

# İntestinal permeabilite

Dr. Gülen ARSLAN<sup>1</sup>, Dr. Arnold BERSTAD<sup>2</sup>

SSK Ankara Eğitim Hastanesi, 3. İç Hastalıkları Kliniği<sup>1</sup> ve Bergen Üniversitesi, Haukeland Hastanesi,  
Gastroenteroloji Kliniği, Bergen, Norveç<sup>2</sup>



Dr. Gülen ARSLAN

**N**oninvasive absorbsiyon testleri, ince bağırsağın permeabilitesini değerlendirmek için kullanılan yararlı bir methoddur. Bu testin kullanımı günümüzde hem klinisyenler hemde araştırmacılar tarafından gittikçe artmaktadır. Çünkü noninvasive, hasta tarafından iyi tolere edilebilen ve ardı sıra tekrarlanabilme özelliğine sahip olan testlerdir.

Gastrointestinal mukosanın yapısı çeşitli organik ve fonksiyonel durumlar altında önemli derecede değişebilmektedir. Bu testler, bu durumların birbirinden ayrılmasında, ince bağırsağın tanı açısından taranmasında, tedaviye cevapta, hastalığın patogenezinde, normal intestinal fizyolojisi açıklamada ve ilaçların-toksinlerin intestine üzerine olan etkilerini tanımlamada kullanılmaktadır (1). Günümüzde en çok uygulandığı alan ise, inflamatuvar bağırsak hastalıklarının gastrointestinal foksiyonel bozukluklardan ayrılması,

hastalığın aktif ve inaktif dönemlerinin tespiti, tedaviye verdiği yanıt ve hastaların akrabalarını değerlendirme de kullanılmaktadır.

Buradaki amacımız, bu noninvasive absorbsiyon testlerini, ince bağırsak mukosa yapısını ve intestinal bariyer fonksiyonunun nasıl bozulduğunu daha önceden yapılmış spesifik çalışmalar ile açıklamak ve bu alandaki görüş ve görüş farklılıklarını yansıtmak.

## İNTESTİNAL MUKOZAL BARIYER

Normal intestinal mukoza yapısı çeşitli anatomik ve fizyolojik bariyerlerden oluşmaktadır. Bunlar; en dışta lümene bakan yüzde mukus tabakası, apikal ve basolateral hücre yüzeylerine sahip enterositler, enterositler arasındaki paracellular tight junctionlar, intertisiyel matriks ve kapiller-lenfatik endoteldir (2). Ayrıca enterositlerin lümene bakan yüzeyleri glikokaliks adı verilen bir tabaka ile örtülüdür. Bu hücrelerin apikal yüzeylerinde çok sayıda mikrovillus vardır ve bunlar firçamsı kenar denilen yapıyı oluştururlar. Bu kenar enzimler açısından zengindir. Bunlarla birlikte, intestinal mukoza çeşitli sitokinleri ve lipidleri de içermektedir. Örneğin, gastrointestinal mukoza özellikle bir sitokin olan interferon gamma (INF- $\alpha$ ) için zengin bir kaynaktır ve inflamasyon durumlarında seviyesi artmaktadır. INF- $\gamma$  receptörleri, intestinal epithelial hücrelerin basolateral membranlarında çok iyi tanımlanmıştır (3).

Intestinal mukozanın bütünlüğü, lüminal aggressive faktörler (safra asitleri, pankreatik

sıvılar, bakteri, sindirimli yiyecek maddeleri, v.s.) ve mukozal defans arasındaki denge ile sürdürülmektedir. Enterositlerin arasındaki paracellular tight junctionlar da makromoleküllerin absorbsiyonunu engellemeye önemli görevde sahiptir.

İntestinal mukoza, bu anatomik yapı yanında aynı zamanda hümoral, hücresel ve immunolojik savunma mekanizmaları ile de bütünlüğünü korumaktadır. Çok sayıda fizyolojik mediatörde burada görev almaktadır. Bütün bu özellikleri ile intestinal mukoza moleküllerin pasif transepiteliyel geçiş için hız sınırlayıcı bir bariyer olarak görülmektedir. Bu multiple bariyer mukozyayı yabancı antijenlerden, mikroorganizmalardan, proteolitik enzim ve endotoksinlerden korumaktadır (4).

## NONINVASİVE TESTLER

Noninvasive testler, ilk defa Fordtran ve arkadaşları tarafından 1965'li yıllarda intestinal permeabiliteyi değerlendirmek için geliştirilmiştir. O esnada kullanılan test probu daha çok polyethleneglycol polimerleri iken, 1974'de Menzies ve arkadaşları tarafından oligosakkaritler kullanıma girmiştir (1).

İntestinal permeabilite iki şekilde ölçülebilir. Birincisi, test probu olarak kullanılan moleküllerin oral veriliminden sonra bağırsak lumeninden plasmaya oradan da idrara geçmesi şeklinde (absorbsiyon), diğer ise moleküllerin intravenöz enjeksiyonundan sonra bunların plasmadan bağırsak lumenine geçmesi şeklinde (eksorbsiyon) olabilir.

Günümüzde birinci kullanım araştırmacılar tarafından daha çok benimsenmiştir.

Esas olarak insanlarda kullanılan intestinal permeabilite problemleri 3 grupta toplanır.

- Monosakkaritler ve oligosakkaritler
- PEGs (Polyethylene glycol polimerleri)
- <sup>51</sup>CrEDTA ve ilişkili maddeler

Genel olarak noninvasive testlerin prensibi, oral olarak verilen test problemlerinin farklı üriner atılımlarının ölçülmesi prensibine dayanır. Disakkarit ve <sup>51</sup>CrEDTA gibi küçük hidrofilik bileşimler, hasara uğramış intestinal mukozaya sağlıklı mukozadan daha hızlı penetre olurlar (5). Böylece bir yada birden fazla prob içeren

solusyonlar oral veya IV yoldan verilerek bu problemlerin idrar ile atılımı değerlendirilir. Bu da direkt olarak bağırsaktan absorbe olan miktarı yansımaktadır.

Her bir test probu ile yapılan sonuçlar, pre-mukozal-postmukozal faktörlerden ve intestinal transit süresi, gastrik boşalma, intralüminal dilüsyon, sistemik dağılım ve renal klirens gibi faktörlerden de etkilenmektedir (6). Ayrıca her probun farklı üriner atılım özelliği ve intestinal mukozyayı geçmek için kullandığı farklı yolları vardır.

İdeal bir intestinal permeabilite probunun özellikleri neler olmalıdır?

Böyle bir prob: nontoksik, sensitive, renksiz, nonirritan, doğru ölçülebilin, parçalanmayan, biyolojik sıvılarda serbest olabilen, bağırsaktan absorbsiyonu esnasında veya öncesi ve sonrasında metabolize olmayan özelliğe sahip olmalıdır. Ayrıca yine ideal bir permeabilite probu, intestinal bakteriler tarafından da parçalanmamalı ve absorbsiyonu idrar atılımı ile hesaplanabilmelidir (7). Bu yüzden seçilecek prob hızlı ve tamamıyla idrara geçebilen bir prob olmalıdır.

Önceki araştırmacılar, intestinal permeabilite probu olarak çeşitli endojen ve eksojen materyelleri kullanmışlardır. Bunlar eksojen materyeller olarak; Xylose, lactulose, eriythritol, mannitol ve inülin ve endojen materyeller olarak ise; üre, ürik asit ve kreatindir (8).

Fakat bu problemler daha sonradan kullanımında pek ilgi görmemiştir. Nedeni ise, bunların çoğu intestinal bakteriler tarafından parçalanmakta böylece distal ince bağırsak ve kolonda veya proksimal ince bağırsakta bakteriyel kontrasyonun arttığı hastalık durumlarında kullanılması uygun olmamaktadır. Ayrıca bunların herbirinin analizi farklı prosedür içermekte bu da zaman alıcı ve biktirici bir işlemidir. D-xylose absorbsiyonu, eskiden intestinal fonksiyonu değerlendirmede geleneksel olarak kullanılan bir testti. Fakat bu monosakkarit jejunumdan absorbe olmaktadır ve buna alternatif olan L-rhamnose gibi diğer monosakkaritler ise tüm ince bağırsaktan pasif olarak absorbe olabileme özelliğine sahip böylece de intestinal fonksiyonu değerlendirmede daha etkilidirler. Daha sonraki çalışmalarda L-rhamnose lactulose ile kombine edilmiş ve günümüzde lactulose

rhamstone oranı (L/R) "sugar permeability" terimi ile adlandırılarak klasik D-xylose testinin yerini almıştır (9).

