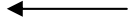


← Özge Uyanık

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .



YÜKSEK LİSANS TEZİ



← Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS

**SIÇANLARDA İNDOMETAZİNLE OLUŞTURULAN MİDE
ÜLSERİ ÜZERİNE ATORVASTATİNİN ETKİSİNİN
İNCELENMESİ**

ECZ. ÖZGE UYANIK

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. B. SÖNMEZ UYDEŞ DOĞAN**

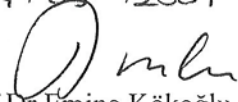
FARMAKOLOJİ

İSTANBUL-2007

TEZ ONAYI

Aşağıda tanıtımı yapılan tez, jüri tarafından başarılı bulunarak Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.



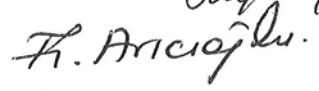
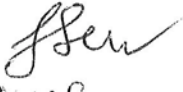
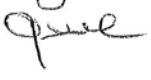
07 / 08 / 2007


 Prof. Dr. Emine Kökoğlu
 Enstitü Müdürü

Kurum : İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
 Program Adı : Farmakoloji
 Programın seviyesi : Yüksek Lisans Doktora
 Anabilim Dalı : Farmakoloji
 Tez Sahibi : Özge Uyanık
 Tez Başlığı : Sıçanlarda İndometazinle Oluşturulan Mide Ülseri Üzerine Atorvastatinin Etkisinin İncelenmesi
 Sınav Yeri : İ.Ü. Eczacılık Fakültesi
 Sınav Tarihi : 3 / 8 / 2007

Tez Sınav Jürisi

Ünvanı Adı Soyadı Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı

1. Prof. Dr. Gül Baktır, İ.Ü. Ecz. Fak. Farmakoloji AbD 
2. Doç. Dr. B. Sönmez Uydeş Doğan, İ.Ü. Ecz. Fak. Farmakoloji AbD (Tez Danışmanı) 
3. Prof. Dr. Feyza Arıcıoğlu, Marmara Üni. Ecz. Fak. Farmakoloji AbD 
4. Doç. Dr. Göksel Şener, Marmara Üni. Ecz. Fak. Farmakoloji AbD 
5. Yard. Doç. Dr. Gökçe Topal, İ.Ü. Ecz. Fak. Farmakoloji AbD 

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Özge Uyanık

İTHAF

Sevgili Kuzenlerim,

Özgür Şenel ve Sencer Özer'e

TEŞEKKÜR

Tezimin yönetilmesi ve yönlendirilmesinde yakın ilgi ve desteğini gördüğüm danışman hocam
sayın *Doç. Dr. B. Sönmez UYDEŞ DOĞAN'a*

Tez çalışmalarım sırasında deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum Anabilim Dalı
başkanımız sayın *Prof. Dr. Gül BAKTIR'a*

Gerek Farmakoloji Anabilim Dalı'na kabulüm sürecindeki teşvik ve desteklerini, gerekse tez
çalışmalarımdaki ve kariyer planlarımdaki yönlendirmelerini ve manevi desteğini cömertçe
benden esirgemeyen sayın hocam *Prof. Dr. Osman ÖZDEMİR'e*

Tezimin deneysel kısmının gerçekleştirilmesinde önemli desteğini gördüğüm

Yard. Doç. Dr. Alper OKYAR'a

Manevi desteği ve akılcı yönlendirmeleriyle bana destek olan *Yard. Doç. Dr. Gökçe TOPAL'a*
Tezimin deney ve yazım aşamasındaki yeri doldurulmaz yardımlarından, her alanda, her zaman
fedakarca gösterdiği desteğinden ve dostluğundan dolayı *Dr. Ecz. F. İlkay ALP'e*

Tezime katkılarından dolayı İ.Ü. Veterinerlik Fakültesi Patoloji Abd'dan sayın *Prof. Dr. Aydın
GÜREL'e*, *Araş. Gör. Hande ÖZYOĞURTÇU'ya* ve İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyokimya
Abd'dan sayın *Prof. Dr. Koray GÜMÜŞTAŞ'a*, *Araş. Gör. Pınar ATUKEREN'e*

Yüksek lisans eğitimim boyunca arkadaşlıklarıyla destek olan *Uzm. Ecz. Zeliha PALA'ya*, *Dr.
Selçuk TAKIR'a*, *Uzm. Ecz. Deniz KALELİ'ye*, *Araş. Gör. Uğur AKSU'ya*

Tezimin yazım aşamasında verdiği destekten ve dostluğundan dolayı *Ecz. Merve AGUŞ'a*, ve
çalışma arkadaşlarım *Uzm. Ecz. Nihan ÇARÇAK'a*, *Ecz. Ebru KOÇ'a*, *Ecz. Melike HASAR'a*,
Kim Müh. Nedret KESMEN'e *Ecz. Muharrem AĞIRGÖL'e*, *Ecz. Maksat NURİYEV'e*,

Yüksek lisans eğitimim süresince beni "Yurtiçi Yüksek Lisans Bursu" ile destekleyen
Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu'na (TÜBİTAK)

İ.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne, (Proje No: T-76/15122006)

Yüksek lisans eğitimim süresince verdiği destekten dolayı *Nesrin GÜNDÜZ'e*

Yaşamımın her döneminde maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, her zaman teşvik ve
takdirleriyle beni yüreklendiren *anneme*, *babama* ve *sevgili kardeşim Onur'a* sonsuz
teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.
BEYAN.....	İİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	X
ŞEKİLLER LİSTESİ	Xİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	XV
ÖZET	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.
ABSTRACT.....	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. MİDE	4
2.1.1. Midenin Yapısı ve İşlevleri.....	4
2.1.2. Gastroprotektif Faktörler.....	6
2.1.2.1. Mukus Tabakası:	7
2.1.2.2. Bikarbonat (HCO ₃ ⁻) İyonları:	8
2.1.2.3. Mukozal Kan Akışı:	10
2.1.2.4. Prostaglandinler.....	11
2.1.2.5. Diğer Faktörler:	12
2.1.3. Gastrik Mukozal Hasar Oluşumunda Rol Oyanayan Faktörler	15
2.1.3.1. İnflamatuvar Mediyatörler	15
2.1.3.2. Serbest Radikaller	17
2.1.3.3. Diğer Faktörler	18
2.2. Non Steroidal Anti-İnflamatuvar İlaçlar (NSAİİ).....	19
2.2.1. NSAİİ'lerin Temel Etkileri	21
2.2.1.1. Analjezik Etkileri	21
2.2.1.2. Antipiretik Etkileri	21
2.2.1.3. Antiinflamatuvar Etkileri	22
2.2.2. NSAİİ'lerin Yan Etkileri.....	22

2.2.3. COX-2 İnhibitörleri.....	23
2.2.4. NO Serbestleyen NSAİİ.....	24
2.2.5. NSAİİ Kaynaklı Ülser Oluşumunda Etkili Mekanizmalar	26
2.2.5.1. Prostaglandin Sentezinin İnhibisyonu.....	26
2.2.5.2. İnflamatuvar Faktörler	27
2.2.5.3. Oksidatif Yapılar ve Serbest Radikaller.....	29
2.2.5.4. Nitrik Oksit.....	30
2.2.5.5. Gastrik Motilite Artışı ve Mukozal Kan Akımının Engellenmesi	31
2.2.5.6. Lokal Etki.....	32
2.2.6. NSAİİ'ye Bağlı Ülserin Tedavisi ve Profilaksisinde Kullanılan İlaçlar.....	32
2.2.6.1. Sukralfat	33
2.2.6.2. H ₂ Reseptör Blokerleri	34
2.2.6.3. Antasidler	34
2.2.6.4. Proton Pompası İnhibitörleri	35
2.2.6.5. Misoprostol	35
2.3. Statinler	36
2.3.1. Genel Özellikleri:.....	36
2.3.2. Farmakokinetik Özellikleri:	38
2.3.3. Ortak Endikasyonları:	40
2.3.4. Yan Etkileri ve Kontrendikasyonları:	40
2.3.5. İlaç Etkileşimleri:.....	41
2.3.6. Pleiotropik Özellikleri.....	43
2.3.6.1. Antiinflamatuvar Etkileri:	43
2.3.6.2. Antitrombotik Etkileri:.....	44
2.3.6.3. Damar Endotel Fonksiyonun Düzenlenmesi:.....	44
2.3.6.4. Antioksidan Özellikleri:	45
2.3.6.5. Diğer Pleiotropik Özellikleri:.....	45
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	49
3.1. Kullanılan Deney Hayvanları	49
3.2. Kullanılan Aletler.....	49
3.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Hazırlanışları	50
3.4. Yöntem.....	51
3.4.1. Sıçanlarda İndometazinle Gastrik Ülser Oluşturulması.....	52

3.4.2. İndometazin İle Oluşturulan Gastrik Ülser Üzerinde Atorvastatinin Etkisinin İncelenmesi	52
3.4.2.1. Akut Model	53
Ator: Atorvastatin.....	53
3.4.2.2. Subkronik Model.....	54
3.4.3. Atorvastatinin İndometazin Ülseri Üzerindeki Etkisinde Mevalonat Yolağının Rolünün İncelenmesi.....	56
3.4.4. Atorvastatinin İndometazin Ülseri Üzerindeki Etkisinde iNOS'un Rolünün İncelenmesi	57
3.4.5. Atorvastatinin Gastrik Ülser Oluşumu Üzerinde Direkt Etkisinin İncelenmesi	58
3.4.6. Sistolik Kan Basıncının Ölçülmesi	58
3.4.6.1. Akut Modelde Sistolik Kan Basıncı Ölçümü.....	59
3.4.6.2. Subkronik Modelde Sistolik Kan Basıncı Ölçümü	59
3.4.7. Biyokimyasal Yöntem.....	59
3.4.7.1. Kan Kolesterol Düzeylerinin Spektrofotometrik Olarak Ölçülmesi	59
3.4.8. Histolojik İnceleme Yöntemi	60
3.4.8.1. Mikroskopik İnceleme	60
3.4.8.2. Nötrofil Lökosit Sayısının Belirlenmesi	61
3.4.9. İstatiksel Analiz Yöntemi.....	61
4. BULGULAR.....	62
4.1. İndometazinın Gastrik Ülser Oluşturucu Etkisi	62
4.2. İndometazin İle Oluşturulan Gastrik Ülser Üzerinde Atorvastatinin Etkisi	63
4.2.1. Akut Model	63
4.2.2. Subkronik Model.....	67
4.3. Atorvastatinin İndometazin Ülseri Üzerindeki Etkisinde Mevalonat Yolağının Rolü.....	71
4.4. Atorvastatinin İndometazin Ülseri Üzerindeki Etkisinde iNOS'un Rolü.....	73
4.5. Atorvastatinin Gastrik Mukoza Üzerindeki Direkt Etkisi	75
4.5.1. Tek Doz Uygulama	75
4.5.2. Subkronik Uygulama (5 gün).....	76
4.6. Kan Kolesterol Düzeyleri	77
4.7. Atorvastatinin Sistolik Kan Basıncı Düzeyleri Üzerine Etkisi	78
4.7.1. Akut Modelde Sistolik Kan Basıncı Değerleri	78

4.7.2. Subkronik Modelde Sistolik Kan Basıncı Değerleri.....	80
4.8. Histolojik İnceleme Sonuçları.....	82
4.8.1. Akut Modelde Histolojik İnceleme Sonuçları	82
4.8.2. Subkronik Modelde Histolojik İnceleme Sonuçları.....	84
5. TARTIŞMA.....	87
KAYNAKLAR.....	94
ETİK KURUL KARARI.....	103
ÖZGEÇMİŞ.....	104

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. NSAİİ'ın kimyasal yapılarına uygun olarak sınıflandırılması.....	20
Tablo 2. Statinlerin farmakokinetik özellikleri	39
Tablo 3. Statinlerin pleiotropik özellikleri.....	48
Tablo.4. Sıçanlarda oral yoldan indometazin (30 mg/kg) veya çözücüsü (% 5 NaHCO ₃) uygulanmasının gastrik mukoza üzerindeki ülseratif etkisi.	62
Tablo 5. Sıçanlarda indometazinle (30 mg/kg) oluşturulan gastrik ülser lezyonları üzerinde atorvastatinin çeşitli dozlarının (0,5mg/kg, 5mg/kg ve 50 mg/kg) etkisi. (Akut model).....	66
Tablo 6. Sıçanlarda indometazinle oluşturulan gastrik ülser lezyonları üzerinde atorvastatinin çeşitli dozlarının (0,5 mg/kg, 5 mg/kg, 50 mg/kg) subkronik (5 gün) olarak uygulanmasının etkisi.....	70
Tablo 7. Sıçanlarda indometazinle oluşturulan gastrik ülser lezyonları üzerinde kolesterolün öncül maddesi mevalonat (50 mg/kg) ile birlikte atorvastatinin (50 mg/kg) etkisi.....	72
Tablo 8. Sıçanlarda indometazinle oluşturulan gastrik ülser lezyonları üzerinde selektif iNOS inhibitörü 1400W (1 mg/kg) ile birlikte atorvastatinin (50 mg/kg) etkisi.....	74
Tablo 9. Subkronik modelde 5 gün süreyle uygulanan atorvastatinin (0,5 mg/kg, 5 mg/kg, 50 mg/kg) sıçanlarda total serum kolesterol değerleri üzerine etkisi.....	77
Tablo 10. Akut modelde sıçanlara atorvastatinin çeşitli dozlarının (0.5 mg/kg, 5 mg/kg, 50 mg/kg) uygulanmasından önce (t ₀), ve uygulanmasında 1.5 saat (t _{1,5}) ve 3 saat (t ₃) sonrasında ölçülen sistolik kan basıncı değerleri.....	79
Tablo 11. Subkronik modelde (5 gün) atorvastatinin çeşitli dozlarının (0.5 mg/kg, 5 mg/kg, 50 mg/kg) uygulanmasından önce (t _{ilk zamanı}) ve 5.gün son dozun uygulanmasından 1.5 saat sonra (t _{son zamanı}) sıçanlarda ölçülen sistolik kan basıncı değerleri.....	81

Tablo 12. Atorvastatinin çeşitli dozlarının (0,5 mg/kg, 5 mg/kg, 50 mg/kg) sıçanlarda indometazin ile oluşturulan ülser üzerine akut etkisine ilişkin histolojik değerler.....86

Tablo 13. Atorvastatinin çeşitli dozlarının (0,5 mg/kg, 5 mg/kg, 50 mg/kg) sıçanlarda indometazin ile oluşturulan ülser üzerine subkronik etkisine ilişkin histolojik değerler.....86

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1.** Sıçanlarda indometazinle oluşturulan gastrik ülser lezyonları üzerinde atorvastatinin 0,5 mg/kg, 5 mg/kg ve 50 mg/kg dozlarının tek uygulama sonrasında etkisinin incelendiği (akut model) çalışmanın şeması.....53
- Şekil 2.** Sıçanlarda indometazinle oluşturulan gastrik ülser lezyonları üzerinde subkronik (5 gün) olarak uygulanan atorvastatinin (0,5 mg/kg, 5 mg/kg ve 50 mg/kg) etkilerinin incelendiği (subkronik model) çalışmanın şeması.....55
- Şekil 3.** Atorvastatinin (50 mg/kg) sıçanlarda indometazinle oluşturulan gastrik ülser lezyonları üzerindeki etkisinde mevalonat yolağının rolünün incelendiği çalışmanın şeması.....56
- Şekil 4.** Atorvastatinin sıçanlarda indometazinle oluşturulan gastrik ülser lezyonları üzerindeki etkisinde iNOS'un rolünün incelendiği çalışmanın şeması.....57
- Şekil 5.** Sıçanlarda oral yoldan indometazin (30 mg/kg) veya çözücüsü (% 5 NaHCO₃) uygulanmasının gastrik mukoza üzerindeki etkisi. (n: 8-9).....62
- Şekil 7.** Sıçanlarda indometazinle oluşturulan gastrik ülser lezyonları üzerinde 0,5 mg/kg atorvastatinin etkisi. (Akut model)...
- Şekil 6.** Sıçanlarda indometazinle oluşturulan gastrik ülser lezyonları (Akut model, MC + İndometazin - Kontrol).....64
- Şekil 7.** Sıçanlarda indometazinle oluşturulan gastrik ülser lezyonları üzerinde 0,5 mg/kg atorvastatinin etkisi. (Akut model).....64
- Şekil 8.** Sıçanlarda indometazinle oluşturulan gastrik ülser lezyonları üzerine 5 mg/kg atorvastatinin etkisi. (Akut model).....65
- Şekil 9.** Sıçanlarda indometazinle oluşturulan gastrik ülser lezyonları üzerine 50 mg/kg atorvastatinin etkisi. (Akut model).....65
- Şekil 10.** Sıçanlarda indometazinle (30 mg/kg) oluşturulan gastrik ülser lezyonları üzerinde atorvastatinin çeşitli dozlarının (0,5mg/kg, 5mg/kg ve 50 mg/kg) etkisi. (Akut model).....66

- Şekil 11.** Sıçanlarda indometazinle oluşturulan gastrik ülser lezyonları. (Subkronik model, MC + İndometazin – Kontrol).....68
- Şekil 12.** Subkronik olarak uygulanan 0,5 mg/kg atorvastatinin sıçanlarda indometazinle oluşturulan gastrik ülser lezyonları üzerine etkisi. (Subkronik model).....68
- Şekil 13.** Subkronik olarak uygulanan 5 mg/kg atorvastatinin sıçanlarda indometazinle oluşturulan gastrik ülser lezyonları üzerine etkisi. (Subkronik model).....69
- Şekil 14.** Subkronik olarak uygulanan 50 mg/kg atorvastatinin sıçanlarda indometazinle oluşturulan gastrik ülser lezyonları üzerine etkisi. (Subkronik model).....69
- Şekil 15.** Subkronik (5 gün) olarak 0,5 mg/kg, 5 mg/kg, 50 mg/kg dozlarında uygulanan atorvastatinin sıçanlarda indometazinle (30 mg/kg) oluşturulan gastrik ülser lezyonları üzerine etkisi.....70
- Şekil 16.** Sıçanlarda indometazinle oluşturulan gastrik ülser lezyonları üzerinde kolesterolün öncül maddesi mevalonat (50 mg/kg) ile birlikte atorvastatinin (50 mg/kg) etkisi.....72
- Şekil 17.** Sıçanlarda indometazinle oluşturulan gastrik ülser lezyonları üzerinde selektif iNOS inhibitörü 1400W (1 mg/kg) ile birlikte atorvastatinin (50 mg/kg) etkisi.....74
- Şekil 18.** Sıçanlara tek doz atorvastatin (50 mg/kg) (A) veya çözücüsü (MC) (B) uygulanması sonrasında midelerin histolojik görünümü.....75
- Şekil 19.** Sıçanlara 5 gün süreyle atorvastatin (50 mg/kg) (A) veya çözücüsü (B) uygulanması sonunda midelerin histolojik görünümü.....76
- Şekil 20.** Subkronik modelde 5 gün süreyle uygulanan atorvastatinin (0,5 mg/kg, 5 mg/kg, 50 mg/kg) sıçanlarda total serum kolesterol değerleri üzerine etkisi.....77
- Şekil 21.** Akut modelde sıçanlara atorvastatinin çeşitli dozlarının (0,5 mg/kg, 5 mg/kg, 50 mg/kg) uygulanmasından önce (t_0), ve uygulanmasında 1.5 saat ($t_{1.5}$) ve 3 saat (t_3) sonrasında ölçülen sistolik kan basıncı değerleri.....79
- Şekil 22.** Subkronik modelde (5 gün) atorvastatinin çeşitli dozlarının (0.5 mg/kg, 5 mg/kg, 50 mg/kg) uygulanmasından önce (t_0) ve 5.gün son dozun uygulanmasından 1.5 saat sonra (t_1) sıçanlarda ölçülen sistolik kan basıncı değerleri.....81
- Şekil 23.** Sıçanlarda indometazinle (30 mg/kg) oluşturulan gastrik ülser üzerinde atorvastatinin çözücüsünün (A) ve çeşitli dozlarının; 0.5 mg/kg, (B) 5 mg/kg, (C) 50 mg/kg (D) uygulanması (akut model) sonunda midelerin histolojik görünümü.....83

Şekil 24. Sıçanlarda indometazinle (30 mg/kg) oluşturulan gastrik ülser üzerinde atorvastatinin çözücüsünün (A) ve çeşitli dozlarının; 0.5 mg/kg (B), 5 mg/kg (C), 50 mg/kg (D) uygulanması (subkronik model) sonrasında midelerin histolojik görünümü.....85

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

bFGF=Temel fibroblast büyüme faktörü
CINC-1=Nötrofil kemoatraktant-1
COX-1= siklooksijenaz-1
COX-2= siklooksijenaz-2
COX-PG=siklooksijenaz-prostaglandin
EGF= Epidermal büyüme faktörü
ET = Endotelin
GP_x= Glutasyon peroksidaz
GSH= Glutasyon
GTN= Gliseril trinitrat
H₂O₂ = Hidrojenperoksit
HCO₃⁻= bikarbonat
LPS= Lipopolisakkarit
MC=Metil Selüloz
MCP-1= Monosit kemoatraktant protein-1
MDA= Malondialdehit
MPO= Myeloperoksidaz
NO= Nitrik oksit
NOS= Nitrik oksit sentaz
cNOS= yapısal NOS
eNOS= endotelyal NOS
iNOS= indüklenebilir NOS
nNOS= nöronal NOS
O₂⁻=Süperoksit radikal anyonu
OH⁻ = Hidroksil radikali
PGE₂= Prostaglandin E₂
PGF= Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PGI₂ = Prostatiklin
PMN= Polimorfonükleer lökosit

ROS= Reaktif oksijen ürünleri

sAMP= siklik adenozin mono fosfat

sGMP= siklik guanozin mono fosfat

SOD= Süperoksit dismutaz

TGF= Transörme edici büyüme faktörü

TNF- α =Tümör nekroz faktör alfa

TXA₂ = Tromboksan A₂

VEGF= Vasküler endotel kaynaklı büyüme faktörü

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Non steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkilerinden dolayı romatoid artrit ve osteoartrit gibi inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadırlar. Ancak bu ilaçların kronik kullanımı sırasında gastrointestinal sistem üzerinde dispeptik semptomlar, kanama ya da ülser gibi yan etkiler oluşabilmektedir. NSAİİ'ye bağlı ülser oluşumunun mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte bu olumsuz etkilere gastrik motilitede artışın, inflamatuvar faktörlerin faaliyetinin, serbest radikallerin, nötrofil lökosit infiltrasyonunun, lipid peroksidasyonunun, yararlı prostaglandinlerin sentezinin inhibisyonunun ve indüklenbilir nitrik oksit sentaz (iNOS) düzeylerindeki artışın aracılık ettiği öne sürülmektedir. Gastrik mukozanın bütünlüğün korunması vazokonstriktör ve vazodilatör maddeler arasındaki dengeyle yakından ilişkilidir. Endotelial vazodilatörler olan prostaglandinler ve NO , gastrik mukozada yeterli kan akımının oluşumunu sağlarken, endotelin-1 ve tromboksan A₂ mukozal kan akımını kısıtlayarak gastrik mukozal hasarı kötüleştiren vazokonstriktörlerdir. Deneysel ülser modellerinde, NSAİİ'nin ülserasyon bölgesinde gastrik mukozal kan akımını azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle, vazodilatör , antioksidan ya da antiinflamatuvar özellikteki ilaçların NSAİİ'nin kullanımına bağlı gastrointestinal sistem üzerindeki ülseratif yan etkilerin azaltılmasında etkili olabilecekleri öngörülmektedir.

