeli intravenöz destekleyici tedavi, gerekirse kan transfüzyonu yapılmalıdır. Steroid ya da ACTH tedavisi ile birlikte transmural hastalık belirtisi de varsa metronidazol-aminoglikozit kombinasyonu verilmelidir. Hasta dikkatle izlenmeli; düzelme olmazsa, diafram altında serbest hava görülürse cerrahi düşünülmelidir.

Destekleyici tedavi

Diyetin yeri çok belirgin değil ancak semptomatik tedavide faydalıdır. Demir replasmanı ve

Tedavide siklosporin benzeri etkisi olan ve emilimi daha iyi olduğu için oral kullanılabilme avantajına sahip "Tacrolimus (FK506)" kullanılmış ve etkili olduğu bulunmuştur.

uzun süreli sulfasalazin alanlarda folat desteği yapılmalıdır.

% 20 vakada cerrahi hayatın bir döneminde mutlaka gerekmektedir. Endikasyonları ise toksik megakolon, perforasyon, intraktabl kanama, displazi ya da karsinom ve medikal tedaviye yanıtızsızlık olarak sayılabilir. Genellikle proktokolektomi, ileostomi ve ileoanal anastomoz yapılmaktadır.

Crohn Hastalığı'nda Spesifik Tedavi

Diyet daha önemlidir; idame tedavisinin yeri gösterilememiştir ancak idamede immünsupressifler en çok üzerinde durulan ajanlardır. Uzun dönemli etkilerinin çalışılmamış olması başlıca handikaplarıdır.

Gastroduodenal CH: Kısa dönemli steroidle birlikte H₂ reseptör blokajı ya da omeprazol; obstrüktif semptomlar varsa da cerrahi uygulanmaktadır.

Jejunointest

Diare ve protein kaybettirici enteropati olur. Hafif vakalarda oral mesalamin-antibiyotik kombinasyonu denenebilir. Elementel diyet ve kortikosteroidlerin etkinlikleri eşit bulunmuştur. Ağır vakalarda immünsupressifler kullanılmaktadır.

İleit ve ileokolit

Daha sık görülür. Hafif vakalarda diyet ishali kontrol altına alır; ayrıca sulfasalazin, mesalamin ve antibiyotikler kullanılırken; ağır vakalarda kısa dönem steroid eklenebilir.

Diyet

Ca, Mg, Folik asit, Vit B12, Fe gibi eksikliği yerine koyma şeklinde olmalıdır.

İshalde liften fakir, konstipasyonda liften zengin; yağ malabsorbsiyonunda yağdan fakir, laktoz intoleransında laktozdan fakir diyet uygulanır. Elementel diyet ve TPN refrakter vakalarda yararlıdır. Barsak istirahatinin tedavide yeri yoktur.

Cerrahinin yeri komplikasyonlarla sınırlıdır. %

50 vakada bir dönemde cerrahiye gerek görülür; bu vakaların da % 50'sinde ikinci; onların da % 50'sinde 3.kez cerrahiye ihtiyaç duyulmaktadır.

Tedavide Yeni Ufuklar

Patogenezele ilgili bölümde belirtilen UK'te butirat kullanımı; mikrosirkülatuar bozukluğun düzeltilebilmesi amacıyla heparin ve arginin verilmesi; IL-4 ve IL-10 azlığının giderilmesine yönelik bu sitokinlerin verilmesi; vasküler hasara yol açan ICAM-1 (intracellular adhesion molecule) blokajı; antioksidan tedavi; TNF (R2 blokajının yanı sıra aşağıdakiler de tedavi ile ilişkili yenilikleri kapsamaktadır.

Laktosukroz (4-G-(-D-Galaktosilsukroz)'un intestinal mikroflorayı değiştirerek anaerobik bakterileri azalttığı ve faydalı olduğu gösterilmiştir (15).

IL-1 inflamatuvar kaskadın başında yer aldığı için tedavide IL-1'e karşı antikörlerin kullanılabileceği gösterilmiştir (16).

Ülserler ve kanamadan dolayı hemostaz ve yara iyileşmesine ihtiyaç olduğu varsayımından hareketle tedavide Faktör XIII konsantresi kullanılmış ve iyileşmeyi hızlandırdığı gösterilmiştir (17).

Patogenezele rolü olabileceği düşünülen CD4 ve TNF'e karşı antikörlerin tedavide kullanılabileceği ortaya atılmıştır (18).

Uzun dönemli 25 mg/hafta Metotreksat tedavisinin; güçlü bir antiinflamatuvar ajan olan adenosin birikimine neden olarak tedavide etkili olduğu gösterilmiştir (19).