## POLYETHYLENEGLYCOL POLİMERLERİ (PEGs)

PEG polimerleri farklı moleküller büyülüğe sahiptir. Moleküler ağırlıkları 200 ile 20.000 arasında değişen PEG solüsyonları; biyolojik araştırmalarda, farmakolojik-kosmetik sanayide ve yiyecek katkı maddesi olarak kullanılmaktadır (7). PEG polimerleri ayrıca, baryumlu radiografik çalışmalarından önce, kolonoskopi ve kolon cerrahisi esnasında bağırsağı temizlemek veya bağırsak lavajı elde etmek amacıyla de kullanılmaktadır. PEG ile toplanan bağırsak lavajında, gastrointestinal lümene sızan protein ve kan kaybının miktarı veya bağırsak lavajına salınan immunglobulinler ve ilgili inflamasyon parametreleri ölçülebilmektedir (10). Radiografik çalışmalarında purgatif amaçlı olarak en çok PEG 4000 kullanılır.

PEG polimerlerinin genel özellikleri ideal prob kriterlerinin çoğuna uymaktadır. Bunlar nontoksik, inert, sensitive ve moleküler büyülüğü arttıkça mukozal transportu azalan polimerlerdir. PEG 400 insan çalışmalarında en çok kullanılan probdur.

PEG 400, dokuz tane polimerik yapı içermekte, "cross-sectional" yarıçapı 5.3 Å ve moleküler ağırlığı 194-502 g/mol arasında değişmekte olup ortalama 400 g/mol olarak ifade edilmektedir (11). Bir gece önceden aç kalan hastaya 5-10 gr PEG 400 sabit miktarda su ile karıştırılarak oral olarak verilir ve 5-6 saat süreyle idrar toplanır (1).

PEG 400'ün kullanılmasının bazı avantajları vardır. Birinci, nontoksik ve intestinal bakteriler tarafından parçalanmamakta ve ince bağırsağın bakteriler ile kontamine olan bölgelerinde de intestinal permeabiliteyi araştırmak amacıyla güvenlikle kullanılabilir. İkinci, oral verildikten sonra hızlıca idrardan atılır. Üçüncü ise, 9 polimerik yapıdan oluşan için biyolojik sıvılarda analizi basit yöntem ile olmaktadır. PEG 400 gaz veya yüksek basınç sıvı kromatografi ile analiz edilirken PEG 4000'nin analizi için Hyden'in turbidometrik yöntemi kullanılmaktadır. Bu yöntem analiz edilecek sıvuya % 30 TCA (triklorasetik asit) ve % 5

baryum klorid eklenmesini içermektedir (7).

PEG 400 absorbsiyonu idrar, fezes ve perfüzyon sıvisından ölçülebilir. Yapılan çalışmalarda verilen PEG 400'un ortalama atılımı idrar sıvisında % 94.2, fezes de % 83.2 ve perfüzyon sıvisında % 98.2 olarak gösterilmiştir. Bu da perfüzyon sıvisında ölçümünün daha sensitif olduğunu gösterilmektedir (7).

## MONOSAKKARİTLER

Bu gruptamannitol ve L-rhamnose sıklıkla kullanılan intestinal permeabilite problemleridir. Mannitol'un "cross-sectional" yarıçapı 6.3 Å ve moleküler ağırlığı 343 g/mol ve L-rhamnose'un yarıçapı ise 8.3 Å. Monosakkaritlerin oral verilimini takiben 5 saat süreyle toplanan idrardaki atılım miktarları % 10-30 arasında değişmekte dir (11). L-rhamnose'un intravenöz verildikten sonra 24 saat içinde idrar ile atılımı % 74 iken, mannitol'un ise % 67-100 arasındadır (1). Monosakkaritler çalışmalarında oligosakkaritler ile de kombine edilerek kullanılabilmektedir.

## OLİGOSAKKARİTLER

Lactulose, permeabilite probu olarak en fazla kullanılan oligosakkarittir. Bu grubun diğer elemanlarını ise; melibiose, raffinose, stachyose, dextran ve cellobiose oluşturmaktadır. Lactulose, galaktoz ve fruktozdan oluşan bir disakkart olup yarıçapı 9.5 Å ve moleküler ağırlığı 343 g/mol. 6 saatlik idrar ile atılım oranı % 0.2-0.7 arasındadır (11). Bir gece önceden aç kalan hastaya 1-5 gr oligosakkart 100 ml su ile karıştırılarak oral yoldan verilir. Intestinal permeabiliteyi değerlendirmek amacıyla idrar 5-6 saat süreyle toplanır (1). Genellikle günümüzde sakkaritlerin kullanıldığı permeabilite testlerinde bir monosakkart ile bir disakkart kombine edilmekte ve sonuç idrarda disakkart/monosakkart oranı olarak ifade edilmektedir. Sıklıkla kullanılan kombinasyonlar lactulose/mannitol, lactulose/rhamnose ve cellobiose/mannitol'dür. Bu testler çeşitli intestinal ve ekstrain-testinal faktörlerden etkilenmektedir. Sonuçların bu şekilde oran ile belirtilmesi bu faktörlerin ortadan kaldırılmasını da sağlar. Bununla birlikte test solüsyonlarının ve idrar örneklerinin doğru olarak toplanması ve saklanması da önerilmektedir. Çünkü bu şekerler intestinal bakteriler tarafından parçalanmaktadır. Disakkart grubu içinde olan laktoz ve

sukroz da intestinal permeabilite probu olarak kullanılmakte fakat laktoz, laktaz enzimi tarafından parçalanmakta ve mukozal permeabiliteyi değerlendirmede uygun bir prob değildir. Bu sakkarit diğer permeabilite problemleri için sıkılıkla osmotik filler olarak kullanılmaktadır. Sukroz ise bir özelliği dışında lactulose ile identiktir bu da sukrozin sukrat enzimi ile ince bağırsakta çok çabuk parçalanmasıdır. Bu yüzden sukroz da ince bağırsak permeabilitesini değerlendirmek açısından uygun bir prob değildir. Bununla birlikte günümüzde sukrozin gastroduodenal permeabiliteyi özellikle gastrik hasarı belirlemeye çok iyi bir prob olduğu gösterilmiştir (12). Bütün bunların ışığı altında lactulose, bu grup içinde en çok kullanılan permeabilite probudur. Nontoksik, idrar ile çabuk atılır, metabolize olmaz ve idrardan kesin olarak ölçülür.

### **<sup>51</sup>CrEDTA VE İLİŞKİLİ MADDELER**

<sup>51</sup>CrEDTA ve <sup>99</sup>mTc-DTPA oligosakkaritler ile birçok aynı özelliği paylaşırken bazı avantaj ve dezavantajlara da sahiptir. Bu problemlerin analizi daha kolay ve intestinal bakteriler tarafından parçalanmaz iken, dezavantajı ise radioaktif madde olmalarıdır. Fakat genellikle intestinal permeabiliteyi değerlendirmek için yaklaşık 100  $\mu$ Ci dozunda <sup>51</sup>CrEDTA kullanılır. Bu miktarında çok az kısmını absorbe olup daha sonra idrar ile atılır. Bu doz kullanılarak yapılan test esnasında hastanın aldığı tahlmini radyasyon dozu < 0.1 milliSieverts'dır (1). Bu miktarda zaman içinde kaybolur ve hatta testin aynı insanda birkaç kez tekrarlanması bile izin verir. <sup>51</sup>CrEDTA'nın yarıçapı 11.5 Å ve moleküller ağırlığı ise mannos ve lactulose ile aynı (11). <sup>51</sup>CrEDTA, sabit voümdeki su ile karıştırılarak bir önceki geceden itibaren aç olan hastaya oral yoldan verilir. 24 saat süreyle idrar toplanır ve intestinal permeabilite göstergesi olarak <sup>51</sup>CrEDTA idrardan gamma counter ile ölçülür. Jenkins ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, <sup>51</sup>CrEDTA rektum içine 30 cm, 8F pediatrik beslenme tüpü ile verilmiş ve daha sonra 24 saat süreyle idrar toplanmıştır. Rektuma probun direkt verilmesi ile yapılan bu çalışmada ince bağırsak permeabilitesi kontrol grubundan çok farklı değil iken kolon permeabilitesi yüksek bulunmuştur (13).