3-hidroksi-3 metil glutaril KoenzimA redüktaz'ın (HMG-KoA) spesifik ve kompetitif inhibitörleri olan statinler dislipidemi tedavisinde en etkili ve en çok kullanılan ilaçlardır. Statinler, kolesterol düşürücü etkilerini, HMG-KoA redüktaz enzimini inhibe ederek mevalonat oluşumunun engellenmesi üzerinden gösterirler. Mevalonat, sadece kolesterolün değil, hücrede kolesterol sentezinden önce oluşan ve hücre büyümesinde önemli rol oynadıkları bilinen isoprenoidlerin de öncül maddesidir. Mevalonat yoluğu inhibisyonunun statinlerin hipolipidemik etkilerinin yanısıra pleiotropik etkiler olarak tanımlanan antiaterosklerotik, antioksidan, antitrombotik, eNOS ekspresyonunu arttırıcı , vasküler düz kası gevşetici , apoptozisi hızlandırıcı ve antianjiyogenik etkilerine de aracılık ettiği bildirilmektedir. Anabilim dalımızda yapılan bir çalışmada da, pravastatin,

serivastatin ve atorvastatinin izole sıçan aort halkalarında akut gevşetici etkiler gösterdiği belirlenmiş ve bu etkiye endotel kaynaklı vazodilatörler olan NO, prostasiklin ile mevalonat yolağı inhibisyonunun aracılık ettiği bildirilmiştir. Statinlerin bu pleiotropik etkileri ile ilişkili olarak kardiyovasküler hastalıklar (hipertansiyon), bazı otoimmün hastalıklar (romatoid artrit, diabetes mellitus, psoriasis), osteoporoz, SSS hastalıkları (iskemik inme, alzheimer), inflamatuvar barsak hastalıkları (kolit) ve kanser gibi rahatsızlıkların tedavisinde kullanımları gündeme gelmiştir

Statinlerin gastrointestinal sistem üzerinde etkileri ortaya koyan çalışmalar ise sınırlıdır. Anabilim Dalımızda yürütülen bir çalışmada atorvastatinin izole sıçan gastrik fundus şeritleri üzerindeki etkileri incelenmiş ve atorvastatinin, vasküler düz kasta olduğu gibi, akut gevşetici etkiye neden olduğu gözlenmiştir. Statinlerin gastrointestinal düz kas üzerinde direkt gevşetici etkilerinin olması özellikle gastrointestinal sistemin motilite bozukluklarında ya da spazmında etkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, statinlerin antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri nedeniyle gastrointestinal sistemin bazı patolojik durumlarında yararlı etkiler gösterebileceği öngörülmüştür. Sıçanlarda NSAİİ ile deneysel olarak oluşturulan intestinal ülser üzerinde fluvastatin, pravastatin ve atorvastatinin etkisinin incelendiği bir çalışmada, fluvastatin ile ülser lezyonlarının anlamlı düzeyde azaldığı tespit edilmiştir. Fluvastatinin antiülser etkisinin mekanizması, pravastatin ve atorvastatinden daha güçlü bulunan antioksidan etkisiyle açıklanmıştır. Başka bir çalışmada sıçanlarda trinitrobenzen sülfonik asit (TNBS) ile oluşturulan kolit modelinde fluvastatin ve simvastatinin etkileri incelenmiş ve simvastatinin kolit lezyonlarında belirgin azalma oluştururken fluvastatinin benzer bir etkiye yol açmadığı görülmüştür. Gastrointestinal sistemde statinlerle ilgili bu bulgulara karşın yayımlanan bir klinik raporda, 3 ay süreyle 20 mg/gün dozda atorvastatin kullanan bir erkek hastada mide ülseri olduğu belirtilmiştir. Hastada önceden gelişmiş bir ülserin olmaması, atorvastatinle eş zamanlı olarak başka bir ilaçın kullanılmaması ve Helicobacter pylori infeksiyonunun bulunmaması nedeniyle belirtilen sürede ve dozda atorvastatin kullanılmasının mide ülseri gelişimine neden olabileceği öne sürülmüştür.

Statinlerin klinik kullanımları sırasında kabızlık veya diyare gelişimi gibi yan etkilerinin dışında gastrointestinal sistem üzerinde iritan bir etkinin oluşumu daha önce

bildirmemiştir. Yukarıda belirtilen tek bir vaka bulgusu dışında statinlerin gastrik ülserasyona neden olduğunu bildiren kapsamlı bir klinik araştırma sonucu rapor edilmemiştir. Ayrıca, gastrik ülserin gelişimi ya da engellenmesi üzerinde statinlerin etkisinin incelendiği deneysel bir çalışma da bulunmamaktadır. Bu nedenle bu çalışmada, etkin bir statin türevi olan atorvastatinin sıçanlarda indometazin ile oluşturulacak deneysel gastrik ülser modeli üzerindeki etkisinin ve olası etki mekanizmalarının araştırılması hedeflenmiştir.

Bu amaçla atorvastatin 0,5-5 ve 50 mg/kg dozlarında sıçanlara tek doz ya da subkronik 5 gün olarak uygulanmıştır. Atorvastatin sıçanlara oral olarak ve indometazin uygulamasından bir saat önce verilmiştir. Atorvastatinin etkisinde mevalonat yolağı inhibisyonu ve iNOS'un rolü araştırılmış ve ayrıca sistolik kan basıncı değerleri, kan kolesterol düzeyleri ve mukozal nötrofil lökosit sayıları ölçülerek etki mekanizması aydınlatılmaya çalışılmıştır. Çalışmada ayrıca atorvastatinin gastrik mukoza üzerinde direkt bir ülserojenik etkisinin olup olmadığı da incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MİDE

2.1.1. Midenin Yapısı ve İşlevleri

Mide, diyafragmanın altında karın boşluğunun en üst bölümünde bulunan sindirim kanalının en geniş organıdır. Kabaca “J” harfi şeklinde olup iki eğriliği, iki duvarı, iki deliği ve dört bölümü vardır. Midenin ön duvarı “paries anterior”, arka duvarı “paries posterior” olarak adlandırılır. Bu iki duvar uzun eksen boyunca sağda konkav şekildeki küçük eğrilikte ve solda konveks şekildeki büyük eğrilikte birleşmişlerdir. Midenin yukarıda yemek borusu ile birleşen deliğine “ostium cardiale”, oniki parmak barsağına açılan alt deliğine de “ostium pyloricum” denir. Her iki delik etrafında içerik akışını kontrol eden sfinkterler vardır (127).

Mide beş bölüme ayrılarak incelenir; (127).

- Kardia bölümü (pars cardialis)
- Fundus bölümü (fundus gastricus)
- Mide cismi (corpus gastricus)
- Pilörik bölüm (pars pylorica)
- Pilör (pylorus)

Mide duvarı dört tabakadan oluşmaktadır (43, 127).

a) Mukoza tabakası: Mide mukozasında iki önemli tip tübüler bez bulunur. Bunlar oksintik (gastrik, asit oluşturan) ve pilörük bezlerdir. Oksintik bezler HCl, pepsinojen, B₁₂ vitaminin emilimi için önemli olan intrinsik faktör ve mukus salgırlarlar. Pilörük bezler ise esas olarak mide mukozasını koruyan mukusun yanısıra bir miktar pepsinojen ile gastrin hormonu salgırlarlar.

Mide bezlerinde bu maddelerin salgılandığı 4 tip hücre vardır;

- Temel hücreler: Pepsinojen salgırlarlar.
- Pariyetal hücreler: HCl ve intrinsik faktör salgırlarlar.
- Boyun hücreleri: Mukus salgırlarlar.
- Endokrin hücreler: Serotonin, enteroglukagon ve histamin salgırlarlar.

b) Submukoza tabakası: Kan damarları, sinir ağı, lenf damarları, lenfoid doku elemanları ve gevşek bağ dokusu içerir.

c) Musküler tabaka: Üç katmanlı kalın bir tabakadır. En içteki kas lifleri oblik, ortadakiler sirküler ve en dıştakiler longitudinal seyirlidir.

d) Seröz tabaka: En dıştaki tabaka olup midenin ön ve arka duvarını örten peritonun viseral yaprağından oluşmuştur.

Gastrointestinal kanal, tamamen organ duvarında yer alan iki pleksustan oluşmuş “enterik sinir sistemi” adı verilen bir sinir sistemine sahiptir. Bu pleksuslardan biri, kas tabakaları arasında yer alan myenterik veya Auerbach pleksusu denilen dış pleksus, diğeri ise; mukozada yer alan, submukozal ya da Meissner pleksusu denilen iç pleksustur.

Myenterik pleksus gastrointestinal hareketleri kontrol ederken submukozal pleksus gastrointestinal sekresyon ve lokal kan akımını kontrol etmektedir (43).

Midenin üç motor fonksiyonu vardır: (43).

- 1) Besinlerin duodenumda işlenecek duruma gelene kadar depo edilmesi
- 2) Besinlerin kimus adı verilen yarı-sıvı hale gelene kadar gastrik sekresyonlarla karıştırılması
- 3) İnce barsakta sindirim ve absorpsiyon için yeterli süreyi sağlamak amacıyla besinlerin yavaş bir şekilde mideden ince barsağa boşaltılması

2.1.2. Gastroprotektif Faktörler

Mide mukozasının anatomik organizasyonuna bakıldığında mukozal defansı sağlayan farklı yapıların dizildiği görülür. Mukozal bariyerin ilk bölümü lümene serbestlenen bikarbonat (HCO_3^-), mukus, immunoglobulinler, diğer antibakteriyel maddeler ve yüzey aktif fosfolipidlerden oluşur. İkinci tabaka ise asitle yaralanmalara karşı dayanıklı ve pasif difüzyona karşı önemli bir bariyer olan, kendini hızlı yenileyebilen ve bu yüzden bütünlüğünün bozulması oldukça güç olan epitel tabakasıdır. Mukozal defansın üçüncü birimi ise mukoza ve submukoza tabakasında bulunan duysal afferent nöronlardan gelen uyarılarla değişebilen mukozal mikrosirkülasyondur. Asit veya toksinlerin mukozaya geri difüzyonu, sinirsel uyarılara bağlı olarak mukozal kan akımını artırır. Bu durum hasarın sınırlandırılması, yaralanmalar var ise iyileşmenin hızlanması açısından önemlidir. Defansın dördüncü birimi ise mukozaya giren yabancı maddeleri tanıyarak inflamatuvar yanıt oluşumuna aracılık eden, makrofajlar ve mast hücrelerinden oluşan mukozal immün sistemdir (113).

2.1.2.1. Mukus Tabakası:

Gastrointestinal sistemin iç yüzeyi midede bulunan korozif ortama karşı koruyucu olan viskoelastik mukoz jel tabakası ile örtülmüştür. Mukoz bariyerin viskoelastik özelliği bu bariyeri oluşturan mukoprotein ve mukopolisakkarit karışımı , yüksek molekül ağırlıklı musinler ile sağlanmaktadır (26). Mide salgıları ve eksojen yollarla alınan çeşitli maddeler (Ör: Alkol, non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar) mide mukozasında hasar oluşturur. Ancak mukoza kendisini çok hızlı tamir edebildiği için, bu hasar mukozanın en üst yüzeyinde görülen hafif aşınmalar şeklinde ortaya çıkar ve mide dokusuna zarar verecek maddelerin daha derin tabakalara geçişi mukus tabakası sayesinde engellenir (113).

Araştırmalarda mukusun iki farklı fiziksel formu gözlenmiştir. Bunlar, lümene daha yakın olan ve dışarıdan bir kuvvetle emildiğinde uzaklaştırılabilen çözünebilir mukus tabakası ve hemen bunun altında yer alan, kalıcı özellikteki sabit mukus tabakasıdır. Sabit mukus tabakası antrum, korpus ve kolonda bulunur ve oldukça dayanıklıdır. Ancak, primer olarak emilimin gerçekleştiği duodenum, jejunum ve ileumda oldukça incedir, hatta yer yer hiç bulunmaz. In vivo şartlarda sabit mukus tabakası midede stabil ve koruyucu bir bariyer oluştururken, yüzeysel çözünebilir mukus tabakası, sindirim işlemi sırasında midedeki aşındırıcı etkilerle büyük oranda zarar görüp uzaklaştırılabilir. Bu yüzeysel aşınma mukozanın hızlı metabolik faaliyetleri sayesinde kısa zamanda onarılır (2).

Mukus tabakasının etki ve koruyuculuk derecesini belirleyen iki faktör vardır. Bunlar, mukus tabakasının permeabilitesini ve stabilitesini belirleyen jelin yapısı ve jel tabakasının kalınlığıdır. Mukus jel tabakası hipertonic tuza (Ör: 2 M NaCl), geniş pH aralığındaki maddelere (pH=1-8) ve safra asidlerine dayanıklıdır. Ancak mukus jelinin yapısı kendisini oluşturan musinlerin multimerik yapısını bozan tiyol ajanlarıyla indirgenmesi ya da proteolizi sonucunda bozular. Jel yapısını oluşturan musinlerin merkezinde protein çekirdekleri vardır. Bu çekirdekler glikan zincirlerinden oluşan kılıfla örtülüdür ve bu kılıf glikoz içermeyen ve sisteince zengin protein bölgeleri ile çevrilidir. Sisteince zengin bölgeler, musinler arasında disülfid bağlarının kurulmasını sağlar ve böylece arka arkaya birleşen musinler musin polimerlerini ve mukus jelini oluştururlar. Mukus jelinin kuvveti ve stabilitesi jel içindeki multimerik (polimerik) musinlerle

monomerik musinler arasındaki orana bağlıdır. Multimerik musinlerin oranı ne kadar fazla ise mukus jeli de o kadar güçlü ve stabildir (2).

Gastrointestinal mukus jel tabakasının ortalama kalınlığı korpusta 189 μm , antrumda 274 μm ve duodenumda 170 μm 'dir. Mukus jelinin kalınlığı sekresyon ve erozyon arasındaki dinamik dengeye bağlı olarak değişebilir. Sıçan midesinde yapılan çalışmalarda mukus jelinin kalınlığının, haraplanmış bölgelerde prostaglandin E_2 (PGE_2) uygulaması ile artmıştır. Sıçan gastrik mukus tabakasının kalınlığında in vivo ortamda 3 saatten fazla bir süre pH 1-2'ye maruziyet sonrasında ise değişiklik olmadığı görülmüştür (2).

Mukus tabakası epitel hücrelerden serbestlenen bikarbonatı içinde hapsedmektedir. Bu nedenle mukus tabakası luminal asidin epitelyuma geçişi sırasında bu asidi nötralize etmektedir. Bu durum luminal pH ve yüzey epitel hücrelerindeki pH'nın ölçülmesi ile ortaya konmuştur. Yüzey epitel hücrelerinin pH'sı nötral iken, lümen pH'sının 2'ye kadar düştüğü görülmüştür (113). Gastroduodenal mukus-bikarbonat sekresyonunun mediyatörleri olan siklooksijenaz-prostaglandin (COX-PG) sistemi, nitrik oksid sentaz (NOS) sistemi ve duysal afferent sinirlerden serbestlenen kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP) H^+ -pepsin serbestlenmesinin ve yıkıcı mekanizmaların artışı ile paralel olarak aktivite artışı gösterirler (57).

2.1.2.2. Bikarbonat (HCO_3^-) İyonları:

Yüzey epitelinden salgılanan HCO_3^- özellikle mide ve duodenumun aside bağlı hasardan korunmasında kilit faktördür. HCO_3^- , mukoza tabakasının lümene bakan kısmında düşük pH'nın arttırılmasını sağlayarak koruyucu etki gösterir (2, 38).

Midede $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ transportu HCO_3^- in serbestlenmesindeki en önemli mekanizmalardandır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ kotransporterleri (NBC) olan NBC1 ve NBC2 'nin tavşan midesinde yüzey epitel hücrelerinde bulunduğu

saptanmıştır. HCO_3^- oluşumunun hücre içerisinde CO_2 ve H_2O 'dan karbonik anhidraz enziminin etkisiyle gerçekleştiği hem *in vivo* hem de *in vitro* çalışmalarda ortaya konmuştur. Sıçan ve tavşan gastrik mukozalarında yapılan çalışmalar, gastrik yüzey epitel hücrelerinin membranında $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ değişimini sağlayan yapıların olduğunu göstermiştir. Bu durum $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ değişiminin de gastrik alkali salgısı için önemli bir faktör olabileceğini göstermektedir (2).

Asit sekresyonunun stimülasyonu, gastrik mukozanın hasara karşı korunma mekanizmalarını indükler. Luminal pH'nın düşmesi sonucu gastrik epitel hücrelerle H^+ temasının artışı hücre içi pH'yı da düşürür. Böyle bir durumda H^+ nın hücre içi nötralizasyonu bazolateral NaHCO_3 kotransporterleri aracılığı ile hücre içine HCO_3^- girişi ve Na^+/H^+ değişimi ile H^+ nın hücre dışına çıkması sonucunda sağlanır (2, 38). Bikarbonatın epitel hücrelere ve mukozaya geçişi hızlanır ve bu durum mukozal korunmada artışa neden olur (113).

Asit salgısının uyarılmasıyla beraber artan mide asidindeki H^+ , epitel hücrelerinden lümeneye salgılanan HCO_3^- ile birleşerek mide lümeninde CO_2 oluşumunu, dolayısıyla da CO_2 basıncını artırır. CO_2 basıncına duyarlı filamentler ile nöral reseptörler uyarılarak HCO_3^- salgısı arttırılır (2). Artan asit salgısına karşı mide korunmasında etkili bir diğer faktör ise asit serbestleyen paryetal hücrelere alkali akınıdır (Alkaline Tide). Bu olay H^+ salgılanması ile eş zamanlı olarak $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ değişimi sayesinde H^+ nın her molüne karşılık 1 mol HCO_3^- nin mukozaya geçişi ile sağlanır (2).

Gastrik HCO_3^- sekresyonu PGE_2 'nin EP-1 reseptörlerine etkisi ile de stimule olur. EP1 reseptörlerinin aktivasyonu Ca^{++} kanalları yoluyla hücrelerarası Ca^{++} miktarlarında artışa neden olur ve HCO_3^- salgılanması meydana gelir. Fareler ve sıçanlar üzerinde yürütülen bir çalışmada asit artışına bağlı artan HCO_3^- salgısının selektif siklooksijenaz-1 (COX-1) inhibitörleri ile engellendiği ancak selektif siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri ile engellenmediği görülmüştür. Bu durum asit salgısına karşı HCO_3^- salgısındaki artışın COX-1 kaynaklı prostaglandinler (özellikle PGE_2) aracılığıyla sağlandığını göstermektedir (95).

2.1.2.3. Mukozal Kan Akışı:

Mide yüzey epitelinin hemen alt kısmında yoğun kapiler ağ bulunmaktadır. Bu kapiler ağ tabakası midede düzenli mikrosirkülasyonu sağlar. Mikrosirkülasyon ise epitel hücrelere gerekli olan besinleri ve oksijeni sağlamanın yanısıra lümeninden mukozaya geçen toksik maddelerin uzaklaştırılmasında, seyreltilmesinde ve nötralize edilmesinde görev alır. Ayrıca herhangi bir nedenle oluşan epitel zedelenmesinde, yaralı bölgede yenilenme için gerekli olan uygun mikroçevreyi sağlar. In vivo şartlarda yaralı bölgelerin iyileşmesi için düzenli kan akımının olması gerekmektedir. Bu sayede mukozal tabakaya düzenli olarak besin ve oksijen geçişi sağlanmış olur ve mukozada metabolik faaliyetlerin devamı aksamadan sağlanır (113).

Mukozal kan akımı CGRP, nitrik oksit (NO) ve prostaglandinler aracılığıyla regüle edilir. Mukozada asidin geri difüzyonu ya da herhangi bir iritan kaynaklı hasar oluşması, mukozal kan akımının artışına neden olur. Mukozal kan akışının damara uygulanan herhangi bir mekanik kuvvetle azalması ise damarın periferinde nekrozlara neden olur (113).

Epitel hücrelerin hemen altında yer alan duysal afferent nöronlar mukozaya asid ya da toksik etkili başka iritan maddelerin (nörotoksinler, kapsaisin) geçişi ile uyarılırlar. Bu uyarı sonrasında santral sinir sistemine impulslar gönderirler. Duysal afferent sinirlerden CGRP serbestlenir. CGRP submukozal arteriollerin endotel hücrelerinden endotelyal nitrik oksid sentaz (eNOS) kaynaklı NO serbestlenmesini sağlar. NO, komşu damarlardaki düz kas hücrelerine difüze olarak çözünebilir guanilat siklazı stimüle ederek intraselüler siklik guanozin monofosfat (sGMP) düzeylerinde artışa neden olur ve böylece damar düz kaslarında gevşemeye neden olur. Bu vazodilatasyon mukozal kan akımını önemli ölçüde artırır (113).

Endojen gastrinin analogu olan pentagastrin ile yapılan bir çalışmada pentagastrin ile stimüle olan gastrik asit salgısına yanıt olarak mide kan akışında artış olduğu gözlenmiştir. Bu artışta endotelyal hücrelerden lokal olarak serbestlenen NO'nun yanısıra

prostasiklinin de etkili olduğu görülmüştür (109). Diğer bir çalışmada hem COX-1 hem de COX-2 tarafından serbestlenen PGE₂'nin eNOS aracılıklı NO düzeylerinde artışa neden olarak gastrik arteriollerde vazodilatasyon oluşturduğu ve buna paralel olarak da mukozal kan akımını arttırdığı belirlenmiştir (16).

2.1.2.4. Prostaglandinler

Prostaglandinler membran fosfolipidlerinden fosfolipaz enzimlerinin (özellikle fosfolipaz A₂) etkisiyle oluşan araşidonik asidin siklooksijenaz yolağı ürünleridir. Siklooksijenaz enzimi araşidonik asitten önce siklik endoperoksitler olarak tanımlanan prostaglandin G₂ (PGG₂) ve prostaglandin H₂ (PGH₂)'nin sonra da farklı enzimatik yollarla çeşitli prostaglandinlerin ve tromboksan A₂'nin oluşumuna neden olur (102).

Prostaglandinler, mukozal defansın her noktasında önemli etkiler gösterirler. Asit sekresyonunun inhibisyonu, mukozal kan akışında artış, gastrik motilitenin inhibisyonu, mukozada musinleri birbirine bağlayan sülfhidril yapılarında artış ve inflamatuvar hücrelerin damar endoteline adhezyonunun inhibisyonu bu önemli etkiler arasındadır. (16, 105,113).

Sıçan midesinde in vitro koşullarda yürütölen çalışmalarda, vagus sinirinin mideyi uyaran kolunun elektriksel stimulasyonu sonucu özellikle PGE₂ ve PGF₂α serbestlenmesinin arttığı ve bu artışın vagal stimulasyon ile doğru orantılı olduğu gözlenmiştir (72). Sıçanlarda yürütölen bir başka çalışmada ise etanol uygulanması sonunda gastrik mukozada prostaglandinlerin mukoza yüzey epitelindeki morfolojik bozulmayı ve hücre dökölmesini engellemede çok önemli bir koruyucu etki göstermedikleri, ancak daha derin tabakalarda koruyucu etkilerinin olduğu ortaya konmuştur. Buna göre prostaglandinlerin etanolden kaynaklanan mukozal hasarın geri döndürölmesinde, mukozal hücrelerin göçünde ve mukozanın yeniden yapılandırılmasında önemli ve olumlu etkiler gösterdikleri bildirilmektedir (16).