İlk kez CH'da idame için yararı gösterilen bir ajan olan "budesonide" kullanılmış ve oral kullanımda 1 yıllık remisyon sağladığı gösterilmiştir. Budesonide yüksek topikal etkinliğe sahip ancak sistemik etkinliği düşük bir kortikosteroid olduğu için kontrollü salınan preparatları kolonda lokal etki göstermektedir. Ancak sağlanan remisyon 1 yıldan uzun süreli olmamaktadır (20).

CH'da başarıyla kullanılan Azothioprin'in

klirik yanıtının ortaya çıkması uzun zamanda olmaktadır. Bu nedenle kullanılan Azathioprin ile intravenöz yükleme dozunun CH'da cevap zamanını dört haftanın altına çektiği gösterilmiştir (21). Bu ajanla ilgili faz çalışmaları devam etmektedir ve ilk etapta en azından kısa dönemde etkisi ortaya çıktığı için uzun dönemli methotrexat ve 6-merkaptopurin tedavisine geçişte bir köprü görevi görebileceği düşünülmektedir (22).

Son zamanlardaki yayınlarda da mesalaminin aktif UK'te etkili olduğu; inaktif CH'da relaps riskini düşürdüğü gösterilmiştir. Ayrıca nikotin UK'te etkili olduğu ama bu konuda daha

çok yayına ihtiyaç olduğu belirtilmiştir. Zaten UK hastalarında hastalığın daha çok sigarayı bırakmayı takiben ortaya çıktığı bilinmektedir (23).

SONUÇ

Bu yazının amacı tedavi ve patogenezele ilgili literatürü gözden geçirmek ve bu konudaki gelişmeleri özet olarak sunmaktır. Her ne kadar değişik ilaçlar denenmekteyse de bilinen klasik tedavi ve üstün bir rejim sözkonusu değildir.

KAYNAKLAR

1. Shanahan F et al. Pathogenesis of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1993; 342: 407-11
2. Christl SU et al. *Dig Dsi Sci* 1996 Dec; 41 (12): 2477-2481
3. Louis E, Satsangi J et al. *Gut* 1996 Nov; 39 (5): 705-710
4. Dobosz M, Mionskowska L, Dobrowolski S et al. *Scand J Clin Lab Invest* 1996 Nov; 56 (7): 657-663
5. Hayward PA, Satsangi J, Jewell DP. *QJM* 1996 Sep; 89 (9): 713-718
6. Nielsen OH, Koppen T, Rudiger N et al. *Dig Dsi Sci* 1996 Sep; 41 (9): 1786-93
7. Nielsen OH, Brynskov J, Vainer B. *Dig Dsi Sci* 1996 Sep; 41 (9): 1780-85
8. McKenzie SJ, Baker MS, Buffinton GD et al. *J Clin Invest* 1996 Jul; 98 (1): 136-141
9. Sharpstone DR, Duggal A, Gazzard BG. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996 Jun; 8 (6): 575-578
10. Boehme MW, Autschbach F, Zuna I et al. *Gastroenterology* 1997 Jul; 113 (1): 107-17
11. Kawabata S, Katagiri S, Negoro H et al. *Intern Med* 1997 Jun; 36 (6): 389-391
12. Kaiser GC, Polk DB. *Gastroenterology* 1997 Apr; 112 (4): 1231-1240
13. Plevy SE, Targan SR, Yang H et al. *Gastroenterology* 1996 Apr; 110 (4): 1053-1060
14. Lewis SD, Hayward GT. *Gastroenterol Clin North Am* 24 (3): 1995 Sep
15. Teramoto F, Rokutan K, Kawakami et al. *J Gastroenterol* 1996 Feb; 31 (3): 33-39
16. Cominelli F, Pizarro TT. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10 Suppl 2: 49-53
17. Lorenz R, Olbert P, Born P. *Semin Thromb Hemost* 1996; 22 (5): 451-455
18. Van Deventer SJ, Camoglio L. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10 Suppl 2: 107-111
19. Egan LJ, Sandborn WJ. *Mayo Clin Proc* 1996 Jan; 71 (1): 69-80
20. Greenberg GR, Feagan BG, Martin F et al. *Gastroenterology* 1996 Jan; 110 (1): 45-51
21. Sandborn WJ, Van O EC, Zins BJ et al. *Gastroenterology* 1995 Dec; 109 (6): 1808-17
22. Aiko S, Conner EM, Fuseler JA, Grisham MB. *J Pharmacol Ther* 1997 Feb; 280 (2): 1075-1084
23. Bonapace CR, Mays DA. *Ann Pharmacother* 1997 Jul; 31 (7-8): 907-913