Polivinilprolidine (PVP) de nadir olarak intesti-

nal permeabilite probu olarak kullanılmaktadır. PVP polimerleride 11.000'den 100.000'e kadar farklı moleküller ağırlığı sahiptir. PVP'nin intravenöz verilimini takiben renal atılımı moleküller ağırlığı 40.000'in üzerinde olan polimerleri için kısıtlıdır (1).

### **SUCRALOSE**

Mannitol ve lactulose kolona veya bakteriyel floranın yüksek konsantrasyonda olduğu alana doğru ilerledikçe bakteriyel enzimler tarafından parçalanırlar. Bu problemler kolon permeabilitesini değil daha çok ince bağırsak permeabilitesini değerlendirmek amacıyla kullanılırlar (14). <sup>51</sup>CrEDTA'nın bu problemlere oranla avantajı herhangi bir sindirim veya bakteriyel enzim tarafından etkilenmemesidir.

Oligosakkaritler kısmında da bahsettiğimiz gibi sukroz, ince bağırsakta (jejenum) çok çabuk parçalanmakta ve gastroduodenal permeabiliteyi özellikle gastrik hasarı belirlemek ile sınırlı yeni bir probdur.

Eğer bir hastada hem NSAID kullanımına bağlı gastropati hemde NSAID enteropati varsa permeabilite probu olarak lactulose kullanılabilir. Fakat lactulose mideden köken alan özelliklerini, ince bağırsakta köken alan özelliklere göre daha az yansıtır. Eğer midedeki hasar (örneğin ilaçlar ile) ince bağırsak hasarından daha fazla ise, bu gibi durumlarda klasik permeabilite testleri ile (lactulose, mannos, <sup>51</sup>CrEDTA gibi) artmış gastroduodenal permeabiliteyi tespit etmek pratik ve yararlı değildir. Fakat hasarlı gastroduodenal mukozayı geçip, hasarlı intestinal epители geçmeyen yeni bir prob varsa bu gibi durumlar tespit edilebilir. İşte sukrozin böyle bir özelliğe sahip olduğu biliniyor ve proksimal gastrointestinal sistemin hasarını tespit etmede güvenlikle kullanılır (5).

Bununla birlikte biz kolonik permeabiliteyi de içeren ve bağırsağın herhangi bir seviyesindeki hasarı değerlendirmek istiyorsak günümüzde yeni tanımlanan bir probu kullanabiliriz. Sucrolase diğer problemlere alternatif olarak tanımlanmış sukrozin suni trichlorinated analogudur.

En önemli özelliği ince bağırsaktaki enzimler veya bakteriyel flora tarafından parçalanmasıdır. Moleküller ağırlığı sukroz ve lactulose'a çok yakın ve bağırsağın her seviyesindeki

hasara karşı sensitiftir. Sucrolase diğer probalar (mannitol, lactulose, sukroz) ile kombine edilerek de kullanılabilir ve böylece kolon da dahil olmak üzere gastrointestinal sistemin tüm seviyelerindeki permeabilite değişiklikleri değerlendirilir (14).

### PROBLARIN İTESTİNAL MUKOZAYI GEÇMEK İÇİN KULLANDIKLARI YOLLAR

Genel olarak intestinal mukoza, moleküllerin pasif geçişi için hız sınırlayıcı bir yapıya sahiptir. Hasara uğramamış sağlıklı bağırsak duvarında moleküllerin pasif transepiteliyel geçişi için tanımlanmış 4 farklı yol vardır. Bunlar; diffüzyon, aktif transport, mikropinositozis ve persorpsiyon'dur.

Eğer bağırsak duvari herhangi bir nedenden dolayı bu spesifik taşıyıcı mekanizmalarını kaybederse, bu durumda intestinal mukozadan geçiş için en önemli faktörleri moleküllerin lipofilik-hidrofilik özellikleri ve moleküller büyülüğu oluşturmaktadır. Bunlar, molekülün özelliğine bağlı olarak intestinal mukozadaki 2 farklı yolu kullanabilirler.

Enterositlerin hücre yüzeyinde bulunan küçük porlardan (transcellular-aqueous pathway) veya enterosit hücreleri arasındaki tight junctionlarda lokalize olan büyük kanalları kullanarak (paracellular pathway) geçebilirler (15, 16). Paracellular yol 2 komponentden oluşmaktadır. Tight junction (zonula occludens)'ların bulunduğu alan ve tight junctionların altındaki hücreler arası alan. Zonula occludensler intestinal bariyer gibidirler. Moleküllerin pasif transepiteliyel geçişinde hız sınırlayıcı fonksiyona sahiptirler. Zonula occludensin yapısı hücre tiplerine göre farklıdır. Örneğin, ince barsakta kript hücrelerinde yapısı irreguler (cript hücrelerinin apekslerinin darlığına bağlı olarak) iken yoğunluğu fazladır. Villus hücrelerinde ise yapısal subunitlere sahiptir ve yoğunluğu kriptlerdekinin 1/4'ü kadardır (16).

Noninvasive absorbsiyon testlerinde kullanılan probalar hasara uğramış mukozadan bu farklı yolları kullanarak geçmektedirler. Mannitol ve L-rhamnose gibi monosakkaritlerin en çok kullandığı yol transcellular küçük porlar iken, lactulose, raffinose, cellobiose gibi oligosakkaritler ve  $^{51}\text{CrEDTA}$  hücreler arasındaki tight junctionlarda lokalize olan büyük kanalları kullanmak-

tadırlar. PEG polimerleri ise, molekülün geometrik yapısı, büyülüğu ve lipofilik özelliğine bağlı olarak hem transcellular lipofilik brush border membranı hem de tight junctionları kullanabilmektedirler (8, 17).

Burada küçük porlar ile gerçekleşen transcellular geçiş selektif iken, tight junctionlardaki büyük kanalları kullanan moleküllerin geçisi nonselektifdir.

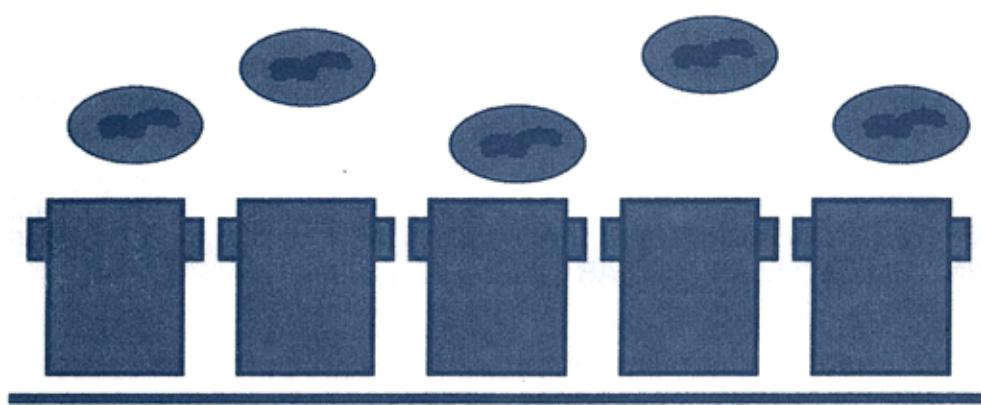
PEG polimerleri genel olarak diğer problkardan daha fazla intestinal mukozayı geçiş orانına sahiptir. Bu da onların yarıçaplarının daha küçük olması, moleküler geometrilerinin daha farklı olması ve lipofilik-hidrofilik özellikleri taşımaları ile açıklanabilir (18).

Bu noktada aklımıza şöyle bir soru gelebilir, intestinal mukozanın inflamasyona uğradığı hastalık durumlarında nasıl oluyordu bu yabancı moleküller epiteliyel bariyerden geçebiliyor.

Inflamatuvar bağırsak hastalıklarında ve diğer intestinal mukozanın hasara uğradığı durumlarda, intestinal permeabilitenin artmasından sorumlu olan gerçek anatomi ve fizyolojik faktörler henüz kesinlik kazanmamıştır. Fakat bu artıstan sorumlu olası nedenler arasında; transepiteliyel rezistanstaki değişiklikler, FMLP ile sağlanan kemotaktik gradientteki değişiklikler, hipoksi-iskemi, enterosit hücre membranındaki ve paracellular tight junctiondaki değişiklikler sayılabilir (19).