2.1.2.5. Diğer Faktörler:

i. Nitrik Oksit (NO):

NO, yarı esansiyel bir amino asit olan L-arjinin'den NOS enzimi aracılığı ile sentezlenir. NOS'un iki alt tipi vardır. Bunlardan birisi vücutta sabit düzeyde bulunan ve fizyolojik koşullarda aktivite gösteren yapısal NOS (cNOS) diğeri ise; vücutta fizyolojik koşullarda bulunmayan ancak belli sitokinler, yabancı mikroorganizmalara ait lipopolisakkaritler (LPS), TNF- α gibi ajanlarla aktive olup NO oluşumuna neden olan indüklenbilir NOS (iNOS) tür. cNOS midede, damar endotelinde endotelial NOS (eNOS) ve enterik nöronlarda nöronal NOS (nNOS) olarak bulunmaktadır (68, 105). Midede endotelial ve nöronal hücrelerden sırasıyla eNOS ve nNOS tarafından serbestlenen NO'nun kan akımı, motilite ve sekresyonda regülatör rol oynadığı ve bu sayede mideyi zararlı maddelere karşı koruduğu düşünülmektedir. İnflamatuvar hücrelerden iNOS aracılığı ile üretilen NO'nun ise; peroksinitrit ve hidroksil radikalleri oluşturarak, dokulara zarar verdiği öne sürülmektedir (10, 23,68)

NO'in mukozal kan akımını arttırdığı ve endoteliumda nötrofil adhezyonunu azalttığı gözlenmiştir (59). Sıçanlarda yürütülen bir çalışmada, organik bir NO donörü olan gliseril trinitratın (GTN) düşük dozlarının uygulanmasının gastrik mukozal permeabilityi düzenlediği, gastrik mukozaya polimorfonükleer lökosit (PMN) göçünü azalttığı, dolayısıyla PMN aktivitesi ile oluşan ve mukozal dokuya zarar veren serbest radikalleri azalttığı ve gastrik mukozal kan akımını arttırdığı ortaya konmuştur (44).

ii. Büyüme Faktörleri:

Büyüme faktörleri gastroprotektif etkilerinden çok, oluşan ülserin iyileşmesinde katkı sağlarlar. Gastrik epitelyum, gün içinde ağızdan alınan maddelerin ve gastrik fonksiyonların etkisiyle mekanik ve kimyasal hasara uğrar. Her ne kadar mukus tabakası bu tip hasarlara karşı koruyucu görev yapıyor olsa da yer yer oluşan yaralanmaların epitelyuma

zarar verdiği bilinmektedir. Midenin böyle bir hasar görmesi sonucunda sağlıklı hücrelerin hızla yaralı bölgeye göçü ile iyileşme süreci başlar (18, 113). In vivo şartlarda sıçanlarda epitelyuma zarar veren bir yaranın iyileşmesinin 15-60 dakikalık bir sürede gerçekleştiği gözlenmiştir (115).

Zarar görmüş bölgelerin onarılmasında büyüme faktörlerinin önemli rolleri vardır. Epidermal büyüme faktörü (EGF) temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) transforme edici büyüme faktörü (TGF) trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PGF) ve diğer sitokinler lokal olarak rejenerasyonu sağlayan hücreler tarafından üretilir ve re-epitelizasyon ile yeniden yapılanmayı sağlarlar (100).Büyüme faktörleri ülser iyileşmesi boyunca yaralı bölgede eksprese olurlar ve iyileşme prosesine katkı sağlarlar (41). Büyüme faktörlerine karşı geliştirilen antikorların uygulanması durumunda ülserin iyileşme sürecinin gerilediği gözlenmiştir (18).

Epitelyal hücrelerin yaralı bölgeye göçünün koordinasyonunun nasıl sağlandığı tam olarak aydınlatılamamış olmakla beraber; belli büyüme faktörlerinin bu prosese katkısı olduğu düşünölmektedir. Bir çalışmada; endojen bFGF aktivitesini engelleyen protamin ya da suraminin lüminal uygulamasının ardından, fonksiyonel epitel hücrelerin iyileşmesinin inhibe edildiği görölmüştür (70).

Vasköler endotelyal büyüme faktörleri (VEGF) ve bFGF gibi mikrovasköler yapılanmayı oluşturan büyüme faktörlerinin anjiyogenezi sağlayarak oksijen ve besinlerin iyileşme bölgesine ve mukozal yaraya geçişinde rol oynadıkları bildirilmektedir (100). bFGF'nin mikrovasköler oluşumun yanı sıra mukozal yarada mukoza tabakasının bağ dokusu olan lamina propria tabakasını restore edebilmek için bağ doku hücrelerinin bu bölgeye geçişini sağlayarak bağ dokuda büyümeyi gerçekleştirdiği öne sürölmektedir. Sonuç olarak; ülser bölgesinde yenilenen epitelyal yapı ile yeni oluşan bağ dokunun birleşmesi sonucu iyileşme gerçekleştirmektedir (101).

Büyüme faktörlerinin iyileşme sırasında oluşturdukları etkiler sağlam hücreleri de koruyucu özelliğindedir. Bu gastroprotektif etki mukozal prostaglandinlerin ve NO'in, kan akımının ve sülfhidrillerin arttırılması ile sağlanmaktadır (16).

iii. Hormonlar

Çeşitli gastrointestinal sistem hormonları mide korunmasında ve ülser iyileşmesinde değişik mekanizmalar aracılığı ile etki gösterirler. Kolesistokinin, gastrin, ghrelin, leptin, somatostatin ve insulin gibi çeşitli gastrointestinal sistem hormonlarının ülser iyileştirici aktivitelerinin; büyüme faktörlerinin stimülasyonu (somatostatin hariç) ya da COX-2 ekspresyonundaki artışa bağlı prostaglandin düzeylerindeki yükselme ile sağlanmaktadır (58).

İştahı düzenleyen kolesistokinin, leptin, ghrelin gibi hormonların iyileştirici etkilerinin gastrik asit salgısı üzerinden değil, beyin-barsak ekseninin (gastrointestinal sistem-sinir eksenini) periferik ve afferent sinirleri stimülasyonu aracılığıyla olduğu düşünülmektedir. Duysal sinirlerin kapsaisinin toksik dozları ile inaktivasyonu sonucunda iştah regülatörü hormonların gastrik ülseri iyileştirme etkilerinin zayıfladığına dair bulgular da bu düşünceyi desteklemektedir (58).

Gastrin, asit sekresyonunu stimüle eden bir hormon olmasına karşın güçlü tropik etkisi ile ülser iyileşmesine katkı sağladığı da düşünülmektedir. Ülserli dokularda iyileşme sürecinde olan yara bölgesinde yapılan incelemelerde gastrin reseptörlerinin ekspresyonu olması ülser bölgesinde mukozal hücre çoğalmasında bu hormonunun da katkısı olabileceğini düşündürmektedir (58).

Gastrointestinal sistemde özellikle gastrik mukozada sentezlenen, yemek yeme ile iştahın düzenlenmesinde rol oynayan, intestinal motiliteyi ve büyüme faktörlerinin serbestlenmesini stimüle eden önemli bir peptid de ghrelindir (56). Ekzojen ghrelin uygulamasının etanol ile oluşturulan gastrik lezyonları hafiflettiği görülmüştür. Ghrelinin

iyileştirici etkisinin NOS inhibitörü L-NAME ile blokajı ve duysal afferent sinirlerin kapsasisin ile fonksiyonel olarak engellenmesi sonucunda zayıfladığı görülmüştür. Bu yüzden ghrelinin iyileştirici etkisinde NO'nin de önemli rolü olabileceği düşünülmektedir (85).

Ghrelinin koruyucu ve hiperemik etkilerinin vagotomi ile ortadan tamamen kaldırılması ve de siklooksijenaz inhibitörleri ve rofekoksib varlığında baskılanması vagus sinirlerinin ve COX-prostaglandin sisteminin de ghrelinin mide koruyucu ve hiperemik etkilerine aracılık ettiğini düşündürmektedir (17). Ghrelinin hiperemik etkisinin direkt vazodilatör etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Kan damarlarında spesifik ghrelin reseptörlerinin varlığının tespit edilmesi ve bu reseptörlerin uyarılması sonunda vazodilatör bir etkinin oluştuğunun gözlenmesi bu görüşü desteklemiştir (124).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, sirkadiyen ritm, kardiyovasküler fonksiyonlar ve immün sistem üzerinde etkileri olan ve özellikle epifiz bezinden salgılandığı düşünülen melatoninin mide, barsak ve pankreas gibi sindirim organlarında yüksek düzeylerde bulunduğu tespit edilmiştir (51). Melatoninin ülser iyileştirici etkisinin reaktif oksijen ürünlerini inaktive etmesi, antioksidatif enzimleri arttırması (9) ve COX-prostaglandin sistemini aktive etmesi ile ortaya çıktığı düşünülmektedir (58). Eksojen melatonin uygulamasının yapıldığı bir çalışmada ise gastrik mukozada güçlü tropik etkiye sahip olan gastrinin ve duysal nöronlardan serbestlenen CGRP'nin melatoninin ülser iyileştirici etkisine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (15).

2.1.3. Gastrik Mukozal Hasar Oluşumunda Rol Oyanayan Faktörler

2.1.3.1. İnflamatuvar Mediyatörler

Midede ülser oluşumuyla beraber mide mukozasının lamina propria tabakasında yoğun olarak bulunan makrofajlar ve mast hücreleri çeşitli sitokinleri ve inflamatuvar mediyatörleri serbestleyerek akut inflamatuvar yanıtın başlamasını sağlarlar.

Mast hücrelerinden ve diğer immün hücrelerden serbestlenen mediyatörler, lökosit infiltrasyonunun aktivasyonuna ve reaktif oksijen metabolitleri ile proteazların serbestlenmesine neden olarak doku yaralanmasını indüklerler (113). Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), İnterlökin 1-beta (IL-1 β) ve interlökin-1 (IL-1) gibi inflamatuvar yanıtta önemli rolleri olan proinflamatuvar sitokinlerin endotelyumda intraselüler adhezyon molekülü-1'in (ICAM-1) ekspresyonuna neden oldukları ve nötrofil adhezyonunu arttırarak mukozal hasarı indükledikleri gösterilmiştir (35). Lökosit adhezyonunda etkili olan yapılar CD11 ve CD18 olarak tanımlanan adhezyon molekülleridir. Endotelyumdaki ICAM-1'in ve lökositlerdeki CD11/CD18'in blokajının lökosit adhezyonunu ve agregasyonunu engellediği gösterilmiştir (110, 119).

Nötrofil kaynaklı inflamatuvar yanıtın erken safhasında doku ve organ hasarı üzerinde lokal TNF- α düzeylerinin önemli olduğu bildirilmektedir. TNF- α 'nın yaralı mukozada inflamatuvar cevabı nötrofil aktivasyonunu arttırmak suretiyle indüklediği gözlenmiştir (122). Başka bir çalışmada, yaralı mukozada ve ülserli bölgelerde TNF- α 'nın ICAM-1 ekspresyonunu indükleyerek nötrofil adhezyonuna katkı sağladığı tespit edilmiştir (81).

Gastrik ülser oluşumunda etkili olan bir diğer sitokin de IL-1'dir. IL-1 ve alt tipleri (IL-1 β ve IL-1 α) makrofaj/monositler tarafından üretilmektedir (32). IL-1 nötrofil kemoatraktant-1 (CINC-1)'in üretimini stimüle ederek indirekt yolla yaralı mukozada nötrofil infiltrasyonunu arttırmaktadır (121). CD11 ile CD18'e karşı spesifik antikorların verilmesi durumunda, yaralı dokulara nötrofil adhezyonunun ve IL-1 β 'nın ülseratif etkilerinin azaldığı gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada IL-1 β 'nin bu etkilerinin sadece eksprese olduğu yüzeysel mukozanın yaralı kısımlarında ortaya çıktığı gözlenmiştir. Ayrıca, mide asit salgısının omeprazol ile inhibisyonu sonucunda IL-1 β kaynaklı inflamatuvar cevabın inhibe olduğu ve dışarıdan 0,5 N HCl verilmesi ile bu inflamatuvar cevabın tekrar ortaya çıktığı gösterilmiştir. Bu bulgu asit sekresyonu ile IL-1 β aktivasyonu arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmüştür. Buna göre IL-1 β 'nin yaralı mukozada yüzeysel olarak

nötrofil infiltrasyonunu arttırmak suretiyle ülseratif etki gösterdiği ve asitin hasarı daha derin tabakalara ulaştırdığı öngörülmüştür (123).

Bu verilere karşın, IL-1'in ülser iyileşmesinde, bağ doku yapılanması ve anjiogenezde önemli rolü olan büyüme faktörü bFGF'nin eksprese olmasını sağlayarak ülser iyileşmesine katkıda bulunduğu da bildirilmektedir (92).

2.1.3.2. Serbest Radikaller

Süperoksit radikal anyonunu (O_2^-), nitrit (NO_2^-), hidroksil (OH^-) gibi serbest radikaller, inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu sonucunda ortaya çıkar ve hücrelerde toksik etkiler gösterirler. Bu maddeler, zararlı etkilerini hücre membranlarının lipid yapılarını peroksidasyon suretiyle bozarak gösterirler (13). Ayrıca mukoza tabakasında epitel zemindeki hücre membranlarına zarar verirler. Hücrelerin metabolik faaliyetlerini tamamen değiştirerek DNA'larında hasar oluştururlar (79). İnflamatuvar hücreler, iNOS enzimini de serbestlerler. Ülserli ve yaralı bölgede iNOS kaynaklı NO'nin, fizyolojik düzeylerinden çok daha yüksek miktarda üretildiği gösterilmiştir. Bu aşırı düzeyde üretilen NO, bulunduğu ortamda bir süperoksit radikali (O_2^-) ile karşılaşınca sitotoksik özellikte ve hücre yapılara zarar veren peroksinitrit radikali oluşumuna neden olduğu ortaya konmuştur (10).

PMN, lokal protein içeriğinin % 5'ini oluşturan ve bu hücrelerde yoğun olarak bulunan, demir içerikli bir peroksidaz olan myeloperoksidaza (MPO) sahiptirler (13). MPO, Fe^{++} içeren bir enzim olan myeloperoksidazı hücre membranlarına zarar veren hipoklorit ($HOCl$), tirozil radikalleri, nitrit (NO_2^-) radikali gibi pro-oksidan özellikte reaktif oksijen ürünlerinin üretimini katalizlemenin yanı sıra pro-inflamatuvar hücre aktivasyonunu başlatıcı etkiler gösterir (63). MPO, proinflamatuvar hücrelerin dış yüzeyindeki CD11 ve CD18 moleküllerine bağlanarak da süperoksit serbestlenmesiyle sonuçlanan hücre içi sinyal iletimini aktive etmektedir (64). Hücre aktivasyonu ya da degranülasyon sırasında MPO, hücrelerdeki fagositik vakuoller içine ya da hücre dışı boşluğa serbestlenerek aktivite gösterir. MPO düzeyleri nötrofil infiltrasyonunun bir göstergesi olarak değerlendirilir (63).

Nötrofiller bir reaktif oksijen ürünü olan süperoksit radikal anyonunu (O_2^-) üretirler. Bu radikal anyonlar hücre membranının lipid yapıları ile reaksiyona girerek lipid peroksitleri oluştururlar. Lipid peroksitler de son ürün olarak malondialdehite (MDA) dönüştürülürler. Bu sebeple MDA düzeyleri lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olarak değerlendirilir (63, 61).

Organizmada reaktif oksijen ürünlerini (ROS) stabil forma dönüştürecek en önemli antioksidan enzim ise süperoksit dismutazdır (SOD). SOD, süperoksit radikalini daha az zararlı bir form olan hidrojenperoksit (H_2O_2) dönüştürür. H_2O_2 de katalaz enzimi vasıtasıyla suya dönüştürülür (46). H_2O_2 'nin suya dönüştürülmesinde etkili olan bir diğer enzim ise glutatyon peroksidazdır (GP_x). GP_x , glutatyon (GSH) varlığında aktivite gösterir. Sistein, glisin ve glutamattan oluşan GSH büyük oranda karaciğerde sentez edilir. GSH, diyetle alınan ksenobiyotiklere ve lipid peroksidasyonuna karşı koruyucudur (61).

2.1.3.3. Diğer Faktörler

Endotelin (ET) mukozal hasar ve ülser oluşumu üzerine etkili olan önemli bir endojen peptiddir. Sisteince zengin 21 aminoasitten oluşan ET'nin ET-1, ET-2, ET-3 olmak üzere 3 aktif formu bulunmaktadır. ET'ler, ET_A ve ET_B adı verilen reseptörlere bağlanarak etkilerini gösterirler. ET_A reseptörü ET-1'e yüksek afinite gösterir ve uyarılması durumunda vazokonstriktör yanıtı neden olur. ET_B ise ET-1 ve ET-3'e eşit afinite gösterir ve uyarılması ile hem vazokonstriksiyon hem de vazodilatasyon oluşur (73). ET reseptörlerinin vasküler dokuların yanı sıra gastrik ve intestinal mukozada da bulunduğu ve gastrik mukozal hasar oluşumuna aracılık ettiği gösterilmiştir (67).

Gastrik ülserde, ET-1 düzeylerinin hem lokal hem de sistemik enfeksiyona eşlik edecek şekilde artışlar gösterdiği ve ET-1'in inflamatuvar etkilerine $TNF-\alpha$ da dahil olmak üzere proinflamatuvar sitokinlerin aracılık ettiği belirlenmiştir (125). ET-1'in vazokonstriktör etkisinden dolayı mukozal kan akımını azaltması ile mukozal hasar oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir (12, 47).

2.2. Non Steroidal Anti-İnflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)

NSAİİ artrit, osteoartrit ve benzeri romatizmal hastalıklar gibi inflamasyona bağlı ve uzun süre analjezik ilaç verilmesini gerektiren durumlarda ya da baş ağrısı, miyalji, artralji, diş ağrısı gibi genellikle lokal iltihabik reaksiyona bağlı ağrılarda kullanılan ilaçlardır (Tablo 1). Bağımlılık yapmazlar ve terapötik etkilerine karşı tolerans gelişmez. Bu grup ilaçların analjezik etkilerinin yanı sıra antipiretik etkileri de vardır. NSAİİ'in pek çoğu antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkilerin tümünü yaparlar. Bazı ilaçlarda sadece antipiretik ve analjezik etki varken antiinflamatuvar etkinlik belirgin değildir (Ör : Asetaminofen). NSAİİ'lerin pek çoğunda bulunan ortak bir özellik dokularda araşidonik asitten prostaglandinlerin ve diğer bazı eikozonoidlerin oluşmasını katalize eden siklooksijenaz enzimlerini inhibe etmeleridir (52, 71). Vücutta pek çok hücrede siklooksijenaz enziminin iki izoformuna rastlanır. Vücutta sentezlenen prostaglandinlerin göstereceği etkiler, COX enziminin hangi izoformu aracılığı ile sentezlendiklerine göre değişir. Vücutta normal zamanda sentezlenen ve mide korunmasında rol alan prostaglandinler siklooksijenaz-1 (COX-1 = constitutive = sabit COX) enzimi tarafından sentezlenirken, inflamasyonda miktarı artan ve eklem yerlerinde kronik ağrıyla karakterize osteoartrit ve romatoid artrit gibi hastalıklara neden olan proinflamatuvar etkili prostaglandinler ise siklooksijenaz-2 (COX-2 = indüklenebilir COX) enzimi tarafından sentezlenir. Trombositlerde, damar endotelinde, mide mukozasında, böbrekte, pankreas Langerhans adacıklarında, seminal vezikülde ve beyinde yapısal olarak bulunan COX-1'in aksine COX-2 sitokinler ve büyüme faktörleri tarafından indüklenir (19). NSAİİ ilaçların bir kısmı COX enziminin her iki izoformunu da inhibe ederken (nonselektif) bir kısmı COX-2 izoformuna daha selektif (seçici), bir kısmı ise sadece COX-2'ye spesifik (özgül) olarak etki göstermektedir (52, 71) (Tablo 1).

Tablo 1. NSAİİ'ın kimyasal yapılarına uygun olarak sınıflandırılması.

I								II
SALİSİLATLAR	PARA-AMİNOFENOL TÜREVLERİ	PİRAZOLON TÜREVLERİ	PROFENLER (FENİLPROPİONİK ASİD TÜREVLERİ	FENİLAETİK ASİD TÜREVLERİ	İNDOLASETİK ASİD TÜREVLERİ	FENAMİK ASİD TÜREVLERİ	OKSİKAMLAR ve DİĞER İLAÇLAR	COX-2 İNİHİTÖRLERİ
Aspirin	Asetaminofen (Parasetamol)	Aminopirin	İbuprofen	Diklofenak Sodyum	İndometasin	Mefenamik Asid	Piroksikam	A). Cox-2'ye Selektif İnhibitörler
Sodyum Salisilat		Propifenazon Metamizol Sodyum (Dipiron)	Naproksen Fenbufen	Nabumeton Fenklofenak	Asetmetasin Tolmetin	Flufenamik Asid Etofenamat	Tenoksikam Prokuazon	Meloksikam Nimesulid
		Fenilbutazon Oksifenbutazon	Tiaprofenik asid Ketoprofen		Ketorolak Trometamol Sulindak		Azapropazon Metotrimoprazin	B).Cox-2'ye Spesifik İnhibitörler
			Fenoprofen Kalsiyum Flurbiprofen İndoprofen Zomepirak					Selokoksib Rofekoksib

I: Nonselektif COX inhibitörleri

II: COX-2 inhibitörleri

2.2.1. NSAİİ'lerin Temel Etkileri

2.2.1.1. Analjezik Etkileri

İnflamatuvar reaksiyona bağı gelişen ağrı, iki ayrı tip ağrı mediyatörünün duysal sinirleri sinerjistik etkiyle stimule etmesi sonucu oluşur. Bu mediyatörlerin bir kısmı sinir uçlarını doğrudan doğruya stimule ederler. Histamin, serotonin, bradikinin, P maddesi gibi maddeler bu özelliكتedir ve aljezik mediyatörler adını alırlar. Diğer tip ağrı mediyatörleri ise tek başlarına ağrı oluşturmazlar fakat duysal sinir uçlarının aljezik etkenlere karşı duyarlılığını arttırlar ve onların ağrı yapıcı etkilerini güçlendirirler. Prostaglandin ve prostaglandinler (özellikle PGE₂) bu özelliكتedir ve hiperaljezik mediyatörler olarak tanımlanırlar. Ağrı yapıcı kimyasal ve mekanik etkenlerin periferde prostaglandin sentezini arttırdığı ve periferik aferent sinir uçlarının ağrı uyarılarına karşı duyarlılığını arttırdıkları bilinmektedir. Prostaglandinlerin duysal sinir uçlarında adenilat siklazı aktive ederek siklik adenosin mono fosfat (sAMP) düzeyini yükselttikleri ve sinir ucuna Ca²⁺ girişini arttırdıkları saptanmış ve hiperaljezik etkinin hücrese düzeyde bu temele dayandığı ileri sürülmüştür. NSAİİ'ler COX-1 ve COX-2 enzimlerini inhibe ederek özellikle inflamasyonlu bölgede artmış prostaglandin sentezini engellerler ve bu yolla hiperaljezik etkileri engelleyici dolayısıyla analjezik etki gösterirler (52).