N-formylmethionylleucylphenylalanine (FMLP), kolon ve ileumda bulunan bakteriler tarafından üretilen potent bir granulosit aktivatördür (Şekil.1). Bu peptid, intestinal mukozanın fonksiyonunu ve bütünlüğünü değiştirebilme yeteneğine sahip. Ince bağırsak ve kolonun FMLP'ye sensitivitesini değerlendirmek için yapılan çalışmalarla sıçanların kolon ve ileumlarının çeşitli segmentlerine lumen içine doğru bu peptid  $^{51}\text{CrEDTA}$  ile birlikte verilmiş ve elde edilen sonuçlarda kolon ve ince bağırsağın FMLP'ye bağlı olarak geçirgenliğinin arttığı bulunmuştur. Özellikle de bağırsak segmentlerinden terminal ileumun 10 cm'lik distal bölümünde geçirgenliğin en fazla olduğu saptanmıştır (2).

Çalışmalar sonucunda gastrointestinal mukozal hasarın olduğu hastalık durumlarında FMLP'nin tight junctionların bütünlüğünü

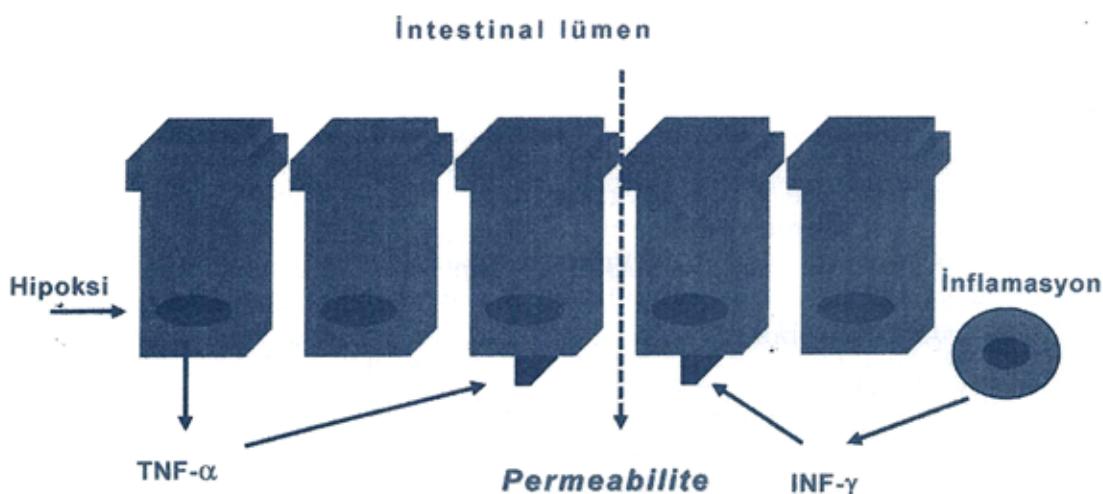


**Şekil 1.** FMLP, enterositlerin basal kısmında kemotaktik gradienti sağlayan bir granülosit aktivatöridür.

bozduğu ve plasmaya sızarak nötrofilleri aktive ettiği gözlenmiştir. Aktive olan nötrofillerde bu tight junctionları kullanarak plasmadan bağırsak lumenine geçerler ve bu geçiş esnasında da transepithelial rezinstansi düşürürler. Nash ve ark. yaptığı çalışmalarında, bu transepiteliyel rezistanstaki düşmeden kemotaktik gradientin sorumlu olduğu gösterilmiştir (20, 21). Gerçekten de FMLP, molekülerin intestinal epiteliyel hücreleri geçebilmesi için bu gradienti sağlayan önemli bir proteinidir.

Diğer bir yandan, Crohn hastalığı ve ülseratif

kolit gibi kronik inflamatuvar bağırsak hastalıkları dokuda hipoksi ve iskemi ile bağlantılıdır. Crohn hastlığında vasküler hasar, fokal arteritis ve granülomatöz arteritis dokuda hipoksi ve iskemiye neden olur (22). Intestinal epiteliyel hücreler hipoksiye maruz kaldıkları zaman bu hücrelerden TNF- $\alpha$  salınır. Bu da sinerjik etki ile birbirlerini potansiyede eden TNF- $\alpha$  ile INF- $\gamma$ 'nın etkileşimine neden olur. TNF- $\alpha$  epiteliyel hücrelerin basolateral membranlarını etkileyerek inflamasyon esnasında buralardaki INF- $\gamma$  receptörlerinden INF- $\gamma$  aktivasyonuna neden olur (22) (Şekil 2).



**Şekil 2.** Bu model, inflamatuvar bağırsak hastalıklarında hipoksi ve inflamasyonun karşılıklı rol oynadığını ve sitokinlerin sinerjik etki ile paracelluler tight junction permeabilitesini artırdığını göstermektedir.

INF- $\gamma$  lenfositlerden salınan intestinal mukozanın dominant sitokinidir. Özellikle de antijen ile karşılaştıktan sonra intestinde miktarı artmaktadır. Yakın zamanda yapılan yaynlarda, nötrofiller ile epiteliyel hücreler arasındaki etkileşimin sitokinler tarafından regule edildiği ifade edilmektedir (22).

Bu iki sitokinin (TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ ) sinerjik kombinasyonu direkt olarak tight junctionları etkilemektedir. Bu etkide onların geçirgenliğinin artması yönündedir (22).

Intestinal inflamasyona ve gastrointestinal mukozanın hasara uğradığı durumlarda bütün bu olaylar (FMLP'nin plasmaya sızması, nötrofillerin bağırsak lümenine geçiş, hipoksi-iske-mi, sitokinler olarak TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ ) sinerjik etki ile basamak basamak artmış olan paracellular tight junction permeabilitesini daha da artırmaktadırlar. Böylece hız sınırlayıcı bariyere sahip olan intestinal mukoza yapısı bozulmakta ve tight junctionlar sizintili hale geçip yabancı moleküllerin plasmaya geçişine izin verirler.

İşte noninvasive absorbsyon testleri, seçilen problemlerin bu farklı yollardan birini kullanarak bağırsak lümeninden plasmaya ve oradan da idrara geçip, idrar ile atılımlarının ölçülmesi prensibine dayanan testlerdir. Sonuçlar yüzde ile belirttilip intestinal permeabiliteyi ifade etmektedir. Kullanılan prob ve hastalığın tanısına bağlı olarak intestinal permeabilite sonuçları artmış veya azalmış olarak değerlendirilmektedir.

## INTESTİNAL PERMEABİLİTEYİ ETKİLEYEN FAKTORLAR

Noninvasive absorbsyon test sonuçları; midenin boşalması, transit süresi, intestinal operasyon, lüminal dilüsyon, renal klirens ve mukozal kan akımı gibi birçok faktörlerden etkilenmektedir.

Ayrıca NSAI ilaç kullanımı, enfeksiyöz gastroenteritler, baharatlı Hint yemekleri, maraton koşularında ve kemoterapi tedavisine maruz kalan kişilerde intestinal permeabilite artmaktadır (1, 9, 23). Sigara içenlerde PEG 400 ve PEG 1000 ile yapılan çalışmalarda intestinal permeabilite normal sınırlarda iken  $^{51}\text{CrEDTA}$  ile yapılan çalışmalarda permeabilite düşük olarak bulunmuştur (24). Elemental diyetin etkisini

incelemek amacıyla yapılan çalışmalarla bu diyetin aktif Crohn hastalığında lactulose/manitol geçirgenliğini azalttığı ve aktif Crohn hastalığının remisyona girmesinde steroidler kadar etkili olduğu görülmüştür. Elemental diyet direkt olarak mukozayı etkileyerek kısa süre içinde protein eksüdasyonunu azaltmaktadır. Ayrıca bu diyet glutaminden zengindir. Böylece de epiteliyel dokunun diferansiyasyonunu ve hastalık mukozanın tamirini hızlandırmaktadır (25). Yaşlılarda da tüm problemler ile yapılan çalışmalar sonucunda yaş ilerledikçe bariyer fonksiyonun azaldığı ve intestinal permeabilitenin artarak antijenik ve karsinojenik maddelerin sistemik dolaşma geçtiği gösterilmiştir (26).