2.2.1.2. Antipiretik Etkileri

Vücut sıcaklığının düzenlenmesi hipotalamusta bulunan termoregülatör merkez tarafından sağlanır. Endojen pirojenler termoregülatör merkezin vücut sıcaklığını dengeleme özelliğini tamamen bozmazlar, ancak bu bölgenin termostatını yüksek değere ayarlarlar. Bunu sığa duyarlı nöronların deşarjını deprese, soğuga duyarlılarını ise aktive etmek suretiyle sağlarlar. Prostaglandinler, ateş reaksiyonuna katılan hipotalamik otonomik merkezleri ve vazopresin serbestleyen nöronları etkileyerek ateşin yükselmesine aracılık ederler. NSAİİ antipiretik etkilerini ise aracı prostaglandin sentezini inhibe etmek ve termoreseptörlerin duyarlılığını regüle etmek suretiyle etki gösterirler (52).

2.2.1.3. Antiinflamatuvar Etkileri

İmmünolojik reaksiyonlar, 20 karbonlu esansiyel bir yağ asidi olan araşidonik asitten prostaglandinlerin prostasiklinin ve Tromboksan A_2 'nin sentezini arttırmaları. Araşidonik asitten sentezlenen bu maddelerin ve tromboksan A_2 'nin stabil metabolitlerinin akut ve kronik iltihap dokusunda ve romatoid artritli hastalarda sinovyal sıvıda varlığı gösterilmiştir (113). NSAİİ, antiinflamatuvar etkilerini öncelikle inflamasyonda artan prostaglandin sentezini inhibe etmek suretiyle gösterirler. Bunun dışında NSAİİ, inflamasyonda rol oynayan ve inflamatuvar hücreleri iltihaplı bölgeye çeken sitokinlerin inhibisyonu, inflamatuvar hücreler olan polimorf nüveli lökositlerin aktivasyonunun baskılanması, aktif oksijen radikallerinin inhibisyonu gibi olaylarda da rol alırlar (52).

2.2.2. NSAİİ'lerin Yan Etkileri

NSAİİ'nin en önemli yan etkileri gastrointestinal sistemle ilgili yan etkileridir. Gastrointestinal sistemde mukus tabakasının zarar görmesi, aşınma, ülserasyonlar, kanama ve delinmeye varan komplikasyonlar ortaya çıkarırlar. Bu yan etkiler daha çok gastrointestinal sistemin üst kısımlarında görülmektedir (62). Yapılan araştırmalarda, NSAİİ'yi kronik kullanan hastalarda bu ilaçların gastrointestinal sistem yan etkilerine karşı bir tolerans gelişmediği ortaya konmuştur. Bu nedenle NSAİİ ile tedaviye başlamadan önce hastanın fiziksel özellikleri, yaşam koşulları, genetik özellikleri ve kullanmakta olduğu ilaçlar dikkate alınarak hastaya en uygun NSAİİ'nin en uygun sürede verilmesine ve gerekirse koruyucu tedavi (Misoprostol, H_2 reseptör blokerleri, Proton pompası inhibitörleri...v.b.) uygulamasına özen gösterilmelidir (76). NSAİİ'ye bağlı gastrointestinal sistem komplikasyonlarının görülme riski yaşla beraber artmaktadır. Yaşa ilaveten eş zamanlı olarak NSAİİ ile kortikosteroid ve antikoagülan kullanılması, alkol, sigara içilmesi ve stres gibi faktörler komplikasyon riskini arttırmaktadır (87).

2.2.3. COX-2 İnhibitörleri

COX-2 inhibitörleri, COX-2'ye selektif ve COX-2'ye spesifik inhibitörler olmak üzere ikiye ayrılırlar. (Tablo.1) COX-2'ye selektif inhibitörler yüksek dozlarda COX-1'i inhibe edebilmelerine karşın; COX-2'ye spesifik inhibitörler klinikte kullandıkları maksimum dozlarda bile COX-1'i inhibe etmediği kabul edilen inhibitörlerdir (52).

Sağlıklı gastrik mukozada COX-1, COX-2'ye oranla daha fazla eksprese olduğu için, COX-2'nin inhibisyonunun COX-1'in inhibisyonuna göre gastrik ülser ve gastrik kanama gibi yan etkilerin oluşumunda daha az risk taşıdığı düşünülmektedir (42). Yapılan klinik çalışmalarda da COX-2 inhibitörlerinin non-selektif NSAİİ'lere göre endoskopik yöntemlerle gözlenebilen daha az gastrointestinal sistem hasarları oluşturdukları bildirilmektedir (62).

Deneyisel çalışmalarda, COX-2'nin ateroskleroz gelişiminde rol oynayan bazı mekanizmalar tarafından indüklendiği ve COX-2 inhibisyonunun ateroskleroz gelişiminin engellenmesinde olumlu etkiler oluşturabileceği belirlenmiştir. Histolojik çalışmalarda ise transplante edilmiş koroner arterlerdeki aterosklerotik lezyonlarda COX-2'nin varlığı tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra ateroskleroz gelişiminde rol oynayan makrofaj hücreleri ile düz kas hücreleri ve endotel hücrelerdeki aterosklerotik plaklarda da COX-2 ekspresyonu gözlenmiştir (78). Başka çalışmalarda da COX-2 ekspresyonunun serbest radikaller, TNF- α , IL-1 ve arteriyel damar duvarında artmış sürtünme stresi (shear stres) gibi aterosklerozun stimülasyonunda rol oynayan etkenler ile indüklendiği gösterilmiştir (104). Damar endotel tabakasının inflamasyonu olarak tanımlanan aterosklerozda endotel fonksiyon bozukluğu ve NO kapasitesinin azaldığı bilinmektedir. Buna göre inflamatuvar özellikteki COX-2'nin inhibisyonunun endotel fonksiyonu iyileştirebileceği düşünülmektedir (130).

Bu olumlu verilere karşın spesifik COX-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler sistem üzerine oluşturdukları olumsuz etkileri gündeme gelmiştir. Kalp-damar sağlığının korunmasında COX-2'nin up-regülasyonunun kompensatuar bir mekanizma oluşturduğu düşünülmektedir (130). Hayvan modellerinde yapılan bazı çalışmalarda iskemik ön

koşullamanın geç evresinde COX-2 kaynaklı PGE₂ ve prostasiklinin (PGI₂)'nin kardiyoprotektif etki gösterdiği ortaya konmuştur (82). Ayrıca, çeşitli çalışmalarda, trombosit agregasyonunu stimüle eden bir vazokonstriktör olan tromboksan A₂ (TXA₂)'nin büyük oranda COX-1 tarafından üretildiği buna karşın trombosit agregasyonunun güçlü bir inhibitörü olan vazodilatör özellikteki PGI₂ ise büyük oranda COX-2 kaynaklı olduğu gösterilmiştir (27). Çeşitli inflamatuvar etkenlerle COX-2'nin up-regüle olmasının araziidonik asit metabolizmasını TXA₂ sentezinden PGI₂ sentezi yönünde kaydırıldığı öne sürülmektedir. Prostrasiklin sentezinin inhibisyonu protrombik olaylara karşı koruyucu etkilerin azalmasına neden olmaktadır. Ancak COX-2'nin spesifik inhibitörleri damar endotel hücrelerinde prostasiklin sentezini inhibe ederken trombositlerde TXA₂ sentezini, nonselektif COX-2 inhibitörleri gibi, inhibe etmemektedirler (42). Bu bulgulara paralel olarak sağlıklı gönüllülerde COX-2 inhibitörlerinin kullanımını takiben PGI₂ biyosentezinde önemli (%50-70) bir azalma olduğu ve COX-2 inhibitörlerinin kullanımının kardiyovasküler sistem açısından tehlike oluşturabileceği ortaya konmuştur (66, 130).

Bu durumda, COX-2'ye spesifik inhibitörlerinin damar homeostazisini bozabileceği, hipertansiyon, myokard infarktüsü ve inme gibi ölümcül olabilen tromboembolik olayların gelişimine katkı sağlayabilecekleri bildirilmiştir (130). Özellikle damar duvarında aterosklerotik lezyonlar ve damar iltihaplanması gibi trombozla ilgili risk faktörlerini içeren hastalarda COX-2 inhibisyonunun kardiyovasküler riskler taşıyabileceği ileri sürülmektedir. Yapılan klinik denemelerde miyokard infarktüsü riskini arttırması nedeniyle spesifik bir COX-2 inhibitörü olan rofekoksib üretici firması tarafından 2004 yılında piyasadan çekilmiştir (42).

2.2.4. NO Serbestleyen NSAİİ

Nitrik oksit serbestleyen NSAİİ (NO-NSAİİ), NO serbestleyen bir kısım, konvansiyonel bir NSAİ ilacın birleşmesinden oluşan yeni bir grup ilaçtır (20, 28, 53, 111). NO-NSAİİ, konvansiyonel NSAİİ'm gastrointestinal sistem üzerindeki yan etkilerinden ötürü azalmış terapötik etkinliğinin üstesinden gelebilmek için oluşturulmuş preparatlardır. NO-NSAİİ'dan NO serbestlenmesi, substrata spesifitesi olan, hem endojen hem de eksojen

maddeleri hidroliz edebilen geniş bir enzim grubu olan esterazların aktivitesi ile sağlamaktadır (25). Hayvanlarda yapılan bir çalışmada, NO-NSAİİ'nin NO serbestleme kapasitesi ile konvensiyonel NSAİİ kullanımıyla oluşabilecek gastrointestinal toksisite riskini azalttığı bulunmuştur (111).

Benzer deneysel çalışmalarda NO-NSAİİ'nin akut ve kronik uygulamalarının gastrointestinal dokuya zarar vermediği gözlenmiştir. Örneğin, naproksenin akut olarak 80 mg/kg dozda uygulanması ile 24 saat içerisinde sıçan midesinde ülserojenik lezyonlar oluştururken eşit molar dozda NO-naproksen uygulamasında, benzer bir ülserojenik aktiviteye rastlanmamıştır(29). Aynı şekilde naproksenin enjeksiyon yoluyla sıçanlara kronik uygulandığı bir çalışmada gastrik hasar olduğu gözlenirken, NO-Naproksenin enjeksiyonla kronik olarak uygulanmasında benzer bir hasar görülmemiştir (28).

Konvansiyonel NSAİİ gastrointestinal yan etkilerinin çoğunu gastrointestinal sistemde koruyucu olan prostaglandinlerin (özellikle PGI₂ ve PGE₂) sentezini inhibe ederek ortaya çıkarırlar. Prostaglandin sentezinin inhibisyonun sonuçlarından biri de gastrik kan akımında azalmadır. NO-NSAİİ'nin gastrointestinal sistemde mukozal hasar oluşturmamalarının en önemli nedenlerinden biri olarak, konvansiyonel NSAİİ'nin aksine, NO-NSAİİ'nin gastrik damarlarda vazodilatasyon meydana getirmeleri gösterilmektedir. Örneğin, sıçanlarla yapılan bir çalışmada i.p. diklofenak uygulamasının ardından bazal gastrik kan akımında % 50 azalma olduğu saptanmış, ancak aynı yolla nitrofenak uygulaması yapıldığında gastrik kan akımında azalma olmadığı gözlenmiştir (118).

NO-NSAİİ'nin gastrointestinal sistem üzerinde daha az toksik etki oluşturmasında lökosit adhezyonunu inhibe etmeleri ve lökositlerin faaliyetlerini azaltarak, reaktif oksijen radikali oluşumunu azaltmaları da etkilidir. Sıçanlarla yapılan bir çalışmada flurbiprofen uygulamasıyla mezenterik post-kapiller venüllerde lökosit adhezyonunun arttığı gösterilmiştir (28). Buna karşın, NO-Naproksen, NO-Aspirin ve NO-Flurbiprofen ile yapılan bir başka çalışmada ise MPO aktivitesi ölçülerek konvansiyonel NSAİİ ile karşılaştırılmış ve NO-NSAİİ'nin lökosit adhezyonunu azalttıkları bulunmuştur (37).

Konvansiyonel NSAİİ özellikle antiinflamatuvar etkinliklerinden dolayı romatizmalı hastalarda sıklıkla tercih edildiklerinden NO-NSAİİ'nin bu durumlardaki etkinliklerinin derecesi önemlidir. Sıçanlarda pençe ödemi oluşturularak yapılan çalışmalarda, NO-Naproksen, NO-İndometazin, NO-Aspirin ve NO-Diklofenak'ın antiinflamatuvar etkinliklerinin konvansiyonel versiyonlarından daha düşük olmadığı gösterilmiştir (53).

Sonuç olarak, konvansiyonel versiyonlarına göre NO-NSAİİ'nin gastrointestinal sistem üzerinde daha az yan etki oluşturdukları ve özellikle antiinflamatuvar etkinliklerinin konvansiyonel türevleriyle benzer olduğu görülmektedir.

2.2.5. NSAİİ Kaynaklı Ülser Oluşumunda Etkili Mekanizmalar

2.2.5.1. Prostaglandin Sentezinin İnhibisyonu

NSAİİ'nin gastrointestinal sistem üzerindeki yan etkilerinin temelinde siklooksijenaz yolağını inhibisyonu sonucu prostaglandin sentezinin engellenmesi yer almaktadır (102). Selektif COX-1 ya da selektif COX-2 inhibitörlerinin ayrı ayrı uygulanmasında sıçan barsak mukozasında bir hasar görülmezken iki inhibitörün aynı anda uygulanması durumunda hasar geliştiği gözlenmiştir (98). Buna ilaveten Wallace ve arkadaşları, NSAİİ kaynaklı gastrik ülser oluşumunda sadece COX-1 ya da sadece COX-2'nin inhibe olmasının yeterli olmadığını, ancak iki enzimin de aynı anda inhibe olmasının bir hasara neden olabileceğini ortaya koymuşlardır (116).

Nonselektif bir NSAİİ olan indometazinin sıçanlara 5 ve 30 mg/kg dozlarda uygulanmasının ardından gastrik dokuda yapılan incelemelerde ülser lezyonlarında artış olduğu ve buna paralel olarak da PGE₂ düzeylerinde önemli bir azalma olduğu gözlenmiştir Prostaglandin sentezindeki inhibisyonun temel olarak gastrik mukozal kan akımında azalmaya ve mukozal dirençte bozulmaya neden olduğu bu nedenle ülsere sebebiyet verdiği düşünülmektedir (19).

Öte yandan, prostaglandinlerin gastrointestinal sistem hasarlarının iyileşmesinde de önemli rolleri vardır. Gastrik erozyon ve ülserin iyileşmesi döneminde COX-2'nin up-regüle olduğu gözlenmiştir (80). COX-2 tarafından üretilen prostaglandinlerin çeşitli büyüme faktörleri (bFGF, HGF, EGF,...) aracılığı ile ülserin iyileşmesinde önemli rol oynadıkları ileri sürülmektedir (57). Sıçanlarda yürütülen bir çalışmada, asetik asitle oluşturulan kronik ülser modelinde, ülserli ve intakt mide dokusunda COX-1 ve COX-2 düzeyleri incelenmiş ve COX-1 düzeylerinin her iki grupta da aynı olduğu COX-2 ve PGE₂ düzeylerinin ise ülserli dokuda artmış olduğu gözlenmiştir ve bu artışın ülserin iyileşmesi ile beraber azaldığı tespit edilmiştir (5). Midede yapılan benzer başka bir çalışmada COX-2 mRNA düzeylerinin ve PGE₂ düzeylerinin ülserli dokuda intakt dokudakine oranla artış gösterdiği bulunmuş ve bu artışın kaynağının fibroblastlar, monositler, makrofajlar ve granülositler olduğu ortaya konmuştur (93). Bu çalışmaların sonuçlarından COX-1 kaynaklı prostaglandinlerin fizyolojik koşullarda korunma mekanizmalarının düzgün işleyişini sağlarken, COX-2 kaynaklı prostaglandinlerin ülser oluşmuş bölgelerde hücre bölünmesi, anjiyogenez ve mukozal yapının restorasyonunu sağlamak gibi önemli roller aldığı görülmektedir. Ülser iyileşme bölgesinde büyüme faktörü artışına paralel olarak COX-2'nin up-regüle olması COX-2 kaynaklı prostaglandinlerin ülser bölgesindeki çeşitli büyüme faktörleri üzerinden ülser iyileşmesini hızlandırdığını düşündürmektedir (58). Ülser iyileşmesinin büyüme faktörleri tarafından hızlandırılması indometazin gibi COX-1 ve COX-2 inhibitörü bir ilacın verilmesi ile ertelenmektedir. Buna göre spesifik COX-2 inhibitörlerin, gastrointestinal sistem üzerinde klasik NSAİİ'lerin yaptığı yan etkileri oluşturmamasına rağmen mukozal hasarın iyileşmesi sırasında indüklenen COX-2'yi de inhibe etmelerinden dolayı, peptik ülser iyileşmesi, H. Pyloriye bağlı gastriti ve inflamatuvar kolon hastalığı gibi durumlarda olumsuz etki oluşturduğu öne sürülmektedir (62).

2.2.5.2. İnflamatuvar Faktörler

Yapılan çalışmalar aktive olmuş nötrofiller ve bunlardan serbestlenen sitokinlerin NSAİİ'a bağlı mide hasarı oluşumunda önemli rolleri olduğunu ortaya koymuştur. Bazı araştırmacılar anti-sıçan nötrofil serumu (ANS) kullanarak yaptıkları deneylerde sıçanlara NSAİİ ile oluşturulan ülserin inhibe edildiğini görmüşlerdir (114). Bir başka çalışmada da

endotelial hücreler ile nötrofiller arası bağlantıyı inhibe edebilmek için nötrofillerdeki adhezyon molekülü olan CD18'e karşı antiserum kullanılmış ve NSAİİ kaynaklı ülserin inhibe edildiği gösterilmiştir (112). Nötrofiller inflamatuvar prosesin başlangıcında inflamasyon bölgesindeki pek çok faktörün de etkisiyle damarlardaki endotelial hücreler boyunca yerleşirler. Daha sonra damar endoteliumuna adhere olurlar, bu sırada adhezyon moleküllerini de aktive ederler ve endotelden mukozal hasar olan bölgeye doğru ilerleyerek mukozanın bağ dokusu olan lamina propria tabakasına yerleşirler (89). Wallace ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada NSAİİ uygulamasıyla beraber endotelial hücrelerde hücrelerarası adhezyon moleküllerinin (özellikle ICAM-1) aşırı ekspresyonu ile paralel olarak nötrofillerin vasküler endotele adhezyonunun arttığı bulunmuştur (114).

Nötrofil kaynaklı inflamasyonun erken fazında doku ve organ hasarıyla ilgili olarak lokal TNF- α düzeylerinin belirlenmesinin önemli olduğu vurgulanmaktadır (108). Proinflamatuvar ve nötrofil adhezyonu ile agregasyonunu arttıran bir sitokin olan TNF- α 'nın düzeylerindeki azalma, nötrofil adhezyonunu ve buna bağlı mukozal hasarı azaltmaktadır. İndometazin uygulanan sıçanlarda TNF- α 'nın periferik kandaki düzeylerinin yükseldiği belirlenmiştir (6). Buna ilaveten, TNF- α plazma konsantrasyonunun TNF- α antikorunun uygulanması ile azaltılmasının NSAİİ ile oluşan gastrik mukozal hasarı azalttığı gösterilmiştir (33). Bir başka çalışmada ise PGE₂ uygulanmasının TNF- α 'nın serum düzeylerini azalttığı ve gastrik hasarı zayıflattığı gösterilmiştir. Bu durum hem PGE₂'nin koruyucu etkisini inflamatuvar faktörler üzerinden gösterebileceğini hem de NSAİİ'nin prostaglandin inhibisyonu ile TNF- α 'nın doku ve serum miktarlarındaki arttırdığını göstermektedir (6). Nötrofil infiltrasyonu için gerekli bir kemoatraktant olan TNF- α 'nın bu etkilerine gastrik epitelyal hücrelerde immunositlerde ve endotelial hücrelerde üretimini indüklediği düşünülen IL-8'in aracılık ettiği bildirilmektedir (126).

TNF- α düzeylerindeki artışın kaynağının hem lokal hem de sistemik makrofajlar ya da immunositler olduğu düşünülmektedir. Bir çalışmada sıçanlarda nötrofil düzeylerinin metotreksat ile azaltılmasının TNF- α düzeylerinde paralel bir azalmaya sebep olmadığı gösterilmiştir. Bu bulgu artan TNF- α düzeylerinin kaynağının monosit ve makrofajlarla ilgili olabileceğini desteklemektedir (33).

2.2.5.3. Oksidatif Yapılar ve Serbest Radikaller

Süperoksit anyonu, H_2O_2 ve hidroksil radikali (OH^\cdot) gibi oksijen radikallerinin gastrointestinal sistem mukozasının NSAİİ'ye bağlı hasarında rol oynadıkları bildirilmektedir. Bu görüşü destekleyici olarak indometazinle oluşan gastrik lezyonların antioksidan bir enzim olan SOD uygulanması ile azaldığı görülmüştür (129). Serbest radikallerin üretimini katalizleyen ve proinflamatuvar hücre aktivasyonunu başlatan bir enzim olan MPO'nun NSAİİ ile ülserde rol oynadığı görülmektedir. Yapılan çalışmalarda, indometazin ülserinde ülser skorlarındaki artışa paralel olarak MPO düzeylerinde de artış olduğu gösterilmiştir (1,129). MPO'nun katalitik aktivitesi ve nötrofil aktivasyonu sonucunda oluşan reaktif oksijen ürünleri, mukozal hücre membranlarının lipid yapılarında oksidasyona neden olurlar. Lipid peroksidasyonu sonunda ürün olarak MDA açığa çıkar (61). Bir NSAİİ olan indometazin uygulanmasının ardından gastrik mukozal hasara paralel olarak MDA düzeylerinin de arttığı gözlenmiştir (129).

Lipid peoksidasyonu serbest radikallerin indirgenmesinde rol oynayan SOD gibi antioksidan enzimler ya da GSH gibi antioksidan moleküller tarafından engellemektedir. Sıçanlarda iskemiye, strese ve etanole bağlı ülser lezyonları oluşturularak yapılan bir çalışmada lezyon artışına paralel olarak SOD aktivitesinde azalma olduğu saptanmıştır. Bir başka çalışmada ise, GSH'nin antioksidan etki göstermesine aracılık eden glutatyon peroksidaz (GP_x) enziminin aktivitesinin indometazin uygulaması ile inhibe olduğu tespit edilmiştir (61).

Gastrik ülserli insanlarla normal insanları karşılaştıran bir klinik çalışmada ise ülserli insanlarda mukozal MDA düzeylerinin sağlıklı insanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu ve GSH düzeylerinin de sağlıklı insanlara göre az olduğu rapor edilmiştir. MDA düzeylerinin yüksek oluşu serbest radikallerin neden olduğu lipid peroksidasyonu ile ilişkilendirilirken GSH'daki azalmanın ise; serbest radikallerin ülserli bölgede artan nötrofil faaliyetine paralel olarak artışı sonunda GSH'nin daha fazla tüketilmesi sonunda ortaya çıktığı öne sürülmüştür (31).

2.2.5.4. Nitrik Oksit

NO, prostaglandinlerin gastrointestinal sistemde gösterdikleri etkilere benzer etkilerin yanısıra özellikle gastrik kan akımını düzenleyici etkilerinden ötürü mukozal defansın sağlanmasında önemli bir moleküldür (68,96,117). cNOS kaynaklı NO gastrik kan akımını düzenleyici, mukozal koruma mekanizmalarını regule edici, nötrofil adhezyonunu azaltıcı midede COX kaynaklı prostaglandin üretimini arttırıcı ve indometazin uygulanması ile artan MPO düzeylerini azaltıcı etkileriyle mide korunmasında önemli rol oynamaktadır (117). Bu bulgulara esas olarak non-selektif, NOS inhibitörü olan L-NAME uygulamasının sıçan midesinde mukozal disfonksiyona yol açtığı gözlenmiştir (44).

İndometazin uygulamasının inflamatuvar mekanizmaları harekete geçirmesiyle birlikte nötrofil gibi inflamatuvar hücrelerden iNOS'un serbestlendiği rapor edilmiştir. iNOS kaynaklı NO, vücutta fizyolojik koşullarda cNOS aracılığı ile üretilen NO düzeylerinden çok daha yüksektir. Yüksek miktarda serbestlenen NO, süperoksit molekülleriyle reaksiyona girmekte ve peroksinitrit (ONOO⁻) radikali gibi mukozal hücrelerde sitotoksik etki yapan oksidan özellikle moleküller oluşturarak mukozal bütünlüğü bozmaktadır (117).

Bir çalışmada iNOS knockout (geni silinmiş) fareler ile selektif iNOS inhibitörü 1400W uygulanan farelerde indometazinin etkisi incelenmiş ve bu uygulamaların yapıldığı farelerde oluşan ülser lezyonlarının kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bu durum vücutta normal düzeyde üretilen NO'in mide korunmasında önemli olduğunu ancak iNOS kaynaklı aşırı NO üretiminin mukozal koruma mekanizmalarına zarar verdiğini ve bu mekanizmanın indometazinin ülser yapıcı etkisinin de rol oynadığını göstermektedir (88).

2.2.5.5. Gastrik Motilite Artışı ve Mukozal Kan Akımının Engellenmesi

Midede mukozal bariyerin bütünlüğünün korunabilmesi, yüksek metabolik faaliyete sahip olan mukozal epitelin düzenli mukus ve bikarbonat salgısını yapabilmesi ve oluşan yüzeysel hasarların hızla onarabilmesi için düzenli mukozal kan akımının olması gereklidir. Çeşitli çalışmalarda NSAİİ'nin gastrik mukozal kan akımını azalttığı gösterilmiştir (106).

İndometazin uygulanan sıçanlarda antral bölgede kasılma amplitüdünün arttığı ve oluşan gastrik ülserde hiperkontraktilitenin önemli rol oynayabileceği öne sürülmüştür. PGE₂ uygulaması ile indometazin kaynaklı hipermotilitenin belirgin olarak inhibe edilmesi, NSAİİ'nin gastrik motilitede artış yapmalarının prostaglandin sentezini inhibe edici bir mekanizma ile oluşabileceğini düşündürmüştür (106). Bu görüşü destekleyici olarak vazodilatör etkili olup gastrik damarları gevşeterek mukozal kan akımını arttıran ilaçların indometazin ülserinde yararlı olabileceği ortaya konmuştur (1). Deneysel çalışmalarda gastrik motilite artışının indometazine bağlı gastrik mukozal hasarı başlatan faktörlerden biri olduğu ve artan gastrik kasılmaların mukozal kan akımını paralel olarak azalttığı gösterilmiştir (97). Buna göre, gastrik motilitenin inhibe edilmesinin gastrik kasılmalar sırasında kan akımının kesintiye uğramasını engelleyen ve böylece yüksek metabolik faaliyete sahip mukozal hücrelerin düzgün beslenmesi sağlanarak mukozal direncin kan akımının azalması sonucunda zayıflamasının önüne geçilebileceği öngörülmüştür (97, 106).

NSAİİ'a bağlı mukozal kan akımının azalmasında nötrofil infiltrasyonundaki artışın da önemli rolü vardır. İndometazin uygulanmasının ardından nötrofil infiltrasyonunda belirgin artış gözleendiği ve bu durumun gastrik damar endotelinde inflamatuvar hücrelerin akümülyasyonuna ve dolayısıyla damar yollarının daralmasına neden olarak kan dolaşımını azalttığı bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda anti-nötrofil serum (ANS) ve nötrofil adezyonunda etkili, nötrofil yüzeyinde yer alan bir molekül olan CD18'e karşı antikor uygulamasının indometazine bağlı ülser lezyonlarını azalttığı gösterilmiştir (114). Bu durum indometazin uygulamasının doz ve zaman bağımlı bir etkiyle 3 saat içinde MPO düzeyleri ve nötrofil infiltrasyonunda artış yaptığının kanıtlandığı çalışma ile de uyumludur (88).

2.2.5.6. Lokal Etki

NSAİİ'ler gastrointestinal sistemdeki yan etkilerini prostaglandin sentezinin inhibisyonu, motilite artışı, nötrofil göçünün artışı, serbest radikallerin artışı gibi pek çok sistemik mekanizmanın yanısıra lokal etki ile de ortaya koyarlar. NSAİİ'ye bağlı gastrointestinal sistem hasarlarının ortaya çıkışında rol oynayan lokal etki mekanizmasının iki önemli bileşeni olduğu düşünülmektedir. Bunların ilkinde NSAİİ ile yüzey fosfolipidleri arasında bir ilişki olduğu ve NSAİİ'nin gastrointestinal sistem hücreleri yüzeyindeki lipid yapılar üzerinde deterjan etki göstererek hücre zarına zarar vermesi olduğu düşünülmektedir (65). İkinci bileşenin de NSAİİ'nin ilaç absorpsiyonu sırasında hücreler içine girerek burada birikmeleri sonucunda hasar meydana getirmesinin olduğu düşünülmektedir (14). Bir çalışmada NSAİİ'nin direkt lokal sitotoksik etkilerini prostaglandin sentezi ve serbestlenmesinden bağımsız olarak gösterdikleri ortaya konmuştur (103).

NSAİİ ($pK_a=3.5-4.0$) mukozal hücredeki nötr ortamda ($pH=7.0$) asid dissosiasyonuna uğrarlar. İyonize olmuş formda suda çözünme özelliğine sahip olan NSAİİ, çözülmüş (iyonize) haldeki zayıf organik asitlerin gastrik mukozaya geçişini sağlayacak bir konsantrasyon gradiyenti oluştururlar. Bu sayede H^+ iyonları gastrik mukoza hücrelerine akın ederken Na^+ ve K^+ iyonları gastrik lümene çıkar ve hücre permeabilitesinde artış olur (77).

Buna göre, NSAİİ'nin sistemik etkilerinden bağımsız olarak lokal bir etki ile de mukozal bütünlüğü bozmaktadırlar. Bu durum mide asidinin daha derin tabakalara geçişine ve mukozal hasarın gelişimine katkıda bulunur.

2.2.6. NSAİİ'ye Bağlı Ülserin Tedavisi ve Profilaksisinde Kullanılan İlaçlar

NSAİİ'nin gastrointestinal sistemdeki olumsuz etkilerinin temelinde hipermotilite, azalan mukozal kan akımı, prostaglandin sentezinde azalma, inflamatuvar hücrelerin faaliyetlerinde artma gibi bir çok faktörün rol oynuyor olması nedeni ile gastrointestinal

hasarlardan korunmada (proflaksi) tek çeşit bir tedavi şekli geliştirilememiştir. Genellikle tedavi ve korunma farklı mekanizmalarla etki gösteren ilaçların tek başına ya da bir arada kullanımı ile sağlanmaktadır (52).

NSAİİ'ya bağlı ülser gelişmesinde ileri yaş, kardiyovasküler sistem hastalığı, NSAİİ'nin yüksek dozda ya da birkaçının bir arada kullanılması, herhangi bir NSAİİ ile beraber düşük doz aspirin ya da varfarin gibi diğer antitrombotik özellikte ilaçların kullanılması, midede *Helicobacter pylori* infeksiyonunun varlığı, gastrointestinal kanama ya da gastrointestinal sistemde ülser geçmişine sahip olma gibi risk faktörleri rol oynamaktadır (22).

Tedavi ve profilaksiste hedefler şu şekilde sıralanabilir; (22)

- i. NSAİİ'ya bağlı gastrointestinal yan etki semptomlarından korunma ya da semptomların azaltılması,
- ii. Gastrointestinal kanamadan korunma,
- iii. Mide ya da duodenumda delinme olmasını engelleme

H₂ reseptör blokerleri, proton pompası inhibitörleri, PGE₁ analogu (Misoprostol) ve sukralfat gibi ilaçlar sıklıkla NSAİİ'nin kullanımına bağlı gastrointestinal hasarın hem profilaksisinde hem de semptomatik tedavisinde kullanılırken, antasitler azaltıcı olarak kullanılmaktadır. Bu hedeflere yönelik olarak sıklıkla şu ilaçlar kullanılmaktadır;

2.2.6.1. Sukralfat

Sukralfat mide mukozasında özellikle hasarlı bölgelerde koruyucu bir tabaka oluşturarak asit ve pepsinden doğan hasarı zayıflatır. Sukralfat bu etkisi ile aktif ülserin varlığında tedavi amacıyla sekiz hafta boyunca kullanılır. Hamilelik kategorisi B'dir. Diyare, mide bulantısı, ağız kuruluğu, baş ağrısı ve baş dönmesi gibi yan etkiler oluşturabilir (91).

2.2.6.2. H₂ Reseptör Blokerleri

Midede, asit salgılayan pariyetal hücrelerde H₂ reseptörlerinin histamin ve benzeri maddelerle aktivasyonu adenilat siklaz enzimini stimüle etmekte ve hücre içinde sAMP düzeyinin arttırmaktadır. sAMP ise asit salgısındaki artışa aracılık etmektedir. Histamin H₂ reseptör blokerleri, histaminin adenilat siklaz üzerindeki etkisini inhibe etmekte ve pariyetal hücrelerde sAMP düzeyini düşürmektedirler (52). Böylece yemekle, gastrinle, insülinle, kafeinle ve de histaminle stimüle olan asit salgısını inhibe etmektedirler. H₂ reseptör blokerlerinin sık kullanımı bu ilaçlara karşı tolerans gelişimine yol açabilir. Bu sebeple H₂ reseptör blokerlerinin günlük düzenli kullanımı önerilmezken, sadece mideyle ilgili semptomlar ortaya çıktığında kullanılması önerilmektedir (71).

2.2.6.3. Antasidler

Mide mukozasının salgıladığı hidroklorik asidi nötralize ederek mide suyunun asiditesini azaltan ve ağız yolundan alınan, lokal etkili ilaçlardır. Mide pH'sı mide boşken yaklaşık 1'dir. pH 5'in üzerine çıkarsa protein yapıların sindiriminde rol oynayan pepsinin aktivitesi inhibe edilir. pH 4-5'in üzerine çıkarsa, mide asiditesinin devamını sağlayan mide hormonlarından olan gastrinin salgılanması artar. Böyle bir negatif feed-back mekanizmasının varlığı nedeniyle antiasid ilaçların fazla kullanılması durumunda mide pH'sının fazla artışı gastrin salgılanmasına ve buna bağlı mide asiditesinin artmasına neden olur. Bu duruma re-bound asid salgılanması denir. Bu yüzden antiasid tedavisi sırasında pH'nın 5'in üstüne çıkarılmaması, 3-5 arasında tutulması hedeflenir (52). Antasidlerin uzun süre kullanımı böbrek rahatsızlıklarına yol açabilir, bunun yanısıra, mide asiditesinin uzun süre düşük kalması barsak bakterilerinin mideye geçişini ve midede barınabilmesini sağladığı için başka GIS rahatsızlıklarına neden olabilir (71).

2.2.6.4. Proton Pompası İnhibitörleri

Mide asit salgısını en güçlü şekilde bloke eden ilaçlardır. Mide pariyetal hücrelerinden asit sekresyonu, K^+ , H^+ -ATPaz enziminin aktivitesi ile sağlanmaktadır. Proton pompası adı verilen ve K^+ ile stimule edilen bu ATPaz, hücre içinde CO_2 ve H_2O arasında karbonik anhidrazın katalizlediği bir reaksiyonla oluşan H^+ ı mide lümenine pompalar. Proton pompası inhibitörleri de pariyetal hücre sekretuar kanallüküllerinin düşük pH'lı ortamında zayıf bazik özelliklerinden dolayı iyon tuzağı oluşumu ile konsantre olurlar ve iyon değişimini sağlayan ATPaz'ın sülfhidril gruplarına irreversibl olarak bağlanarak, enzimi inhibe ederler (52).

Proton pompası inhibitörleri kullanımı sırasında H_2 reseptör blokerleri ve antiasitlerde olduğu gibi rebound etkiyle tolerans gelişmesi riski yoktur. Ancak bu ilaçları kullananlarda pnömoni ve Clostridium difficile'ye bağlı diyare oluşması riski yüksektir. Ancak bu komplikasyonların proton pompası inhibitörleri ile bağlantısı henüz açıklanamamıştır (99).

2.2.6.5. Misoprostol

Misoprostol, normalde gastrik mukozadan serbestlenen ve mide mukozasının kimyasal hasara karşı korunmasında gerekli olan PGE_1 'in sentetik analogudur (99). Mide mukozasında mukus ve bikarbonat salgısını artırır ve mide asit salgı bezlerinin inhibe ederek hidroklorik asit salgılanmasının azaltır. Ayrıca tüm bu etkilerinden bağımsız olarak sitoprotektif etkisi de vardır (52).

Sadece NSAİİ kullananlarda mide ülseri riskini azaltmak amacıyla kullanılır. Duodenum ülseri oluşması riskini azaltmaz. Özellikle yaşlı ve daha önce ülser ve mide kanaması geçmişi olan hastalarda ülser riskini azalttığı bilinmektedir. Bu hastalarda NSAİİ kullanımı bitene kadar misoprostol kullanılması önerilmektedir (71).

Misoprostolun en sık rastlanan yan etkisi abdominal kramp ve diyaredir (22). Bunun yanısıra PGE₁ analogu olmasından ötürü uterusu kasılmaları artırır, bu yüzden hamile ya da hamile olma olasılığı olan kadınlarda kesinlikle kullanılmaması gerekmektedir (71).

2.3. Statinler

2.3.1. Genel Özellikleri:

3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A (HMG-KoA) redüktaz, insanda hepatik ve ekstrahepatik kolesterol biyosentezinde hız-kısıtlayıcı basamağı oluşturan HMG-KoA'nın mevalonata dönüşmesi olayını katalize eden bir enzimdir. Statinler, HMG-KoA redüktaz emziminin substratı olan HMG-KoA'ya ve onun yarı indirgenmiş metabolitine benzemektedirler. HMG KoA redüktaz enzimini kompetitif olarak inhibe ederler. Kolesterol sentezinin engellenmesi sonucu, karaciğer hücrelerindeki kolesterol ve lipoprotein düzeyinin düşmesi, bu hücrelerin yüzeyindeki düşük dansiteli lipoprotein (DDL) reseptörlerinin dansitesinde artmaya yol açar. Böylece bu ilaçlar başta aterojenik DDL olmak üzere apo-B (lipoproteinlerin hücreler arasında taşınmasını ve hücrelere uptake'ini sağlayan apoprotein) içeren lipoproteinlerin karaciğer hücrelerine ve diğer hücrelere girişini ve orada yıkımını arttırmak suretiyle kanda DDL kolesterolü ve total kolesterol düzeyini düşürürler (52). Statinlerin DDL-kolesterol düzeylerinde % 24-63 ve trigiliserid (TG) düzeylerinde % 10-29 oranlarında azalma, yüksek dansiteli lipoprotein (YDL) düzeylerinde % 6-12 arasında artış sağladıkları çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (30).

Statin grubu ilaçlar arasında yer alan lovastatin, pravastatin, simvastatin, atorvastatin, fluvastatin, ve rosuvastatin bu etkilerinden dolayı tip II hiperkolesteroleminin tedavisinde kullanılmaktadırlar. Bu grubun eski bir üyesi olan serivastatin rabdomiyoliz gibi ciddi yan etkilerinden dolayı 2001 yılında üretici firması tarafından piyasadan çekilmiştir. Bu statinlerden atorvastatin, serivastatin, fluvastatin, rosuvastatin sentetik, lovastatin ve pravastatin doğal kaynaklı, simvastatin ise yarı-sentetik türevlerdir. Ayrıca, atorvastatin, serivastatin fluvastatin, lovastatin ve simvastatinin lipofilik karakterde,

pravastatin ve rosuvastatin hidrofilik karakterde olduğu belirlenmiştir. Bu sayılan statin grubu ilaçlar arasında, simvastatin ve lovastatin ön-ilaç formunda, diğer statinler ise aktif formları halinde ilaç olarak kullanılırlar (8).

Son zamanlarda düşük dansiteli lipoprotein (DDL-kolesterol) düzeylerinde daha yüksek oranda azalma sağlamak amacıyla yüksek doz statin kullanımı ya da statinlerin kolesterolün bağırsaklardan emilimini engelleyen bir ilaç olan ezetimib ile kombine edildiği ilaçların üretimi gündeme gelmiştir. Ezetimib ile kombinasyon statinlerin daha düşük dozlarda kullanılmasını ve dolayısıyla yan etki sıklığının daha azalmasına olanak sağlaması açısından tercih edilmektedir (8).

Statinlerin, klinik etkinliklerinin yüksek olması ve diğer hipolipidemik ilaçlara göre yan etkilerinin daha düşük olması nedeniyle belirgin bir uyunç sorunu yaratmamaları bu ilaçlara üstünlük sağlamaktadır. Statinler, ateroskleroz oluşumunu yavaşlatarak koroner arter hastalığı gelişmesi riskini azaltmaktadırlar (52). Statinlerle yapılan çalışmalarda statin kullanımının koroner lezyon oluşumu riskini önemli derecede azalttığı gösterilmiştir. Örneğin, riskin pravastatin kullanımı ile % 24 oranında azaldığı rapor edilmiştir. Ayrıca kalp krizi geçiren kişilerde ve anjina pectoris hastalarında statin kullanımının sekonder koruyucu (profilaktik) özellikte olduğu belirlenmiştir (74). Statinler ayrıca serebral damarlarda ateroskleroz gelişimini yavaşlatarak inme ve geçici iskemik atak insidensini azaltmaktadır (52). Statinlerle yapılan çalışmalarda DDL düzeylerinde 1 mM azalma sonucunda inme riskinin % 21 azaldığı ortaya konmuştur. Buna ilaveten statin kullanımının diyabetli hastalarda inme riskini %48 oranında azalttığı ve akut koroner rahatsızlığı olanlarda bu azalmanın daha da yüksek olduğu gösterilmiştir (74).

Statinler klinikte genelde 20-80 mg/gün dozlarında oral olarak kullanılırlar. Klinikte en potent 5-10 mg/gün dozlar arasında kullanılan türev rosuvastatindir. Bu grubun etkili bir üyesi olan, atorvastatin, hipolipidemik etkisini 10-80 mg/gün doz aralığında gösterir. Başlangıç için önerilen doz, 10-20 mg/gündür. Tedavinin devamında kolesterol düzeyleri düzenli olarak (başlangıçta 2 haftada bir, daha sonra 4 haftada bir) izlenmelidir. Bu değerlere, hastanın kullandığı diğer ilaçlara ve hastanın sağlık durumuna uygun olarak

doz 80 mg/gün'e kadar artırılabilir. Statinlerin, kullanımı kolesterol düzeylerinin düşmesi için tek başına yeterli değildir. Mutlaka uygun bir diyetle beraber kullanılmalıdır. Statinlerin kronik kullanımı ile genelde iki hafta içinde maksimum terapötik yanıtın % 90'na ulaşılır. Kolesterol yapımı gece arttığı için bu ilaçların genellikle gece yatmadan önce alınması önerilir (75).

2.3.2. Farmakokinetik Özellikleri:

Statinler fizikokimyasal ve farmakokinetik özellikleri bakımından birbirlerinden farklılıklar gösterirler. Statinlerin farmakolojik etkilerini ve kronik kullanımla ortaya çıkabilecek yan etkilerini değerlendirebilmek için bu ilaçların farmakokinetik özelliklerinin bilimesi önemlidir (40).

Statinlerin farmakokinetik özellikleri tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Statinlerin farmakokinetik özellikleri (30, 75, 84)

Özellik	Lovastatin	Pravastatin	Simvastatin	Fluvastatin	Atorvastatin	Rosuvastatin
Doz aralığı (mg/gün)	10-80	5-40	5-80	20-80	10-80	5-80
Klinikte sık kullanılan doz (mg/gün)	40	40	80	40	20	5-10
Eşit potent dozlar (mg/gün)	40	40	20	80	10	BD
Plazma DDL Düzeyinde Azalma (%) (40 mg/gün)	34	34	41	24	50	63
Plazma TG Düzeyinde Azalma (%) (40 mg/gün)	16	24	18	10	29	28
Plazma YDL Düzeyinde Azalma (%) (40 mg/gün)	9	12	12	8	6	10
Absorpsiyon (%)	30	35	60-80	98	30	20
t _{max} (saat)	2-4	0,9-1,6	1,3-2,4	0,5-1,5	1.5-3	3
C _{max} (ng/ml) (min-max)	2,7-20	45-66	6,9-34	53-100* / 450 [†]	13-67	6,1-50
Biyoyararlanım (%)	<5	18	<5	10-35	12	20-75
Yiyeceklerin Biyoyararlanıma etkisi (%)	↑50	↓30	Etkisiz	↓15-↑25	↓13	↓20
Dağılım-Proteinlere Bağlanma (%)	>95	43-55	94-98	>99	80-90	88-90
Metabolizasyon	CYP3A4	Sülfat Konjugatı	CYP3A4	CYP2C9	CYP3A4	CYP2C9 (sınırlı)
Hepatik Ekskresyon (%)	>70	46-66	78-87	>68	>70	63-90
Sistemik metabolitler	Aktif	Kısmen Aktif	Aktif	Kısmen Aktif	Aktif	Inaktif
Klirens (1/saat/kg)	0,26-1,1	0,81	0,45	0,97	0,25	BD
Plazma Yarı Ömrü (saat)	2,5-3	0,8-3	1,9-3	0,5-2,3	11-30	20
Renal Eliminasyon (%)	10-30	20-60	13	6	<2	10
Feçesle Eliminasyon (%)	83	71	58-60	90	90	90

C_{max}: Maksimum plazma konsantrasyonu; **t_{max}**: C_{max}'a ulaşmak için gereken süre; **t_{1/2}**: Plazma yarı ömrü
CYP: Sitokrom P450; **T.G.**:Trigliserid; **DDL**:Düşük dansiteli lipoprotein; **YDL**: Yüksek dansiteli lipoprotein;;
BD: Belli değil; ↑: Artma; ↓: Azalma; *: Fluvastatinin 2x40 mg dozunun oluşturduğu C_{max} değeri; †: Fluvastatinin 80 mg doz uzun salımlı formunun oluşturduğu C_{max} değeri

2.3.3. Ortak Endikasyonları:

Statinler total serum kolesterol düzeyleri 240 mg/dL veya üzerinde olan hastalarda ve koroner kalp hastalığı riski % 30'un üzerinde olan hastalarda yaşam tarzı değişiklikleri ve diğer non-farmakolojik önlemler sonuç vermediyse primer profilaksi için endikedirler. Bu hastalarda koroner kalp hastalığı dışında başka vasküler rahatsızlıklar varsa hem koroner kalp hastalığı tedavisi için hem de diğer vasküler hastalıkların ilerlemesini önlemek amacıyla kullanılırlar. Anjina ve akut miyokard infarktüsü geçmişi olan 75 yaş altındaki kişilerde, total serum kolesterol düzeyi 240mg/dL veya daha yüksekse sekonder profilaksi için kullanılırlar. Bu hastalarda koroner ve kardiyovasküler hastalık insidensinde ve total mortalitede azalma yaparlar (74).