Noninvasive absorbsyon testleri, çevresel faktörlerin ve ilaçların intestine üzerine toksisitesini göstermede de başvurulabilecek yararlı testlerdir. NSAI ilaçlar insanlarda alındıktan sonra 12 saat içinde intestinal permeabiliteyi artırlırlar. Bu artış ilaçın absorbsyonu esnasında meydana gelmekte ve ilaçın sikloksijenaz yolunu inhibe etme potansiyeli ile ilişkilidir. NSAI ilaçların intestinal permeabilite üzerine olan bu etkileri, prostaglandinlerin verilmesi ile kısmi, indometazinin glukoz-sitratlı kombinasyonu ile tamamen geri dönmektedir (1). Polietilen glikol polimerleri ile yapılan testlerde, NSAI ilaçların artırdığı görülürken, NSAI ilaç kullanan Romatoid artrit'li hastalarda PEG (400, 1000 ve 3000)'ün absorbsyonu normal veya düşük bulunmuştur. Sukroz ile yapılan bir intestinal permeabilite testinde ise, 600 mg Asetilsalisilik asit ve 50 ml alkol alımının permeabiliteyi 2 ile 10 kat arasında artırdığı gösterilmiştir (27). Bir hafta süreyle Naproxen tedavisinin de  $^{51}\text{CrEDTA}$  ve polisukroz 15000'in idrar ile atılımlarını önemli derecede artırdığı görülmüştür (28).

Malignensilerde ise, kemoterapi tedavisi gören bir hastanın takibinde, intestinal permeabilitenin ölçümü ilaçın toksisitesi hakkında erken uyarılar almamızı sağlar (9).

## TESTLERİN KULLANILDIĞI DURUMLAR

Oral olarak verilen test problemlerinin diferansiyel üriner atılımı prensibine dayanan noninvasive permeabilite testleri klinike çeşitli durumlarda geniş çaplı kullanılan testlerdir.

Celiac hastalığı, İnflamatuv var bağırsak

hastalığı, enfeksiyöz gastroenteropatilerde, malignensilerde, kemoterapi tedavisi esnasında, metabolik hastalıklarda, yanıklarda, besin allerjisi ve intoleransında, atopik ekzema ve alkolklerde intestinal permeabilite testleri kullanılmaktadır.

## CELİAC HASTALIĞI

Tedavi görmemiş Celiac hastalığında çeşitli problemler ile yapılan permeabilite test sonuçları birbirinden farklı bulunmuştur. Buradaki farklılık, herbir probun mukozal bariyeri geçerken kullandığı farklı yollardır.

Celiac hastalığında hepimizinde bildiği gibi absorbsiyon yüzeyi önemli derecede azalır, villuslar düzleşir, kriptler derinleşir ve kriptler arasındaki tight junctionlar sızıntılı, geçirgen hale gelirler. Bu ise transcelluler küçük porları ve enterositlerin villuslarındaki brush border membranı kullananların absorbsiyonunun azalacağı, paracelluler yolu yani tight junctionları kullananların absorbsiyonunun artacağı anlamına gelmektedir (29, 30).

Gerçekten de yapılan test çalışmaları sonucunda, transcelluler yolu kullanan PEG 400 ve monosakkaritlerin (mannitol, L-rhamnose) absorbsiyonlarının Celiac hastalığında azaldığı, oligosakkaritlerin (lactulose) ve <sup>51</sup>CrEDTA gibi paracelluler yolu kullananların ise absorbsiyonunun arttığı görülmüştür. Bu da beklenen bir sonuctur. Ayrıca Lactulose/mannitol oranı (LMR) da yüksek bulunmuştur. Diğer bir görüş ise de, burada tight junctionlar sağlam olabilir fakat Celiac hastalığında total absorbsiyon yüzeyi azaldığı için mannitol absorbsiyonu azalır ve lactulose absorbsiyonunda bir değişiklik meydana gelmese bile total LMR oranında rölatif bir artma olur şeklindedir (29, 30).

Günümüzde mono ve disakkartlerin diferansiyel üriner atılımı Celiac hastalığının tanısını teyit etmede kullanılabilmektedir. Antikor testleri (antigliadin ve antiendomysium), gluten challenge ve jejunum biopsisini takiben özellikle <sup>51</sup>CrEDTA ile yapılan intestinal permeabilite testleri Celiac hastalığında artık rutin tanı yöntemleri arasına girmiştir.

Yapılan incelemeler sonucu, tedavi edilmemiş Celiac hastalığında <sup>51</sup>CrEDTA absorbsiyonunun

arttığı, tedavi ile de görülmüştür. Ayrıca tedaviye rağmen yüksek <sup>51</sup>CrEDTA absorbsiyonunun devam etmesi hastanın glutensiz diyeti dikkatsizce uyguladığında bir göstergesi olabilir.

Celiac hastalığına eşlik eden dermatitis herpetiformis gibi diğer hastalıklarda da permeabilite değişiklikleri olduğu gözlenmiştir. Ayrıca Celiac hastalığına sahip kişilerin birinci dereceden akrabalarda da bu testler yapılmıştır. İnce bağırsak morfolojilerinde hafif anormallik bulunmasına rağmen bunların yapılan intestinal permeabilite test sonuçları normal olarak bulunmuştur (1).

Sonuç olarak, intestinal permeabilite testleri tedavi edilmemiş Celiac hastalığının tespitinde, tedaviye cevabı değerlendirmede, tanısı doğrulamada ve hastanın glutensiz diyetine uyup uymadığını değerlendirmede yararlı testlerdir.

## İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARI

Test probleminin diferansiyel üriner atılımı ile ifade edilen intestinal permeabilite testleri özellikle ince bağırsak tutulumu ile seyreden Crohn hastalığının tespitinde, hastalığın aktivitesini ve tedaviye cevabını değerlendirmede yararlı ve sensitif testlerdir. Genel olarak inflamatuvar bağırsak hastalıkları tight junctionlardaki büyük kanallardan non-selektif paracellular geçişin artması, küçük porlardan ise selektif transcellular geçişin azalması ile karakterize olan bir permeabilite dağılımına sahiptir. Bunun sonucunda Crohn hastalığında mannitol ve rhamnose gibi monosakkaritlerin ve moleküler ağırlığı 200 daltondan küçük problemlerin absorbsiyonu düşük iken, disakkartlerin ve trisakkartlerin absorbsiyonu yüksektir (31-35). <sup>51</sup>CrEDTA ile yapılan çeşitli gruptardaki çalışmalarla da Crohn hastalığında önemli derecede permeabilite artışı görülmüştür (36-40). Ayrıca bu hastalarda lactulose/mannitol oranında artmıştır (31-35, 39) (Tablo.1). PEG 400 absorbsiyonunun ise hem arttığı hemde azalığı rapor edilmiştir (19, 41, 42). PEG 400 küçük porları kullandığı için inflamatuvar bağırsak hastalıklarında absorbsiyonunda böyle bir azalma beklenemektedir. Artmasının nedeni ise, daha önce söylediğim gibi PEG polimerlerinin yapısal özelliği diğer problemlerden daha farklıdır ve moleküler ağırlığı 200'den

**Tablo 1.** Crohn hastalığına sahip kişilerde yapılan intestinal permeabilite test sonuçları

Araştırmacılar	PEG 400	Mannitol	Lactulose	<sup>51</sup> Cr-EDTA	L/M oranı
Gryboski ve ark. 1973			↑		
Ukabam ve ark. 1983		↓	↑		↑
Bjarnason ve ark. 1983				↑	
Magnusson ve ark. 1983	↓				
Peled ve ark. 1985				↑	
Hollander ve ark. 1985	↑				
Olaision ve ark. 1987	↓				
Sanderson ve ark. 1987			↑		
Jenkins ve ark. 1988				↑	
Andre ve ark. 1988		↓	↑		↑
Olaision ve ark. 1988	↑				
Ainsworth ve ark. 1989				↑	
Katz ve ark. 1989	-		↑		↑
Pironi ve ark. 1990				↑	
Resnick ve ark. 1990				↑	
Howden ve ark. 1991	-		↑*	↑	↑*
Issenman ve ark. 1992				↑	
Adenis ve ark. 1992				↑	
Ruttenberg ve ark. 1992	-				
Teahon ve ark. 1992	-		↑	↑	
Kuiper ve ark. 1993	-		↑		↑
Wyatt ve ark. 1993	-		↑		↑
May ve ark. 1993	-		↑		↑
Munkholm ve ark. 1994	-	-	-		-

Test probu olarak PEG 400, manitol, lactulose ve <sup>51</sup>Cr-EDTA kullanılmıştır. ↑, kontrol grubu ile karşılaşıldığında intestinal permeabilite de önemli derecede artma olduğunu; ↓, önemli derecede azalma olduğunu; -, kontrol grubundan farklı olmadığını; ↑\*, intestinal permeabilitede artma eğilimi olup bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermektedir.

fazla olmasına rağmen bunların "cross-sectional" yarıçapları daha küçüktür. Böylece de büyük moleküle sahip PEG'nin absorbsyonu rölatif olarak artmaktadır. Ayrıca PEG polimerleri absorbe olurken hem transcellular yolu hemde tight junctionları kullanabilme özelliğine sahip. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında tight junctionların geçirgenliğinde arttığı için PEG polimerleri transcellular yol yerine paracellular yolu tercih ederek absorbe olabilir ve böylece de absorbsyonları artabilir.