2.3.4. Yan Etkileri ve Kontrendikasyonları:

Bu ilaçların en sık görülen yan etkileri bulantı, kusma ve diyare gibi gastrointestinal bozukluklar ile baş ağrısıdır (52). Seyrek olarak da karaciğer fonksiyonlarında bozulma ve çizgili kas sistemi üzerindeki miyopati, rabdomiyoliz gibi daha ciddi yan etkiler de gösterebilirler. Statinlerin yan etkileri doza ve kullanım süresine bağlı olarak artar (74). Bu ciddi yan etkiler statinleri kronik kullanan hastaların % 2'sinden daha azında ortaya çıkmaktadır (30).

Statinler karaciğer transaminaz düzeylerinde yükselmeye neden olabilirler. Bir çalışmada 10 mg/gün atorvastatinle uzun süre tedavi edilen hastaların % 0.2'sinde, 80 mg/gün dozda atorvastatin kullanan hastaların ise % 1.2'sinde bu yan etkinin ortaya çıktığı bildirilmiştir (74). Bu sebeple statin kullanan hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinin tedaviye başlarken ve başladıktan sonra 1-3 ay ve daha sonraki bir yıl boyunca altı ayda bir yapılması önerilir. Serum transaminaz (Alanin transaminaz; ALT) düzeyi referans aralığının (14-54U/L) üst sınırının 3 katını geçer ve devam ederse ilaç kesilmelidir. Karaciğer hastalığı öyküsü olanlarda ya da aşırı alkol alanlarda dikkatli kullanılmalıdırlar. Öte yandan, statin kullanımı sırasında miyopati gelişimi miyalji (kas ağrısı) ile kendini göstermektedir.

Bu durum çok nadir de olsa rabdomiyolize (çizgili kaslarda erime) ve sonrasında ölüme sebebiyet verebilir. Statinlerin çizgili kas sistemi üzerindeki toksik etkileri nedeniyle hastanın serum kreatin kinaz düzeyleri tedavinin başlangıcında ve sonunda periyodik olarak takip edilmelidir. Kreatin kinaz düzeyinin referans aralığının (0-190U/L) üst sınırının 10 katını geçmesi durumunda derhal ilaç kesilmelidir. Ateşle birlikte açıklanamayan kas ağrısı olanlar mutlaka hekime başvurmalıdırlar (52). Statinlerin transaminaz enzimleri ve kreatin kinaz düzeylerinde meydana getirdikleri artış genelde geri dönüşümlüdür ve büyük kısmında ilacın kesilmesine neden olacak derecede olumsuz etkiler oluşturmaz. Statin tedavisi sırasında miyopati % 0.1-0.5 oranında ortaya çıkmaktadır. Bu hastalarda miyopati vaktinde teşhis edilmezse ve statin kullanımına devam edilirse hastaların % 0.04-0.2'sinde rabdomiyoliz gelişimi ve ölümcül miyoglobüri gözlenmiştir. Ayrıca ilerlemiş yaş, diyabet, böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalar, kadınlar, diyabet, hipotroidizm, travma veya cerrahi operasyon geçirilmesi, alkol kullanımı ve ağır egzersiz bireylerin rabdomiyolize olan yatkınlığını arttırması bakımında önemli predispozan faktörlerdir (30).

Son dönemlerde rosuvastatinin klinik kullanımının izlenmesi ile bu ilacın, diğer statinlerde gözlenmeyen bir yan etki olan non-selektif proteinüri görülme insidansını arttırdığı ortaya konmuştur. Rosuvastatin kullanan hastalarda proteinüri ve mikroskobik hematüri görülme insidansının bu ilacı 40 mg/gün kullananlarda % 1.3 olduğu gözlenmiştir. Rosuvastatinin bu etkisinin, akut ya da progresif renal disfonksiyona neden olmadığı, ancak yaklaşık % 28'i tubuler sekresyonla atılan bir ilaç olması nedeniyle rosuvastatin kullanan kişilerde, böbrekler üzerinde olası yan etkilerin gözardı edilmemesi gerektiğine dikkat çekilmektedir (30).

2.3.5. İlaç Etkileşimleri:

Statinler, sitokrom P450 (CYP450) enzim sistemi ile metabolize olduklarından bu enzim sistemini inhibe eden ilaçlarla eş zamanlı olarak kullanıldıklarında plazma konsantrasyonlarında artış gözlenir. Pravastatin ve rosuvastatin dışındaki statinler CYP3A4 ve/veya CYP2C9 izoenzimleri tarafından önemli derecede metabolize edilmektedir. Statinler, makrolid antibiyotikler, azoller, proteaz inhibitörleri, verapamil, diltiazem,

amiodaron, varfarin ve greyfurt suyu gibi CYP3A4 inhibitörleri ve gemfibrozil, fenitoin, losartan, diklofenak, ibuprofen ve tolbutamid gibi CYP2C9 inhibitörleri ile beraber kullanıldığında yan etki insidansında önemli derecede artış gözlenir. Örneğin, lovastatinin CYP3A4 mikrozomal enzim inhibitörleri siklosporin ve eritromisin ile beraber kullanıldığı durumlarda rabdomiyolize rastlandığı bildirilmiştir (30). Ayrıca gemfibrozil ve siklosporin A, karaciğerde statinlerin taşınmasından sorumlu olan organik anyon taşıyıcı polipeptid-C (OATP-C)'yi inhibe eder. Bu inhibisyon da statin düzeylerinde artışa neden olur (74).

Statinlerin, kolesterol ve trigliserid düzeylerinin yükseldiği karma tip hiperkolesterolemide daha güçlü bir hipolipidemik etki elde etmek için fibratlar ve niasin ile kombine edilmesi özellikle çizgili kas üzerindeki yan etkilerinin şiddetlenmesine neden olabilir. FDA, statinlerin diğer hipolipidemiklerle kombinasyonları sonucunda ortaya çıkan yan etki insidansı değerlendirildiğinde fluvastatinin, kullanımı en güvenli türev olduğunu belirtmiştir. Özellikle fibratların statinlerle bir arada kullanılması miyopati riskini önemli derecede arttırabilmesi bakımından önemlidir. Fibratlar, karaciğer fonksiyonlarını değiştirerek statinlerin uptake'ini azaltırlar ve kan düzeylerini arttırırlar (49). Hafif renal yetersizliği olan hastalarda bu ilaç etkileşimi, fibratların büyük oranda böbreklerden elimine ediliyor olması nedeniyle oldukça artar. Hem renal yetmezliği hem de miyopatisi olan hastaların böyle bir kombinasyon kullanmaları halinde, miyopatinin rabdomiyolize dönüşme riskinin önemli derecede artacağı bildirilmiştir (84).Statinlerle fibratlar arasında ilaç etkileşiminin bir diğer nedeni her iki ilaç grubunun da glukuronidasyon yoluyla eleminize olmasıdır (30).

Statinler, teratojenik etkileri nedeniyle gebelikte kontrendikedirler (Hamilelik kategorisi: X). Bu ilaçları kullanan bayanların ilaç kullanımı esnasında ve bırakıldıktan 1 ay sonrasına kadar kontraseptif yöntemler kullanmaları gerekir. Kıkırdak ve kemik gelişimi üzerinde potansiyel bozucu etkileri nedeniyle emziren kadınlarda da kontrendikedirler (52).

2.3.6. Pleiotropik Özellikleri

Statinlerin DDL kolesterolü düşürücü etkilerinden bağımsız olarak, vücudumuzda pek çok organı, sistemi ve metabolik yolağı etkiledikleri ortaya konmuştur. Bu etkiler **pleiotropik etkiler** olarak adlandırılmaktadırlar (Tablo 3). Pleiotropik etkiler arasında statinlerin, antitrombotik, antioksidan, antiaterosklerotik, vazodilatör, endotelial NO sentezini arttırıcı ve endotel disfonksiyonunu iyileştirici, antiinflamatuvar, antikanserojen etkilerinin yer aldığı bildirilmektedir. Bu etkilerin genellikle statinlerin mevalonat yolağını inhibe etmeleri ile ilişkili olduğu ve mevalonat veya mevalonat yolağının ürünlerinden bazı izoprenoidlerin varlığında (GPPP gibi) statinlerin pleiotropik etkilerinin geriye döndüğü bildirilmektedir (3).

2.3.6.1. Antiinflamatuvar Etkileri:

Statinlerin antiinflamatuvar özellikleri ile direkt olarak antiaterosklerotik bir etki sağladıkları ortaya konmuştur. Rosuvastatinin aterosklerotik lezyonların sıklığında ve büyüklüğünde azalma sağladığı gösterilmiş ve bu durumun statinlerin pro-aterojenik özellik gösteren monosit kemoatraktant protein-1 (MCP-1) ve TNF- α düzeylerinde azalma sağlayarak endotele monosit göçünü azaltmalarından kaynaklandığı öne sürülmüştür. Statinler ayrıca makrofaj, nötrofil, lökosit gibi diğer inflamatuvar hücrelerin de endotele göçünü ve adhezyonunu engellemekte ve bu hücrelerin aktivitelerini düşürerek serbest radikallerin oluşumunu azaltmaktadırlar(3). Fluvastatinin trombosit aktive edici faktörün (PAF) etkinliğini zayıflatmak suretiyle lökositlerin endotel tabakasına göçünü azalttığı gözlenmiştir. Serivastatinin P-selektin aktivitesini azaltarak antiinflamatuvar etki gösterebileceği öne sürülmüştür. Serivastatinin özellikle CD11a, CD18 gibi adhezyon moleküllerinin aktivitelerini azaltarak antiinflamatuvar etki gösterdiği öne sürülmektedir. İnflamatuvar reaksiyonların ortaya çıkmasında proinflamatuvar moleküller olan interlökinlerin rolü önemlidir. Hücre kültüründe yapılan bir çalışmada, pravastatin ve fluvastatinin IL-6 ve IL-1b üretimini azalttıkları ortaya konmuştur. Bunlara ilaveten, inflamatuvar reaksiyonlarının gelişiminde önemli olan MCP-1 'in üretiminin özellikle atorvastatin, lovastatin ve pravastatin tarafından azaltıldığı bildirilmektedir (3,11).

İnfeksiyon oluşumu sırasında proinflamatuvar sitokinler (interlökinler özellikle IL-1) ve TNF- α , yüksek miktarlarda NO üretimini sağlayan iNOS ekspresyonunu arttırdığı ortaya konmuştur. Statinlerin iNOS ile ilişkili etkileri konusunda çelişkili bulgular söz konusudur. Statinlerin iNOS düzeyleri üzerinde farklı hücrelerde farklı etkiler gösterebilecekleri düşünülmektedir. Örneğin lovastatinle yapılan bir çalışmada, lovastatinin sıçan makrofajlarında sitokin kaynaklı iNOS aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Buna karşın, başka bir çalışmada statinlerin vasküler düz kasta sitokin kaynaklı iNOS aktivasyonunda artışa neden oldukları ve bu yolla NO üretimini arttırdıkları bildirilmiştir. (3, 11, 74)

2.3.6.2. Antitrombotik Etkileri:

Statinler, inflamatuvar hücrelerin faaliyetlerini engelleyerek antitrombotik etki gösterdikleri gibi direkt olarak tromboksan A₂ (TXA₂) üretimini inhibe ederek de anti-trombotik etkiler gösterirler. TXA₂ hem vasküler kontraksiyonu hem de trombosit agregasyonunu stimüle eden bir otakoiddir. Statinler, TXA₂ faaliyetlerini azaltmalarının yanı sıra COX-2 ekspresyonunu up-regüle ederek TXA₂'ye karşıt etki gösteren, antiagregan ve vazodilatör özellikteki prostasiklin (PGI₂) oluşumunu arttırmaları (3).

2.3.6.3. Damar Endotel Fonksiyonun Düzenlenmesi:

Statinlerin bir diğer pleiotropik etkisi damar endotelial fonksiyonun düzenlenmesi üzerinedir. Damar düz kas tonusunun lokal olarak düzenlenmesinde vazodilatör özellikteki NO ve PGI₂ gibi endojen maddeler ile TXA₂, ET-1 gibi vazokonstriktör maddeler görev alırlar. Vazodilatör ve vazokonstriktör maddeler arasındaki denge normal şartlarda vazodilatör maddeler yönündedir. Endotel kaynaklı bu vazodilatör maddelerin sentez ve salınımının azalması ile kendini gösteren endotel disfonksiyonunda damar düz kas tonusunu regüle eden dengenin vazokonstriktör maddeler lehine kaymasına neden olur. Endotel disfonksiyonu diyabet, sigara kullanımı, hipertansiyon ve LDL-kolesterol düzeyinin yükseldiği durumlarda sıklıkla görülmektedir.

Statinlerin kullanımı ile DDL-kolesterol düzeylerindeki azalma damarlarda endotel fonksiyonu iyileştirici bir etkiye neden olmaktadır. Statinlerin kolesterol düşürücü etkiden bağımsız olarak da endotel üzerinde olumlu etkiler gösterdiği belirlenmiştir. Örneğin, 4 hafta simvastatin kullanımından sonrasında endotelde NO kaynaklı vazodilatör etkide bir artış olduğu gösterilmiştir (69). Bunun yanı sıra, statinlerin vazokonstriktör özellikteki ET-1 sentezini konsantrasyon ve zaman bağımlı olarak inhibe etmesi de damar düz kas tonusu üzerindeki düzenleyici etkilerine katkıda bulunmaktadır (11).

2.3.6.4. Antioksidan Özellikleri:

Statinlerin en önemli pleiotropik özelliklerinden biri de antioksidan etkileridir. İn vitro ve in vivo çalışmalarda fluvastatinin DDL kolesterolün oksidasyona olan eğilimini azalttığı buna paralel olarak da süperoksit ve serbest radikallerin oluşumunu engellediği ortaya konmuştur (3). Hiperkolesterolemik hastalarda yapılan bir klinik çalışmada atorvastatinin 12 hafta süre ile kronik olarak kullanımının MPO ve NO kaynaklı oksidan maddelerin (peroksitnitrit; ONOO⁻) oluşumunu sağlayan büyük yolakları inhibe ederek sistemik antioksidan etki gösterdiği ortaya konmuştur (83). İn vitro ve in vivo çalışmalarda, simvastatinin plazma MDA düzeylerini azalttığı buna ilaveten, fluvastatinin süperoksit (O₂⁻) anyonu oluşumunda azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, hem in vitro hem de in vivo çalışmalarda, pravastatin, serivastatin ve atorvastatinin NADPH-oksidad aracılıklı O₂⁻ oluşumunu azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca atorvastatinin sıçan damar düz kaslarında antioksidan etkinlik gösteren katalaz enziminin upregülasyonuna yol açtığı da ortaya konmuştur. Statinler bu antioksidan etkileriyle NO'nun inaktivasyonunu azaltmak suretiyle etkinliklerinde artış sağladılar (11).

2.3.6.5. Diğer Pleiotropik Özellikleri:

Son dönemlerde, statinlerin osteoporoz üzerinde yararlı etkileri olabileceği fikri gündeme gelmiştir (3). Yapılan çalışmalarda, statinlerin postmenapozal evredeki kadınlarda, kırık riskini azalttığı gözlenmiştir. Ayrıca, simvastatin, lovastatin ve fluvastatinin kemik oluşumunu stimüle ettiği de ortaya konmuştur (74). Her ne kadar in

vivo ve in vitro koşullarda yapılan deneylerde statinlerin osteoporozaya karşı olumlu etkilerinin olabileceğine dair bulgular söz konusu ise de, bu durum randomize kontrollü çalışmalarla desteklenmelidir (3,11).

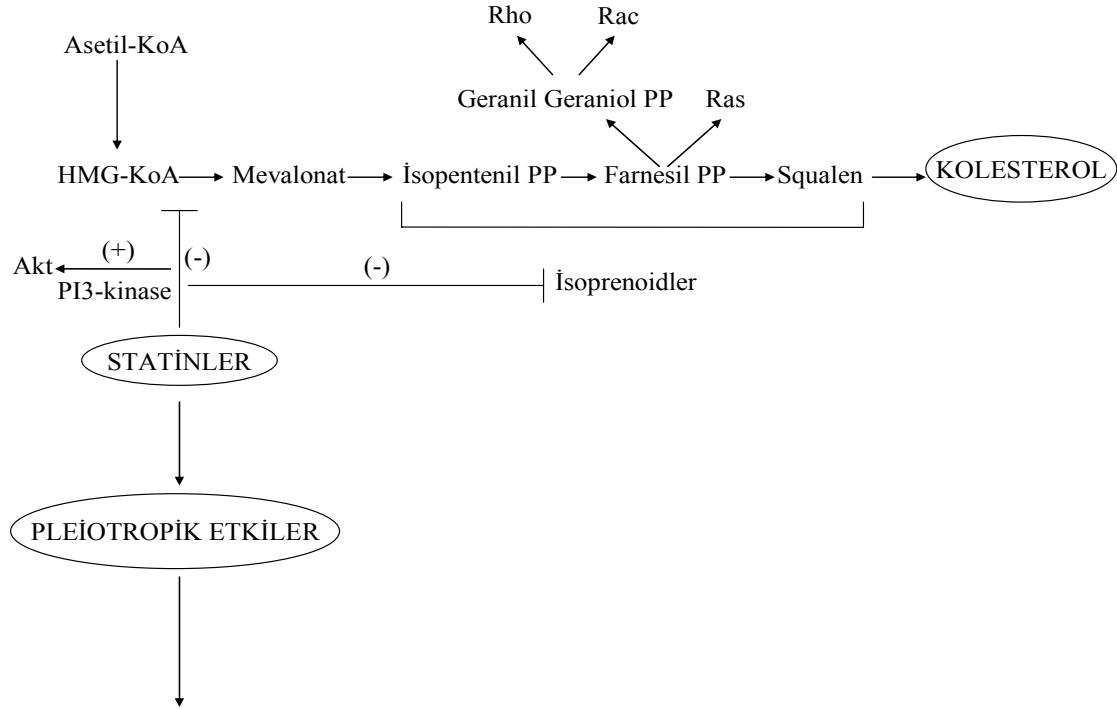
Statinlerin, endotelyal disfonksiyon, inflamasyon ve nörohormonal dengesizlikle yakından ilişkili bir sendrom olan konjestif kalp yetmezliğinde de yararlı olabileceği düşünölmektedir. Bu yararların, statinlerin önceden bahsedilen pleiotropik etkilerinden özellikle antiinflamatuvar ve endotelyal disfonksiyonunu iyileştirici etkileriyle ilişkili olabileceği düşünölmektedir. Retrospektif çalışmalarda, acil kalp nakline ihtiyaç duyan ve iskemik ve non-iskemik kalp hastalığı olan kişilerde, statin kullanımının mortaliteyi anlamlı derecede azalttığı ortaya konmuş ve bu durumun statinlerin kolesterol düşürücü etkilerinden ve eşzamanlı antihipertansif (ACE inhibitörü, Beta bloker) ilaç kullanımından bağımsız olarak oluştuğu düşünölmüştür (3, 11).

Nefropati, özellikle diyabetli hastalarda gözlenen önemli bir komplikasyondur. Statinlerin, diyabetli hastalarda nefropati oluşumu ve hastalığın son evresine ilerleme hızının yavaşlatılması konusunda olumlu etkileri olabileceği düşünölmektedir. Diyabetik nefropatinin patolojisinde, ekstrasellöler matrixin glomeröler etrafında akumülasyonu ve lökosit infiltrasyonu önemli rol oynamaktadır. Bu durum glomeruler hipertrofi ve proteinüriye yol açmaktadır. Deneysel hayvan modeli kullanılarak yapılan bir çalışmada serivastatin kullanımının glomeröler hipertrofi ve albuminüriyi azalttığı gözlenmiştir. Bu etkide serivastatinin glomeröler endotelyal hücrelerde lökosit adhezyon molekülünün ekspresyonunu inhibe etmesinin ve buna bağılı olarak glomerölere makrofaj göçünün engellemesinin etkili olabileceği düşünölmektedir. Statinlerin bir başka böbrek rahatsızlığı olan kronik glomeröler nefritte de olumlu etkiler gösterebileceği düşünölmektedir. Bu etkide statinlerin glomerullerde monosit göçünü azaltmasının ve trombosit aktivasyonunu arttırmasının rolü olabileceği düşünölmektedir (3, 11).

Statinlerin pleiotropik etkileri ile koroner damar hastalığı olan hastalarda inme riskini azaltabileceği de düşünölmektedir. Statinlerin santral sinir sistemi üzerindeki olumlu etkilerinin, NO üretimi ile serebral damarlarda vazodilatör cevabın kan akımının artışı ve

apoptozisin önlenmesi ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Örneğin atorvastatin ve simvastatinle yapılan bir çalışmada inme modeli oluşturulan sıçanlarda serebral kan akımının bu ilaçlar tarafından artırıldığı ve infarkt alanının azaltıldığı gösterilmiştir (3, 11).

Son yapılan çalışmalarda statinlerin kanser tedavisiyle ilgili kullanımları sık sık gündeme gelmektedir. Statinlerin bu amaçla kullanımında temel görüş bu ilaçların, pleiotropik etkileri sayesinde antikanserojen özellikteki ilaçların etkinliğini arttırabileceği yönündedir. Hücre kültürü çalışmalarında statinlerin, kanser hücrelerinin apoptozisinde artışa neden olduğu ve böylece tümör büyümesinde azalmaya neden olduğu ortaya konmuştur (3, 11, 47, 74). Statinlerin ayrıca, tümör büyümesinde önemli yeri olan anjiyogenezi de baskıladığı benzer çalışmalarla ortaya konmuştur. Randomize bir klinik çalışmada ise, pravastatin kullanan hepatoselüler karsinomu olan hastalarda yaşam süresinin uzadığı görülmüştür. Statinlerin kanser üzerindeki baskılayıcı etkilerini 2-45mg/kg/gün gibi çok yüksek dozlarda oluşturabildikleri ortaya konmuştur (47).

Tablo 3. Statinlerin pleiotropik etkileri

-Trombosit aktivasyonunun inhibisyonu	↗	Kanser
-Plak stabilitesinde artış	↗	Otoimmün hastalıklar (romatoid artrit, diabetes mellitus, psoriasis)
-Vasküler inflamasyonda azalma	→	Osteoporoz
-Düz kas hipertrofinde azalma	↘	Kardiyovasküler hastalıklar (hipertansiyon, iskemik, inme)
-Düz kas proliferasyonunda azalma	↘	SSS hastalıkları (alzheimer)
-NO sentezinde artış		İnflamatuvar barsak hastalıkları (kolit)
-Endotel disfonksiyonunda azalma		Maküler dejenerasyon
-Vazodilatasyon		
-Serbest radikal oluşumunda azalma		
-Sinoviyal hiperplazi		
-Kemik erozyonunun ilerleyişinin engellenmesi		
-İnflamatuvar medyatörlerin oluşumunda azalma		
-Lökosit endotel etkilerinin engellenmesi		
-Apoptozisde artış		
-Koroidal neovaskülarizasyonda azalma		

PP: Pirofosfat

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Deney Hayvanları

Deneylerde her iki cinsiyetten ortalama 180-240 g ağırlığında Wistar Albino sıçanlar kullanılmıştır. Sıçanlar, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Birimi'nden temin edilmiştir. Hayvanlar standart sıçan yemi ile beslenmişlerdir. Çeşme suyu içme suyu olarak kullanılmıştır. Hayvanlar 20 ± 2 °C'de 12 saat aydınlık 12 saat karanlık periyodunun sağlandığı bir ortamda muhafaza edilmişlerdir. Deney sonuçlarının sirkadiyen ritme bağlı değişiklikler göstermesini engellemek için sıçanların deneye alınma saatinin hergün aynı olmasına dikkat edilmiştir. Deneye alınacak sıçanlar skatofajiyi önlemek amacıyla altında delikli tel bulunan kafeslere alınmış ve 24 saat boyunca sadece su içmelerine izin verilerek aç bırakılmışlardır.

Bu çalışma İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hayvan Etik Kurulu'nun onayı [**Karar no:95 Sayı: 560 Tarih: 11/Ocak/2007**] alınarak yapılmıştır.

3.2. Kullanılan Aletler

- Elektronik terazi (Sartorius)
- Elektronik hassas terazi (Sartorius)
- Ses dalgalı su banyosu (Azaklı)
- Tail cuff sistemi (sistolik kan basıncı ölçümü için) (Power lab-ADInstruments)
- Santrifüj (3000 devir/dk) (Ettich)
- Derin dondurucu (-20 °C ve -80 °C) (Electrolux)
- Otomatik pipet (Eppendorf, 10-100µl)
- Tüp (Eppendorf, 1 ml)

- Spektrofotometre (Schwadzu)
- Spektrofotometrik ölçüme uygun total kolesterol kiti (System)
- Mikrotom bıçağı (Feater)
- Mikrotom (Leica)
- Mikroskop (Olympos)
- Fotoğraf Makinası (Olympos®)
- Cam malzeme (beher, erlen, balon joje, tüp (10 ml)
- Cerrahi makas ve pens
- Gavaj için paslanmaz çelik sonda (5,5cm)
- Havan, havaneli
- Altında delikli tel bulunan özel kafesler (10 Adet)
- Enjektör (1 ve 5 ml)
- Doku saklama kabı
- Doku takip kaseti
- Lamel

3.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Hazırlanışları

-Metil selüloz (MC) (Merck®)

% 0,5'lik olarak hazırlanmıştır.

-Atorvastatin (Sanovel®)

HMG Co-A redüktaz inhibitörü. Deney günü % 0,5'lik metil selülozda taze olarak süspande edilmiştir.

-NaHCO₃ (Merck®)

% 5'lik (a/v) çözeltisi hazırlanmıştır.

-İndometazin (Sigma[®])

NSAİİ, Prostaglandin sentez inhibitörü. % 5'lik (a/v) NaHCO₃'ta çözülmüştür.

-NaCl (Merck[®])

%0,9 'luk (a/v) olarak hazırlanmıştır.

-İndüklenebilir nitrik oksid sentaz inhibitörü (1400W) (Tocris[®])

%0,9'luk NaCl'de çözülmüştür.

-Mevalonat (Mevalonik asit lakton) (Sigma[®])

Kolesterolün öncül maddesi. Distile suda çözülmüştür. Stok çözeltisi 125 mg/5ml olarak hazırlanmıştır.

-Formaldehid (Merck[®])

Histolojik inceleme için doku tespit edici olarak kullanılmıştır. % 37'lik formaldehid distile su ile % 10'luk çözeltisine seyreltilmiştir

-Dietyl eter (Merck[®])

Etken veya kimyasal maddeler sıçanlara 0.30-0.40 ml hacimde uygulanmıştır. Etken madde ile aynı yoldan ve aynı hacimde verilen çözücülerin incelenen parametreleri etkilemediği belirlenmiştir.

3.4. Yöntem

Bu çalışmada yürütülen farmakolojik deneyler İ.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı'nda, biyokimyasal ölçümler İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı'nda, histopatolojik incelemeler ise İ.Ü.Veterinerlik Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir.

3.4.1. Sıçanlarda İndometazinle Gastrik Ülser Oluşturulması

Sıçanlar skatofajiyi önlemek amacıyla altı delikli tel içeren özel kafeslerde 24 saat boyunca yem verilmeden ve sadece su içmelerine izin verilerek aç bırakılmışlardır. Gece gündüz ışık ritmlerine ve deneye başlanma saatinin aynı olmasına dikkat edilerek bu sürenin sonunda hafif eter anestezisi altında sıçanlara 30 mg/kg dozda indometazin veya çözücüsü % 5 NaHCO₃ oral gavaj yoluyla verilmiştir.

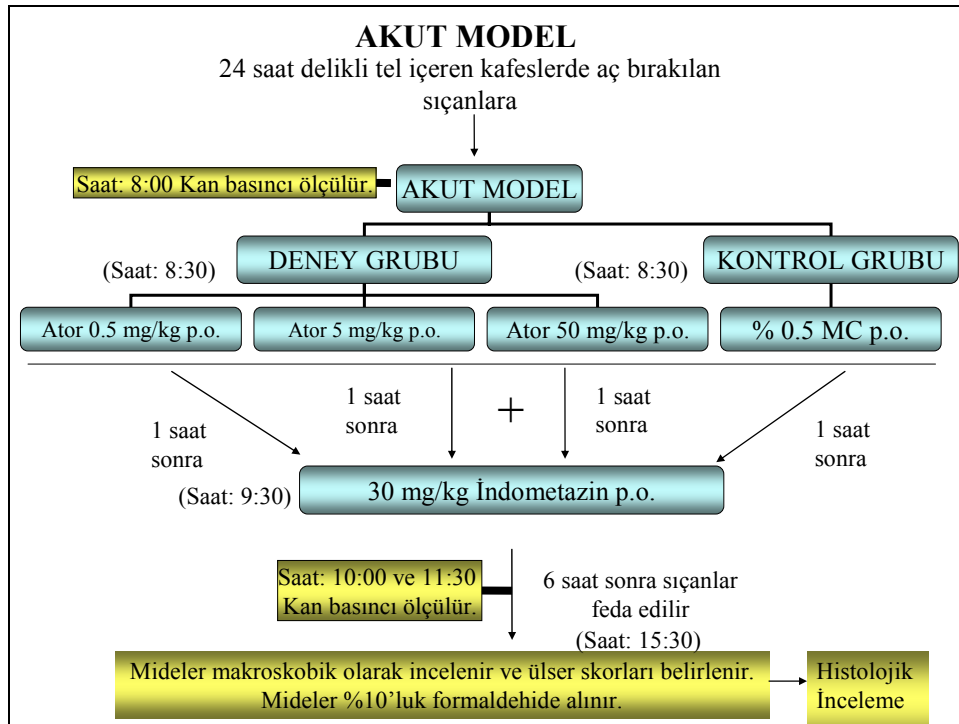
İndometazin veya çözücüsünün uygulamasının ardından sıçanlar tekrar altı delikli tel içeren kafeslere yerleştirilmiş ve yem yemelerine izin verilmeyerek 6 saat süreyle ülser lezyonlarının oluşması için bekletilmişlerdir. 6 saatin sonunda sıçanlar servikal dislokasyon yolu ile feda edilerek mideleri izole edilmiş ve 37 °C'deki serum fizyolojik içeren petri kutularına alınmıştır. Mideler küçük kurvatür boyunca açılarak iç kısımları serum fizyolojik ile dikkatle temizlenmiş ve lümen kısmı dışa gelecek şekilde el baş parmağına geçirilerek ülser lezyonları belirlenmiştir. Ölçüm mm ölçekli bir cetvel yardımıyla büyüteç altında yapılmıştır. 1mm ve daha büyük lezyonlar en uzun yerinden “mm” olarak ölçülmüştür. Mukoza lezyonlarının 1 mm'den küçük olanları peteşi olarak değerlendirilmiş ve 5 peteşi 1mm olarak kabul edilmiştir. Her mide için ölçüm sonuçları toplanarak ülser skorları (mm) belirlenmiş ve daha sonra deney gruplarına ait ortalama değerler hesaplanmıştır.

3.4.2. İndometazin İle Oluşturulan Gastrik Ülser Üzerinde Atorvastatinin Etkisinin İncelenmesi

Atorvastatinin indometazin ile oluşturulan gastrik ülser lezyonlarındaki etkisi belirlenen dozlarının (0,5mg/kg, 5mg/kg ve 50 mg/kg) sıçanlara tek uygulama (akut model) ve 5 gün süreyle uygulanması (subkronik model) sonrasında değerlendirilmiştir.

3.4.2.1. Akut Model

24 saatlik açlık periyodunun ardından 0,5mg/kg, 5mg/kg ve 50 mg/kg dozlarında atorvastatin veya çözücüsü % 0,5 metil selüloz (MC) hafif eter anestezisi altında sıçanlara oral yoldan uygulanmıştır. İlaç ya da çözücü uygulamalarından 1 saat sonra yine oral yoldan 30 mg/kg indometazin verilmiş ve sıçanlar tekrar delikli tel içeren özel kafeslere alınarak 6 saat süreyle bekletilmişlerdir. İndometazin uygulamasından 6 saat sonra ise sıçanlar feda edilmiş, mideleri çıkarılarak ülser lezyonları makroskobik yöntemle incelenmiş ve ülser skorları (mm) belirlenmiştir. (Şekil 1)

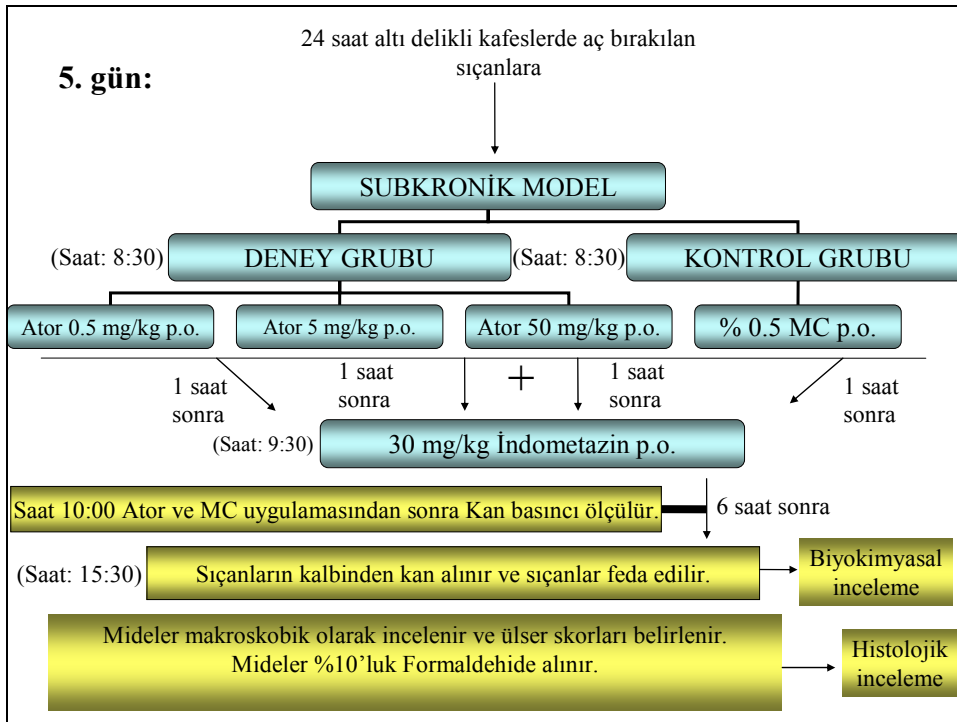
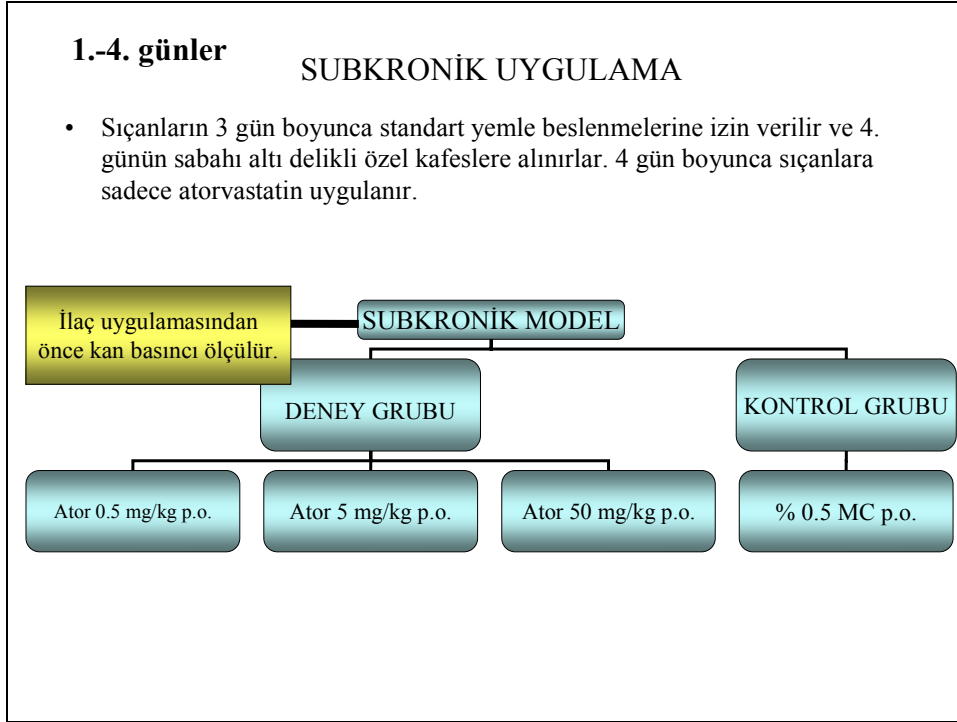


Şekil 1. Sıçanlarda indometazininle oluşturulan gastrik ülser lezyonları üzerinde atorvastatinin 0,5 mg/kg, 5 mg/kg ve 50 mg/kg dozlarının tek uygulama sonrasında etkisinin incelendiği (akut model) çalışmanın şeması.

Ator: Atorvastatin

3.4.2.2. Subkronik Model

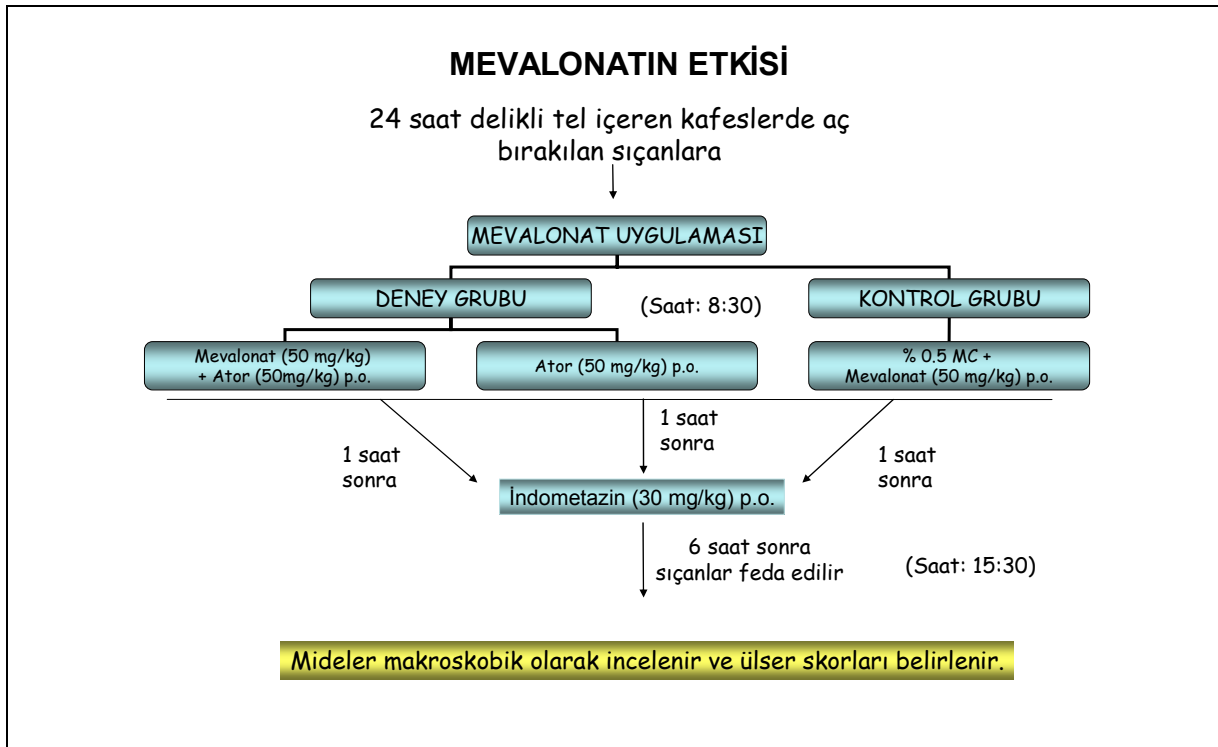
Sıçanlara 5 gün süreyle her gün aynı saatte olacak şekilde 0,5 mg/kg, 5 mg/kg ve 50 mg/kg dozlarında atorvastatin veya çözücüsü % 0,5 MC hafif eter anestezisi altında oral yoldan uygulanmıştır. 5. gün atorvastatin uygulamasından 1 saat sonra sıçanlara 30 mg/kg dozda indometazin oral yoldan verilmiştir. İlaç ya da çözücü uygulamalarından sonra sıçanlar tekrar delikli tel içeren özel kafeslere alınmış ve 6 saat süreyle bekletilmişlerdir. İndometazin uygulamasından 6 saat sonra sıçanlar feda edilmiş, mideleri çıkarılarak ülser lezyonları makroskobik yöntemle incelenmiş ve ülser skorları (mm) belirlenmiştir. (Şekil 2)



Şekil 2. Sıçanlarda indometazininle oluşturulan gastrik ülser lezyonları üzerinde subkronik (5 gün) olarak uygulanan atorvastatinin (0,5 mg/kg, 5 mg/kg ve 50 mg/kg) etkilerinin incelendiği (subkronik model) çalışmanın şeması.

3.4.3. Atorvastatinin İndometazin Ülseri Üzerindeki Etkisinde Mevalonat Yolağının Rolünün İncelenmesi

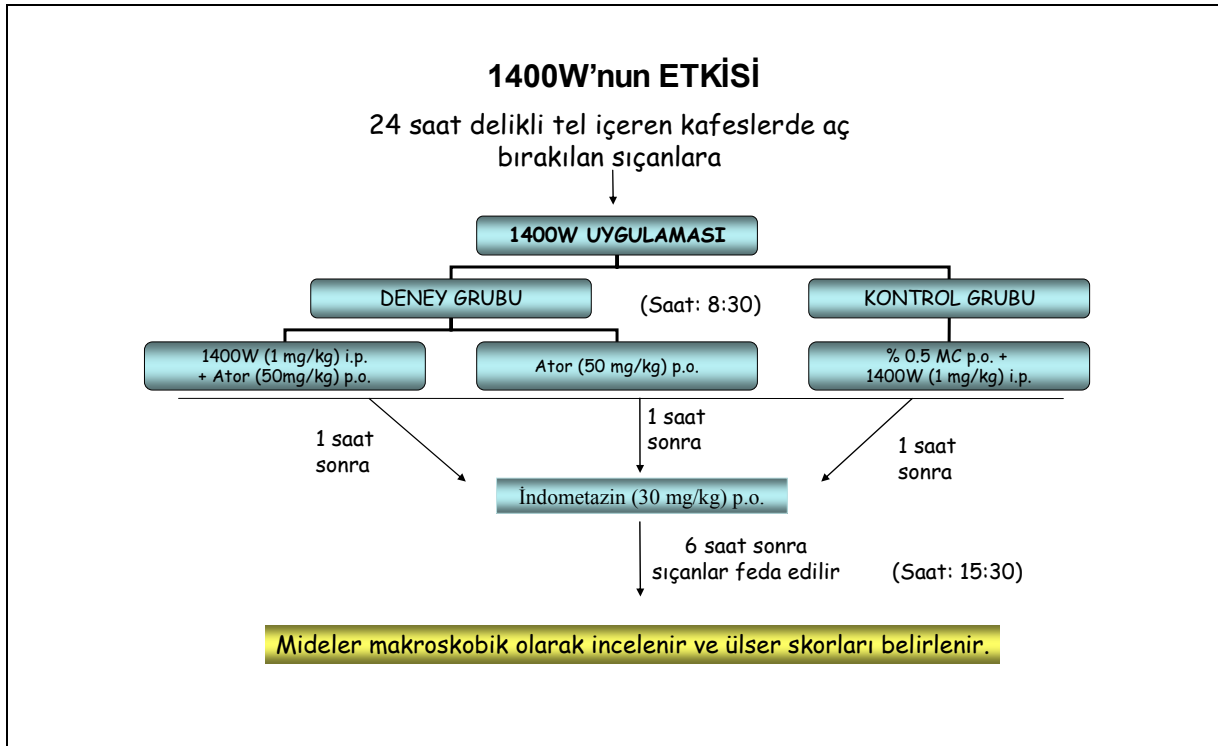
Atorvastatinin indometazin ülseri üzerindeki etkisinde mevalonat yolağının rolü atorvastatinin 50 mg/kg dozda uygulandığı akut modelde incelenmiştir. Kolesterolün öncül maddesi mevalonat (50 mg/kg), atorvastatin (50 mg/kg) veya çözücüsü % 0,5 MC uygulamasıyla eş zamanlı olarak oral yoldan uygulanmıştır. Paralel deney gurubundaki sıçanlara ise sadece 50 mg/kg dozda atorvastatin uygulanmıştır. 1 saat sonra sıçanlara oral yoldan 30 mg/kg indometazin verilmiştir. Bu uygulamalardan sonra sıçanlar tekrar delikli tel içeren özel kafeslere alınmış, 6 saat süreyle bekletilmişlerdir. İndometazin uygulamasından 6 saat sonra ise sıçanlar feda edilmiş, mideleri çıkarılarak ülser lezyonları makroskobik yöntemle incelenmiş ve ülser skorları (mm) belirlenmiştir. (Şekil 3)



Şekil 3. Atorvastatinin (50 mg/kg) sıçanlarda indometazinle oluşturulan gastrik ülser lezyonları üzerindeki etkisinde mevalonat yolağının rolünün incelendiği çalışmanın şeması.

3.4.4. Atorvastatinin İndometazin Ülseri Üzerindeki Etkisinde iNOS'un Rolünün İncelenmesi

Atorvastatinin indometazin ülseri üzerindeki etkisinde iNOS'un rolünü incelemek üzere sıçanlara iNOS'un spesifik inhibitörü 1400W (1 mg/kg) uygulanmıştır. 1400W'nun etkisi atorvastatinin 50 mg/kg dozda uygulandığı akut modelde incelenmiştir. 1400W, 50 mg/kg atorvastatin veya çözücüsü % 0,5 MC uygulamasıyla eş zamanlı olarak intraperitoneal yoldan uygulanmıştır. Paralel deney gurubundaki sıçanlara ise sadece 50 mg/kg dozda atorvastatin uygulanmıştır. 1 saat sonra sıçanlara oral yoldan indometazin verilmiştir. Bu uygulamalardan sonra sıçanlar tekrar delikli tel içeren özel kafeslere alınmış, 6 saat süreyle bekletilmişlerdir. İndometazin uygulamasından 6 saat sonra sıçanlar feda edilmiş, mideleri çıkarılarak ülser lezyonları makroskobik yöntemle incelenmiş ve ülser skorları (mm) belirlenmiştir. (Şekil 4)



Şekil 4. Atorvastatinin sıçanlarda indometazinle oluşturulan gastrik ülser lezyonları üzerindeki etkisinde iNOS'un rolünün incelendiği çalışmanın şeması.