Yine PEG polimerleri ile yapılan bazı çalışmalarında PEG 1000'in absorbsyonunun azaldığı, PEG 600'ün ise direkt cerrahi esnasında hastalıklı segmentte yerleştirilmesi

ile yapılan testlerinde absorbsyonunun arttığı gözlenmiştir (43, 44). Araştırma probu olarak <sup>51</sup>CrEDTA'nın kullanıldığı testlerde özellikle ileum tutulumunu içeren Crohn hastalığında intestinal permeabilitenin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca bu hastalıkta artmış intestinal permeabilite akut inflamasyon ile ilişkilidir ve bu da hastalığın aktivitesi ile bağlantılıdır.

Crohn hastalığına sahip kişilerin birinci derece akrabalarında PEG 400 ile yapılan intestinal permeabilite testleri yüksek bulunurken, <sup>51</sup>CrEDTA ve di-trisakkaritler (raffinose) ile yapılan testler bu sonuçları doğrulamamıştır (19, 35, 38, 45-47). Eğer birinci derece akrabalar

gerçekten böyle artmış intestinal permeabilitete sahiplerse bu da Crohn hastalığının gelişiminde genetik yapının primer veya predispoze faktör olabileceğini akla getirmektedir. Artmış intestinal permeabilite Crohn hastalığının etiyolojisinde primer faktör olabilir (11). Tight junctionların bütünlüğünün bozulması ve sizıntılı hale geçmesi doğuştan veya buna yatkın ailelerde çevresel toksinlerinde (etanol, clostridial toksin A, interferon- $\alpha$ , sitokalasin B veya D, Na-glukoz transport aktivatörleri) olaya eklenmesi sonucu olabilir (48-51). Sonuçta Crohn hastalığında intestinal permeabilitedeki değişikliklerin primer genetik defekti mi yoksa intestinal inflamasyon ve hasara sekonder yanıtımı yansittığı henüz açık olarak bilinmemektedir.

Ülseratif kolit ile ilgili yapılmış oral absorbsyon testleri hakkındaki bilgiler kısıtlıdır. Yapılan yaynlarda PEG 4000 ve 99mTc DTAP'nın absorbsyonunun ülseratif kolitde arttığı, yine PEG 600'un descending kolona yerleştirilmesi ile yapılan çalışmalarda da aktif ülseratif kolitde intestinal permeabilitenin arttığını gösterilmiştir (52). Remisyonda olan ülseratif kolitde ise permeabilitede bir değişiklik görülmemiştir (36). 1988'de Jenkins ve ark. ve 1992'de Issenman ve ark. ülseratif kolitde  $^{51}\text{CrEDTA}$  ile yapılan permeabilite testlerini artmış olarak bulmuşlardır (13, 53).

Bunların sonucunda ülseratif kolit de ince bağırsakda permeabilite değişikliğinin olmadığı fakat akut inflamasyon esnasında kolonda permeabilite artışı olabileceği sonucuna varılabilir.

## DİĞER HASTALIKLARDA İNTESTİNAL PERMEABİLİTE

$^{51}\text{CrEDTA}$  veya diğer problemlerin diferansiyel üriner atılımı değerlendirilerek yapılan testler, enfeksiyöz gastroenteritlerde de intestinal permeabilitenin arttığını göstermiştir. Bu enfeksiyöz ajanlar özellikle Giardia lamblia, Salmonella, malaria, Ascaris lumbricoides, hepatitis A ve Rotavirus enfeksiyonlarıdır (1). Ayrıca renal transplantasyon yapılan kişilerde gelişen sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonunda intestinal permeabilitede artış bulunmuştur (54).

PEG 400 ve PEG 1000 polimerlerinin absorbsiy-

onu Giardia ve Rotavirus enfeksiyonlarında düşüktür (55). Yersinia enfeksiyonlarında ise PEG 400 absorbsyonunun artıp artmadığı kesin değildir (56).

Human Immunodeficiency Virus (HIV) enfeksiyonu hakkında yapılmış birkaç tane çalışma ve bulunan farklı sonuçlar vardır. Kopembwa ve ark. AIDS de intestinal permeabilitenin arttığını rapor ederken Ott ve ark. ise artmış permeabiliteyi intestinal kryptosporidial enfeksiyonu olan AIDS vakalarında bulmuşlardır (57, 58).

Tropikal sprueda da intestinal permeabilite çalışmalarının sonucu yüksek olarak bulunmuştur (1). Besin intoleransı ve atopik ekzema maya sahip kişilerde yapılan çalışmalarında da  $^{51}\text{CrEDTA}$  absorbsyonu ve lactulose/rhamnose oranı artmış olarak tespit edilmiştir (59).

Malignensilerin tedavisi esnasında kullanılan kemoterapötik ilaçlar gastrointestinal sistemde malabsorbsiyona yol açabilirler. Siber ve ark. kolon karsinomunun rezeksyonunu takiben metastazi için kullanılan 5-Flurourasil ile tedavi esnasında hastalarda 2 ile 20 kat oranında PVP absorbsyonunu artmış olarak bulmuşlardır (60). ALL'li çocuklarda metotreksat ile tedavi esnasında PEG'nin absorbsyonunda da değişiklikler olduğu gözlenmiştir (61).

Bunların yanında Diabetes mellitus, pulmoner sarkoidozis ve kistik fibrozis gibi çeşitli metabolik hastalıklarda da intestinal permeabilite de artma saptanmıştır (62-65). Davin ve ark.  $^{51}\text{CrEDTA}$  ile yapılan testlerde idiopatik IgA nefropatisi ve Henoch-Schönlein purpura nefritine sahip çocuklarda permeabilitenin arttığını tespit etmişler ve intestinal permeabilite ile plasma IgA immün kompleks konsantrasyonu arasında önemli bir korelasyon bulmuşlardır (66). Daha sonraki çalışmalarında yetişkin idiopatik IgA nefropatisinde de bu değişiklikler rapor edilmiştir. Welsh ve ark. ekstrahepatik tikanma sarılığı olan hastalarda L/M oranını yüksek olarak bulmuşlar ve internal safra drenajından sonra permeabilitenin normale döndüğünü göstermişlerdir (67).

Yanıklarda ilk 30 saat içinde permeabilite de artış meydana gelmekte ve bu da sepsis için önemli bir faktördür. İntestinal bariyer fonksiyonunun kaybolması enfeksiyon ile bağlantılıdır ve sepsise neden olabilir (68, 69). İnsanlara endotoksinlerin intravenöz verilmesini takiben

de intestinal permeabilitenin arttığı gösterilmiştir (70). Üremide permeabilitenin artmasında ilave bir faktördür (71). Şizofreni gibi bazı psikiyatrik hastalıklarda da intestinal permeabilite değişiklikleri tespit edilmiştir (72).

## ALKOLUN İTESTİNAL PERMEABİLİTE ÜZERİNE ETKİSİ

Alkol intestinal mukozal membranın restriktif özelliklerini değiştirerek epitelyel bariyerin moleküllere karşı seçiciliğini azaltır. Sıçanlar ile yapılan hayvan deneylerinde gastrik lümen içine etanol perfüze edilmiş ve oluşan mukozal hasar  $^{51}\text{CrEDTA}$ 'nın kandan lümene klirensi ile değerlendirilmiş ve sonuçta etanolun konstantrasyonu % 10, 20 ve 30 oranlarında artırıldıça  $^{51}\text{CrEDTA}$  klirensinde de progresif olarak 3, 6 ve 9 kat artma görülmüş (2).

Alkoliklerde yapılan çalışmalarla ise,  $^{51}\text{CrEDTA}$ 'nın intestinal吸收siyonunun arttığı fakat alkol kullanımının bırakılmasından 2 hafta sonra permeabilitenin normale döndüğü gösterilmiştir. Alkoliklerde çeşitli problemler ile yapılan intestinal permeabilite sonuçları farklı olarak çıkmıştır. Örneğin alkoliklerde manitol吸收siyonu düşüktür. Nedeni alkolin villus yüzeylerinde oluşturduğu hasardır. Alkoliklerde bu anormal manitol吸收siyonu kısa süreli bir absinensden sonra geri dönüştür (27). Bu da olayın ince bağırsakta anatomi değişiklikten çok fonksiyonel değişiklikle dayandığını düşündürmektedir.

Kronik etanol alımına zıt olarak etanolun akut veriminde manitol veya lactulose吸收siyonunda bir değişiklik olmadığı görülmüştür.

## KAYNAKLAR

1. Bjarnason I, Macpherson A, Hollander D. Intestinal permeability: An overview. *Gastroenterology* 1995; 108: 1566-1581.
2. Crissinger KD, Kviety PR, Granger DN. Pathophysiology of gastrointestinal mucosal permeability. *J Intern Med* 1990; (228 Suppl.1: 145-154.
3. Parkos AC, Colgan SP, Delp C, Arnaout M, Madara JL. Neutrophil migration across a cultured epithelial monolayer elicits a biphasic resistance response representing sequential effects on transcellular and paracellular pathways. *J Cell Biol* 1992; (117: 757-764.
4. Munkholm P, Langholz E, Hollander D, Thornberg K, Orholm M, Katz KD, Binder V. Intestinal permeability in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis and their first degree relatives. *Gut* 1994; (35: 68-72.
5. Meddings J, Sutherland L, Byles N, Wallace J. Sucrose: A Fakat sukroz, PEG 400 ve  $^{51}\text{CrEDTA}$  ile yapılan testlerde ise etanolun akut verilmesi intestinal permeabiliteyi artırmıştır. Örneğin böyle bir durumda etanol sukroz permeabilitesini 3 kat artırmıştır (27).
6. Akut ve kronik etanol alımının gastrointestinal sistem üzerindeki etkileri farklıdır. İntestinal mukozal bariyerin yapısı akut etanol alımından hemen sonra değişmektedir. Bu da etanolun sistemik etkisinden çok mukoza üzerindeki lokal etkisine bağlıdır.
7. Akut etanol alımı ile oluşan intestinal mukozanın permeabilite değişiklikleri bağırsağın yapısal değişikliklerinden çok fonksiyonel değişikliklerini yansımaktadır. Bu fonksiyonel değişikliklerde çoğunlukla alkol kullanımı ile ilgili gastrointestinal şikayetlerin bağlantısıdır. İntestinal permeabilitede ki değişiklikler, alkoliklerde kanser ve enfeksiyon riskinin artmasında da kısmi rol oynayabilir (73, 74).
8. SONUÇ Noninvaziv absorbsiyon testlerinin kullanımı günümüzde gittikçe artmaktadır. Bu testler ince bağırsağın organik ve fonksiyonel bozuklıklarını birbirinden ayırmada, hastalıkların tanı ve takiplerinde, moleküllerin intestinal mukoza üzerine olan etkilerini açıklamada yararlı testlerdir. Fakat intestinal mukozanın bariyer fonksiyonunu kontrol eden regülatuvlar sistem ve Crohn hastalığında tight junctionlardaki defektin primer veya sekonder kaynaklı olup olmadığı hakkında daha geniş araştırmalara ihtiyaç vardır.

novel permeability marker for gastroduodenal disease. *Gastroenterology* 1993; 104: 1619-1626.

6. Uil J, Elburg R, Overbeek F, Mulder C, Vanbergen-Henegouwen G, Heymans H. Clinical implications of the sugar absorption Test: Intestinal permeability test to assess mucosal barrier function. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32 Suppl 223: 70-8.
7. Chadwick VS, Phillips SF, Hofmann AF. Measurements of intestinal permeability using low molecular weight polyethylene glycols (PEG 400). *Gastroenterology* 1977; (73, 2: 241-246.
8. Loehry C, Kingham J, Baker J. Small intestinal permeability in animals and man. *Gut* 1973; 14: 683-688.
9. Keefe D, Cummins A, Dale B, Kotasek D, Robb T, Sage R. Effect of high dose chemotherapy on intestinal permeability in humans. *Clinical Science* 1997; 92: 385-389.
10. Handy ML, Ghosh S, Ferguson A. Investigation of neu-

- trophil migration into the gut by cytology of whole gut lavage fluid. European J Gastroenterol & Hepato 1995; 7 (53-58).
11. Thomas Y. Intestinal epithelial barrier dysfunction in Crohn's disease. P.S.E.B.M. 1997; 214: 318-326.
  12. Sutherland L, Verhoef M, Wallace J, Rosendal G, Crutcher R, Meddings J. A simple, non-invasive marker of gastric damage: sucrose permeability. Lancet 1994; 343: 998-1000.
  13. Jenkins R, Ramage J, Jones D, Collins S, Goodacre R, Hunt R. Small bowel and colonic permeability to 51CrEDTA in patients with active inflammatory bowel disease. Clin and Invest Med 1988; 11: 151-155.
  14. Meddings J.B. Intestinal permeability in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 1997; 11Suppl 3: 47-56.
  15. Gumbier B.M. Breaking through the tight junction barrier. The Journal of Cell Biology 1993 (123: 1631-1633.
  16. Madara J.L. Loosening tight junctions. J Clin Invest 1989; 83: 1089-1094.
  17. Fordtran JS, Rector FC, Ewton MF, Soter N, Kinney J. Permeability characteristics of the human small intestine. J Clin Invest 1965 (44: 1935-1944.
  18. Chadwick VS, Phillips SF, Hofmann AF. Measurements of intestinal permeability using low molecular weight polyethylene glycols (PEG 400). Gastroenterology 1977 (73, 2: 247-251.
  19. Hollander D, Vadheim CM, Brettholz E. Increased intestinal permeability in patients with Crohn's disease and their relatives. Ann Intern Med 1986 (105: 883-885.
  20. Nash S, Stafford J, Madara L. Effects of polymorphonuclear leucocyte transmigration on the barrier function of cultured intestinal epithelial monolayers. J Clin Invest 1987 (80: 1104-1113.
  21. Nash S, Stafford J, Madara L. The selective and superoxide-independent disruption of intestinal epithelial tight junctions during leucocyte transmigration. Lab Invest 1988 (59: 531-537.
  22. Taylor CT, Dzus AL, Colgan SP. Autocrine regulation of epithelial permeability by hypoxia: role for polarized release of TNF-. Gastroenterology 1998 (114: 657-668.
  23. Pals L, Chang R, Ryan A, Gisolfi C. Effect of running intensity on intestinal permeability. J Appl Physiol 1997; 82, 2: 571-576.
  24. Blomquist L, Bark T, Hedenborg G, Norman A. Evaluation of the lactulose/mannitol and 51Cr-ethylenediaminetetraacetic acid/14C-mannitol methods for intestinal permeability. Scand J Gastroenterol 1997; 32: 805-812.
  25. O'Morain C, Tobin A, Suzuki Y, O'Riordan T. Risk factors in inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol 1989; 24 Suppl 170: 58-60.
  26. Katz D, Hollander D, Said H, Dadufalza V. Aging associated increase in intestinal permeability to polyethylene glycol 900. Digestive Disease and Sciences 1987; 32: 285-288.
  27. Keshavarzian A, Fields J, Vaeth J, Holmes W. The differing effects of acute and chronic alcohol on gastric and intestinal permeability. American J Gastroenterol 1994; 89, 12: 2205-2211.
  28. Öman H, Blomquist L, Henriksson Å, Johansson S. Comparison of polysucrose 15000, 51Cr-labelled ethylenediaminetetraacetic acid, and 14C-mannitol as markers of intestinal permeability in man. Scand J Gastroenterol 1995; 30: 1172-1177.
  29. Travis S, Menzies I. Intestinal permeability: Functional assessment and significance. Clin Sci 1992; 82: 471-488.
  30. Hollander D. The intestinal permeability barrier: A hypothesis as to its regulation and involvement in Crohn's disease. Scand J Gastroenterol 1992; 27: 721-726.
  31. Ukbam SO, Clamp JR, Cooper BT. Abnormal small intestinal permeability to sugars in patients with Crohn's disease of the terminal ileum and colon. Digestion 1983; 27: 74.
  32. Andre F, Andrea C, Emery Y, Forichon J, Descos L. Assessment of the lactulose-mannitol test in Crohn's disease. Gut 1988; 29: 511-515.
  33. Kuiper S, Van Pelt J, Verheesen PE, Rentsch HU, Stockbrugger R, Van Der Linden SM. Patients with ankylosing spondylitis and healthy relatives do not show increased small intestinal permeability with lactulose-mannitol test. Clin Exp Rheum 1993; 11: 413-416.
  34. Wyatt J, Vogelsang H, Hulb W, Waldhoer T, Lochs H. Intestinal permeability and the prediction of relapse in Crohn's disease. Lancet 1993; 341: 1437-1439.
  35. May GR, Sutherland LR, Meddings JB. Is small intestinal permeability really increased in relatives of patients with Crohn's disease? Gastroenterology 1993; 104: 1627-1632.
  36. Bjarnason I, O'Morain C, Levi AJ, Peters TJ. Absorption of 51-chromium-labeled ethylenediaminetetraacetate in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1983; 5: 318-322.
  37. Peled Y, Watz C, Gilat T. Measurement of intestinal permeability using 51-CrEDTA. Am J Gastroenterol 1985; 80: 770-773.
  38. Ainsworth M, Eriksen J, Rasmussen JW, De Muckadell OBS. Intestinal permeability of 51-CrEDTA in patients with Crohn's disease and their healthy relatives. Scand J Gastroenterol 1989; 24: 993-998.
  39. Howden CW, Robertson C, Duncan A, Morris AJ, Russell RI. Comparison of different measurements of intestinal permeability in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 1991; 86: 1445-1448.
  40. Adenis A, Colombel JF, Lecouffe P, Wallaert B, Hecquet B, Marchandise X, Cortot A. Increased pulmonary and intestinal permeability in Crohn's disease. Gut 1992; 33: 678-682.
  41. Magnusson KE, Sundqvist T, Sjodahl R, Tagesson C. Altered intestinal permeability to low-molecular weight polyethylene glycols (PEG 400) in patients with crohn's disease. Acta Chir Scand 1983; 149: 323-327.
  42. Olaison G, Sjodahl R, Tagesson C. Decreased gastrointestinal absorption of peroral polyethyleneglycols (PEG 1000) in Crohn's disease. Acta Chir Scand 1987; 153: 373-377.
  43. Heuman R, Sjodahl R, Tagesson C. Passage of molecules through the gastrointestinal tract: intestinal permeability to polyethylene glycol 1000 in patients with Crohn's disease. Acta Chir Scand 1982; 148: 281-284.
  44. Olaison G, Leandersson P, Sjodahl R, Tagesson C. Intestinal permeability to polyethylene glycol 600 in Crohn's disease. Perioperative determination in a defined segment of the small bowel. Gut 1988; 29: 196-199.
  45. Teahan K, Smethurst P, Lewi AJ, Menzies IS, Bjarnason I. Intestinal permeability in patients with Crohn's disease and their first degree relatives. Gut 1992; 33: 320-323.
  46. Katz KD, Hollander D, Vadheim CM, McElree C, Delahunty T, Dadufalza D, Krugliak P, Rotter JL. Intestinal permeability in patients with Crohn's disease and their healthy relatives. Gastroenterology 1989; 97: 927-931.
  47. Ruttenberg D, Young Go, Wright JP, Isaacs S. PEG-400 excretion in patients with Crohn's disease, their first degree relatives, and healthy volunteers. Dig Dis Sci 1992; 37: 705-708.
  48. Bjarnason I, Ward K, Peters TJ. The leaky gut of alcoholism; possible route of entry for toxic compounds. Lancet 1984; 1: 179-182.
  49. Triadafilopoulos S, Pothoulakis, O'Brien MJ, LaMont JT. Differential effects of Clostridium difficile toxins A and B on rabbit ileum. Gastroenterology 1987; 93: 273-279.

50. Atisook K, Carlson S, Madara JL. Effects of phlorizin and sodium on glucose-elicited alterations of cell junctions in intestinal epithelia. *Am J Physiol* 1990; 258: C77-C85.
51. Palant CE, Duffy ME, Mookerjee BK, Mo S, Bentzel CJ. Ca<sup>++</sup> regulation of tight junction permeability and structure in Necturus gallbladder. *Am J Physiol* 1983; 245: C203-C212.
52. Resnick RH, Royal H, Marshall W, Barron R, Werth T. Intestinal permeability in gastrointestinal disorders. *Dig Dis Sci* 1990; 35: 205-211.
53. Issenman RM, Jenkins RT, Radoja C. Intestinal permeability compared in pediatric and adult patients with inflammatory bowel disease. *Clin Invest Med* 1992; 16: 187-196.
54. Maar E.F, Kleibeuker J.H, Boersma-van Ek W, The T.H, Van Son W.J. Increased intestinal permeability during cytomegalovirus infection in renal transplant recipients. *Transpl Int* 1996; 9: 576-580.
55. Stintzing G, Johansen K, Magnusson KE, Svensson L, Sundquist T. Intestinal permeability in small children during and after Rotavirus diarrhoea assessed with different-sized polyethylene glycols (PEG 400 and PEG 1000). *Acta Paediatr Scand* 1986; 75: 1005-1009.
56. Serrander R, Magnusson KE, Kihstrom E, Sundquist T. Acute Yersinia infection in man increases intestinal permeability to low molecular weight polyethylene glycols (PEG 400). *Scand J Infect Dis* 1984; 16: 339-344.
57. Kapembwa MS, Fleming SC, Sewankambo N, Serwadda D, Lucas S, Moody A, Griffin GE. Altered small intestinal permeability associated with diarrhoea in human-immunodeficiency-virus-infected Caucasian and African subjects. *Clin Sci* 1991; 81: 327-334.
58. Ott M, Lembcke B, Staszewski S, Helm EB, Caspary WF. Intestinal permeability in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Klin Wochenschr* 1991; 69: 715-721.
59. Bjarnason I, Goolamali SK, Levi AJ, Peters TJ. Intestinal permeability in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 1985; 112: 291-297.
60. Siber GR, Mayer RJ, Levin MJ. Increased gastrointestinal absorption of large molecules in patients after 5-fluorouracil therapy for metastatic colon carcinoma. *Cancer Res* 1980; 40: 3430-3436.
61. Lifschitz CH, Mahoney DH. Low-dose methotrexate-induced changes in intestinal permeability determined by polyethylene glycol polymers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 9: 301-306.
62. Cooper BT, Ukabam SO, O'Brien IAD, Hara JPO, Corrall RJM. Intestinal permeability in diabetic diarrhoea. *Diabet Med* 1987; 4: 49-52.
63. Wallaert B, Colombel JE, Adenis A, Merchandise X, Hallgren R, Janin A, Tonnel AB. Increased intestinal permeability in active pulmonary sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1440-1445.
64. Leclercq-Foucart J, Forget P, Sodcyez-Gouffaux F, Zappitelli A. Intestinal permeability to 51CrEDTA in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986; 5: 384-387.
65. Leclercq-Foucart J, Forget P, Van Cutsem JL. Lactulose-rhamnose intestinal permeability in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987; 6: 66-70.
66. Davin JC, Mahieu PR. Sequential measurements of intestinal permeability to 51CrEDTA in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Nephron* 1992; 60: 498-499.
67. Welsh FK, Ramsden CW, MacLennan K, Sheridan MB, Barclay GR, Guillou PJ, Reynolds JV. Increased intestinal permeability and altered mucosal immunity in cholestatic jaundice. *Ann Surg* 1998; 227: 205-212.
68. Deitz EA. Intestinal permeability is increased in burn patients shortly after injury. *Surgery* 1990; 102: 411-412.
69. Ziegler TR, Smith RJ, O'Dwyer ST, Demling RH, Wilmore DW. Increased intestinal permeability associated with infection in burn patients. *Arch Surg* 1988; 123: 1313-1319.
70. LeVoyer T, Cioffi WG, Pratt L, Shippee R, McManus WF, Mason AD, Pruitt BA. Alterations in intestinal permeability after thermal injury. *Arch Surg* 1992; 127: 26-29.
71. Magnusson M, Magnusson KE, Sundqvist T, Denneberg T. Urinary excretion of differently sized polyethylene glycols after intravenous administration in uremic and control rats: effects of low and high protein diets. *Nephron* 1990; 56: 312-316.
72. Wood NC, Hamilton I, Axon ATR, Khan SA, Quirke P, Mindham RH, McGuigan K, Prison HM. Abnormal intestinal permeability. An aetiological factor in chronic psychiatric disorders? *Br J Psychiatry* 1987; 150: 853-856.
73. Adams HC, Jordan C. Infection in the alcoholic. *Med Clin North Am* 1984; 68: 179-200.
74. Breeden JH. Alcohol, alcoholism and cancer. *Med Clin North Am* 1984; 68: 163-177.

*Yükselirken rastladıklarına iyi davranış; çünkü inerken tekrar onlara rastlayacaktır.*