3.4.5. Atorvastatinin Gastrik Ülser Oluşumu Üzerinde Direkt Etkisinin İncelenmesi

Atorvastatinin direkt olarak ülserojenik bir etkisinin olup olmadığı da araştırılmıştır. Direkt etki atorvastatinin 0,5 mg/kg, 5 mg/kg ve 50 mg/kg dozlarında tek doz olarak ve subkronik (5 gün) olarak uygulanması sonrasında incelenmiştir. Bu sıçanlara indometazin uygulaması yapılmamıştır. Paralel olarak çalışılan kontrol grubuna, atorvastatinin çözücüsü % 0,5 MC verilmiştir. 24 saatlik açlık periyodunun ardından tek doz ya da subkronik (5 gün) olarak atorvastatinin uygulandığı sıçanlar, delikli tel içeren özel kafeslere alınarak 7 saat süreyle bekletilmişlerdir. Paralel olarak atorvastatinin çözücüsü MC'nin uygulandığı sıçanlar da aynı şekilde 7 saat süreyle bekletilmişlerdir. Bu sürenin sonunda sıçanlar feda edilmiş ve mideleri çıkarılarak makroskobik ve mikroskobik olarak incelenmiştir.

3.4.6. Sistolik Kan Basıncının Ölçülmesi

Atorvastatinin vasküler düz kasları gevşetici etkisi olduğu bilinmektedir. Bu nedenle çalışmada atorvastatinin akut ve subkronik modeldeki uygulamaları sırasında sıçanların sistolik kan basıncı düzeyleri üzerindeki etkisi incelenmiştir. Sıçanlarda sistolik kan basıncı kaudal arterden non-invaziv ve indirekt bir yöntem olan tail-cuff tekniğiyle ölçülmüştür. Kan basıncı ölçümü için sıçanlar kuyrukları dışarıda kalacak şekilde hareket edemeyecekleri özel bir rezervuara yerleştirilmiştir. Sıçanların kuyruklarının etrafına kan basıncını ölçerek sisteme ileten bir manşon (cuff) yerleştirilmiştir. Bu sistemde manşon (cuff) pompayla şişirilerek sıçanın kuyruğundaki kaudal arterde oklüzyon oluşturulmakta ve manşon (cuff) sistem tarafından otomatik olarak gevşetilmeye başlanınca kaudal arterden geçen kanın basıncı değerleri indirekt yolla bilgisayara kaydedilmektedir. Sistolik kan basıncı değerleri bir plato seviyesine ulaşana kadar sıçanlar rezervuar içinde tutulmuştur. Sistolik kan basıncı ölçümü hem akut hem de subkronik modellerde yapılmıştır.

3.4.6.1. Akut Modelde Sistolik Kan Basıncı Ölçümü

Sistolik kan basıncı ölçümü, sıçanlara atorvastatin (0,5mg/kg, 5mg/kg ve 50 mg/kg) veya % 0,5 MC uygulamasından önce ve bu uygulamaların yapılmasından 1.5 ve 3 saat sonra olmak üzere toplam 3 kez yapılmıştır. (Şekil 1)

Elde edilen kan basıncı değerleri her grup için bu 3 zaman noktasında belirlenmiş ($t_0, t_{1.5}$ ve t_3) ve ortalamaları hesaplanmıştır.

3.4.6.2. Subkronik Modelde Sistolik Kan Basıncı Ölçümü

Sıçanların kan basınçları 1. günün sabahı atorvastatin (0,5 mg/kg, 5 mg/kg ve 50 mg/kg) veya % 0,5 MC uygulamasından önce ve 5. günün sabahı aynı uygulamaların yapılmasından 1,5 saat sonra olmak üzere toplam 2 kez ölçülmüştür. (Şekil 2)

Elde edilen kan basıncı değerleri her grup için bu 2 zaman noktasında (t_0 ve t_1) belirlenmiş ve ortalamaları hesaplanmıştır.

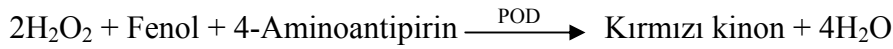
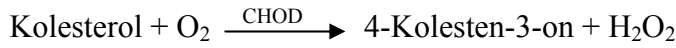
3.4.7. Biyokimyasal Yöntem

3.4.7.1. Kan Kolesterol Düzeylerinin Spektrofotometrik Olarak Ölçülmesi

Atorvastatinin indometazin ile oluşturulan mide ülseri üzerindeki etkisinde kan kolesterol düzeylerini düşürücü etkisinin olası rolünü incelemek üzere atorvastatinin subkronik olarak (5 gün) uygulandığı deney gruplarında kan kolesterol düzeyleri ölçülmüştür.

Kan örnekleri 5. günün sonunda sıçanlar feda edilmeden önce kalpten bir enjektör yardımıyla alınmış ve kuru cam tüp içine yerleştirilmiştir. Daha sonra cam tüplerin ağzları sıkıca kapatılarak, 3000 devir/dk hızda 5 dakika süreyle santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonunda üstte ayrılmış serum otomatik pipetle çekilerek ependorflar içine alınmıştır. Serumla dolu ependorf tüpler -80 °C'de muhafaza edilmiş ve daha sonra kolesterol kiti kullanılarak spektrofotometrede enzimatik kolorimetik yöntemle serum kolesterol düzeyleri tayin edilmiştir.

Kolesterolün spektrofotometrede enzimatik kolorimetrik tayini 520 nm dalga boyunda yapılmıştır. Tayin şu prensibe dayanmaktadır.



CHOD: Kolesterol oksidaz

CHE: Kolesterol esteraz

POD: Peroksidaz

3.4.8. Histolojik İnceleme Yöntemi

3.4.8.1. Mikroskopik İnceleme

Ülser skorları belirlenen mideler % 10'luk formaldehit solüsyonu içerisine alınarak tespit edilmiştir. Dokular rutin takip işlemlerinden geçirildikten sonra parafin bloklara gömülmüştür. Mikrotom aracılığı ile 5-6 µm kalınlığında alınan kesitler hemotoksilen/eozin ile boyanmış ve preparatlar, ışık mikroskobu altında incelenmiştir. Hazırlanan kesitlerden farklı gruplara ait mide örneklerinin histolojik yapılarını gösteren resimler çekilmiştir.

3.4.8.2. Nötrofil Lökosit Sayısının Belirlenmesi

Hazırlanan histolojik kesitlerde ışık mikroskobu altında 40X büyütmede 10 alan sayılmış ve ortalama bir alana düşen nötrofil lökosit sayısı hesaplanmıştır.

3.4.9. İstatiksel Analiz Yöntemi

Sonuçlar ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir. Deneyledeki n sayısı her bir deney grubunda kullanılan sıçan sayısını göstermektedir.

Deney sonuçlarının istatistiksel olarak değerlendirilebilmeleri için her grubun ortalama ve standart hataları alınarak kontrol ve deney grupları arasında Student's unpaired (eşleştirilmemiş) t-testi veya paired (eşleştirilmiş) t testi, deney grupları arasında ise tek yönlü ANOVA testi ve sonrasında Turkey-Kramer çoklu karşılaştırmalar testi ile önem kontrolü yapılmıştır. 0.05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

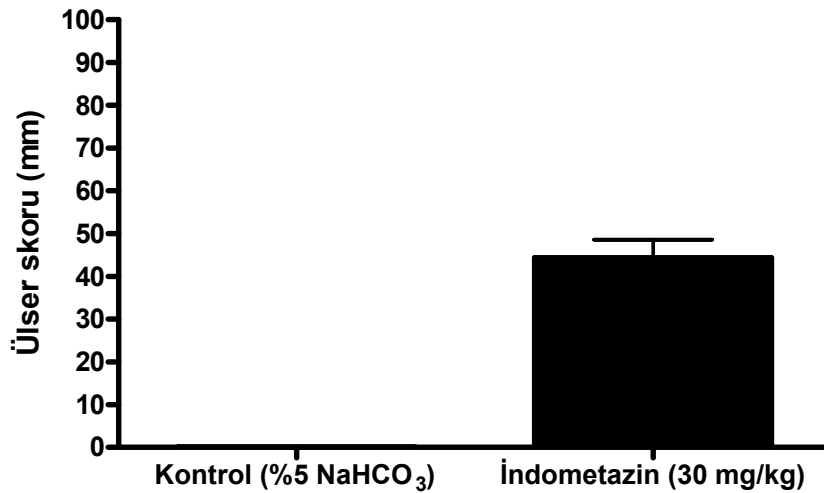
4. BULGULAR

4.1. İndometazinin Gastrik Ülser Oluşturucu Etkisi

Bir gün öncesinde aç bırakılan sıçanlara 30 mg/kg dozda uygulanan indometazinin gastrik mukozada ülser lezyonlarına neden olduğu gözlenmiştir. Buna karşın indometazinin çözücüsünün (% 5 NaHCO₃) uygulandığı sıçanların midelerinde herhangi bir ülser lezyonuna rastlanmamıştır. (Tablo 4, Şekil 5)

Tablo.4. Sıçanlarda oral yoldan indometazin (30 mg/kg) veya çözücüsü (% 5 NaHCO₃) uygulanmasının gastrik mukoza üzerindeki ülseratif etkisi.

	Ülser Skoru (mm)	n
Kontrol (%5 NaHCO₃)	0	8
İndometazin (30 mg/kg)	44.35±4.20	9



Şekil 5. Sıçanlarda oral yoldan indometazin (30 mg/kg) veya çözücüsü (% 5 NaHCO₃) uygulanmasının gastrik mukoza üzerindeki etkisi. (n: 8-9)

4.2. İndometazin İle Oluşturulan Gastrik Ülser Üzerinde Atorvastatinin Etkisi

4.2.1. Akut Model

0,5 ve 5 mg/kg dozlarda atorvastatin uygulanan sıçanlarda indometazin ile elde edilen gastrik ülser skorları, kontrol grubuna göre (MC) istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmamıştır. Buna karşın 50 mg/kg dozda uygulanan atorvastatin, indometazinle oluşan gastrik ülser lezyonlarını şiddetlendirmiş ve ülser skorunda istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden olmuştur. Ayrıca, 50 mg/kg dozda atorvastatin varlığında elde edilen ülser skoru 0,5 mg/kg ve 5 mg/kg dozlarda uygulanan atorvastatin varlığında elde edilen ülser skorlarından istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmuştur (Şekil 6,7,8,9,10, Tablo 5).

Öte yandan atorvastatinin çözücüsü MC'nin varlığında indometazinle elde edilen gastrik ülser skorları bu çözücünün yokluğunda indometazinle elde edilen ülser skorlarından farklı bulunmamıştır. (45.99 ± 4.36 mm n:16 vs 44.35 ± 4.20 mm n:9, $p>0.05$)



Şekil 6. Sıçanlarda indometazinle oluşturulan gastrik ülser lezyonları (Akut model, MC + İndometazin - Kontrol)



Şekil 7. Sıçanlarda indometazinle oluşturulan gastrik ülser lezyonları üzerinde 0,5 mg/kg atorvastatinin etkisi (Akut model).



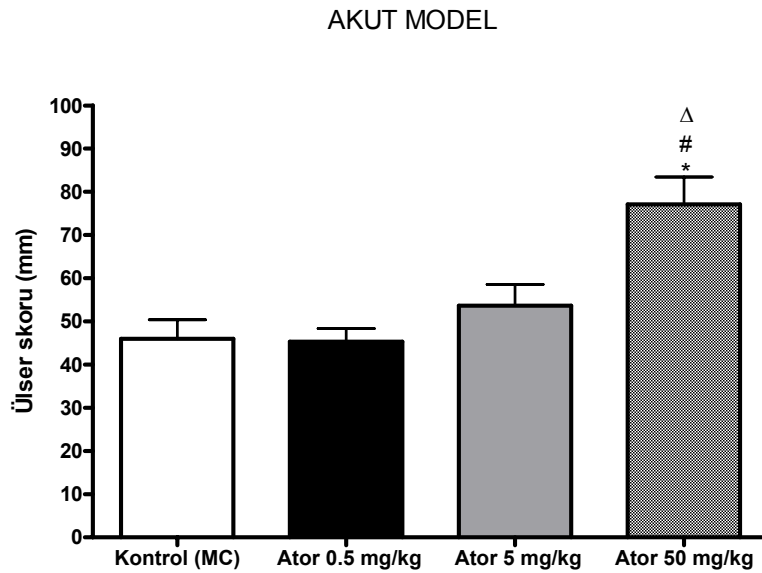
Şekil 8. Sıçanlarda indometazinle oluşturulan gastrik ülser lezyonları üzerine 5 mg/kg atorvastatinin etkisi (Akut model).



Şekil 9. Sıçanlarda indometazinle oluşturulan gastrik ülser lezyonları üzerine 50 mg/kg atorvastatinin etkisi (Akut model).

Tablo 5. Sıçanlarda indometazinle (30 mg/kg) oluşturulan gastrik ülser lezyonları üzerinde atorvastatinin çeşitli dozlarının (0,5mg/kg, 5mg/kg ve 50 mg/kg) etkisi (Akut model).

	Ülser Skoru (mm)	N
Kontrol (MC)	45.99 ± 4.36	16
Atorvastatin (0.5 mg/kg)	45.27 ± 3.10	9
Atorvastatin (5 mg/kg)	53.66 ± 4.93	13
Atorvastatin (50 mg/kg)	77.10 ± 6.34 * # Δ	15



Şekil 10. Sıçanlarda indometazinle (30 mg/kg) oluşturulan gastrik ülser lezyonları üzerinde atorvastatinin çeşitli dozlarının (0,5mg/kg, 5mg/kg ve 50 mg/kg) etkisi (Akut model) (n: 9-16)

* p<0.001 Kontrol (MC) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir.

p<0.01 0.5 mg/kg atorvastatin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir.

Δ p<0.05 5 mg/kg atorvastatin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir.

4.2.2. Subkronik Model

0,5 ve 5 mg/kg dozlarda atorvastatinin subkronik (5 gün) olarak uygulandığı sıçanlarda indometazin ile elde edilen gastrik ülser skorları kontrol grubuna göre (MC) istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmamıştır. Buna karşın 50 mg/kg dozda uygulanan atorvastatin indometazinle oluşan gastrik lezyonlarını şiddetlendirmiş ve ülser skorunda istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden olmuştur. Ayrıca, 50 mg/kg dozda atorvastatin varlığında elde edilen ülser skoru 0,5 mg/kg ve 5 mg/kg dozlarda uygulanan atorvastatin varlığında elde edilen ülser skorlarından istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmuştur. (Şekil 11,12,13,14,15, Tablo 6).



Şekil 11. Sıçanlarda indometazinle oluşturulan gastrik ülser lezyonları. (Subkronik model, MC + İndometazin – Kontrol)



Şekil 12. Subkronik olarak uygulanan 0,5 mg/kg atorvastatinin sıçanlarda indometazinle oluşturulan gastrik ülser lezyonları üzerine etkisi (Subkronik model).



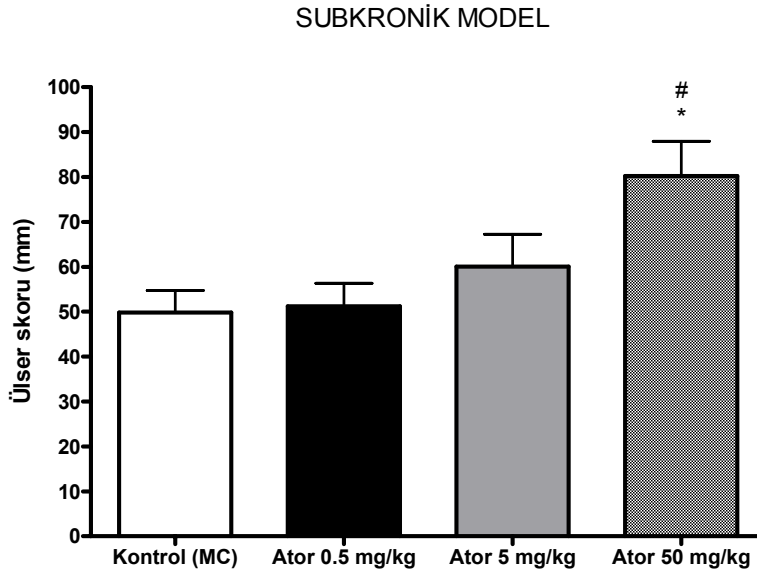
Şekil 13. Subkronik olarak uygulanan 5 mg/kg atorvastatinin sıçanlarda indometazinle oluşturulan gastrik ülser lezyonları üzerine etkisi (Subkronik model).



Şekil 14. Subkronik olarak uygulanan 50 mg/kg atorvastatinin sıçanlarda indometazinle oluşturulan gastrik ülser lezyonları üzerine etkisi (Subkronik model).

Tablo 6. Sıçanlarda indometazinle oluşturulan gastrik ülser lezyonları üzerinde atorvastatinin çeşitli dozlarının (0,5 mg/kg, 5 mg/kg, 50 mg/kg) subkronik (5 gün) olarak uygulanmasının etkisi.

	Ülser Skoru (mm)	n
Kontrol (MC)	49.84 ± 4.90	10
Atorvastatin (0.5 mg/kg)	51.17 ± 5.17	7
Atorvastatin (5 mg/kg)	55.39 ± 6.20	8
Atorvastatin (50 mg/kg)	80.21 ± 7.75 * #	10



Şekil 15. Subkronik (5 gün) olarak 0,5 mg/kg, 5 mg/kg, 50 mg/kg dozlarında uygulanan atorvastatinin sıçanlarda indometazinle (30 mg/kg) oluşturulan gastrik ülser lezyonları üzerine etkisi. (n:7-10)

* p<0.01 Kontrol grubuna (MC) göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir.

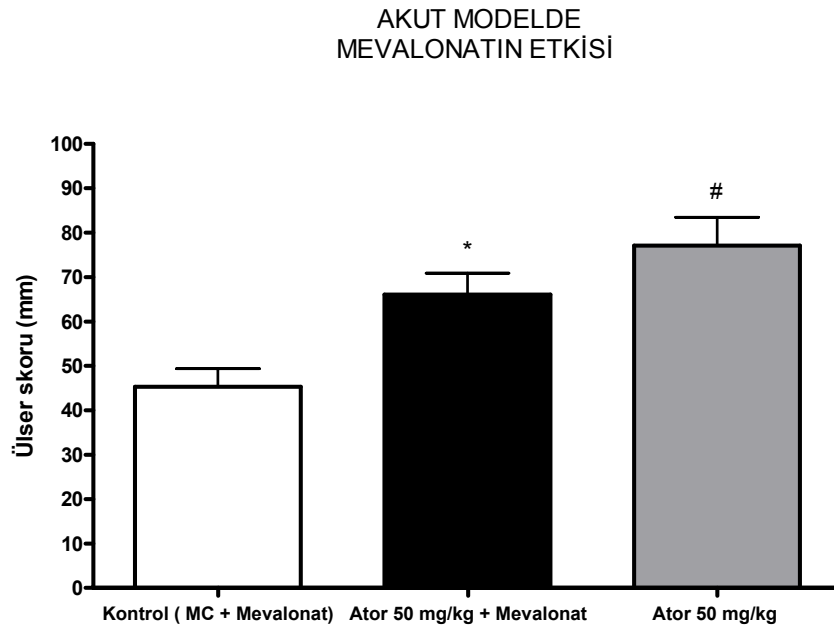
p<0.05 0.5 mg/kg ve 5 mg/kg atorvastatin gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir.

4.3. Atorvastatinin İndometazin Ülseri Üzerindeki Etkisinde Mevalonat Yolağının Rolü

Akut modelde 50 mg/kg mevalonat + 50 mg/kg atorvastatin uygulanması ile gözlenen ülser skoru ortalamaları, sadece 50 mg/kg atorvastatin uygulanan gruptan istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmamıştır. Buna karşın, 50 mg/kg mevalonat + 50 mg/kg atorvastatin uygulanması sonucu elde edilen ülser skoru ortalaması, kontrol (MC + Mevalonat grubundan istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmuştur. Benzer şekilde, sadece 50 mg/kg atorvastatin uygulanması sonucu elde edilen ülser skoru ortalaması, kontrol grubundan (MC + Mevalonat) istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmuştur (Tablo 7, Şekil 16).

Tablo 7. Sıçanlarda indometazinle oluşturulan gastrik ülser lezyonları üzerinde kolesterolün öncül maddesi mevalonat (50 mg/kg) ile birlikte atorvastatinin (50 mg/kg) etkisi.

	Ülser Skoru (mm)	N
Kontrol (MC +Mevalonat)	45.30 ± 4.07	6
Atorvastatin (50 mg/kg) + Mevalonat (50 mg/kg)	66.07 ± 4.83 *	6
Atorvastatin (50 mg/kg)	77.10 ± 6.34 #	15



Şekil 16. Sıçanlarda indometazinle oluşturulan gastrik ülser lezyonları üzerinde kolesterolün öncül maddesi mevalonat (50 mg/kg) ile birlikte atorvastatinin (50 mg/kg) etkisi. (n: 6-15)

* p<0.01 50 mg/kg Atorvastatin + 50 mg/kg mevalonat grubunun kontrol (MC + 50 mg/kg mevalonat) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir.

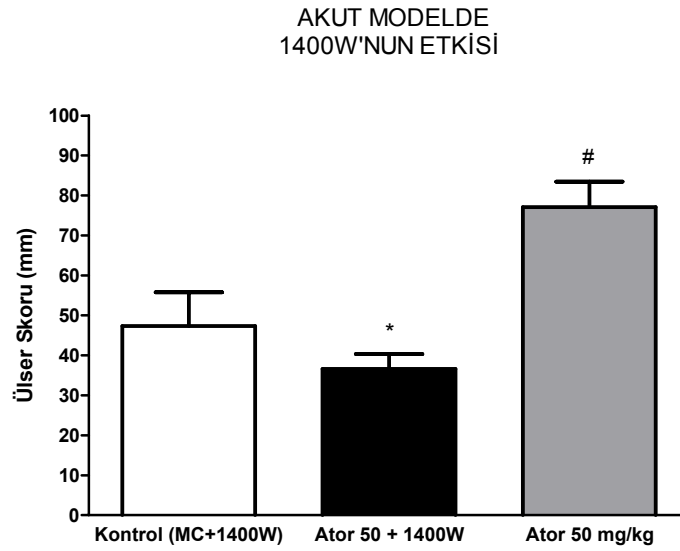
p<0.01 50 mg/kg Atorvastatin grubunun kontrol (MC+mevalonat) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir.

4.4. Atorvastatinin İndometazin Ülseri Üzerindeki Etkisinde iNOS'un Rolü

Akut modelde 1mg/kg 1400W + 50 mg/kg atorvastatin uygulanması sonrasında indometazin ile elde edilen ülser skoru ortalaması, MC + 1400W grubundan istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmamıştır. Buna karşın 1mg/kg 1400W + 50 mg/kg atorvastatin uygulanması sonucu elde edilen ülser skoru ortalamasının, sadece 50 mg/kg atorvastatin uygulaması sonucu elde edilen ülser skoru ortalamasına göre oldukça düşük olduğu gözlenmiş ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmuştur. Ayrıca, 50 mg/kg atorvastatin uygulanması sonucu elde edilen ülser skoru ortalaması, kontrol (MC + 1400W) grubundan istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmuştur (Tablo 8, Şekil 17).

Tablo 8. Sıçanlarda indometazinle oluşturulan gastrik ülser lezyonları üzerinde selektif iNOS inhibitörü 1400W (1 mg/kg) ile birlikte atorvastatinin (50 mg/kg) etkisi.

	Ülser Skoru (mm)	n
Kontrol (MC + 1400W)	47.37 ± 8.41	6
Atorvastatin + 1400W (50 mg/kg) (1 mg/kg)	36.60 ± 3.71 *	9
Atorvastatin (50 mg/kg)	77.10 ± 6.34 #	15



Şekil 17. Sıçanlarda indometazinle oluşturulan gastrik ülser lezyonları üzerinde selektif iNOS inhibitörü 1400W (1 mg/kg) ile birlikte atorvastatinin (50 mg/kg) etkisi. (n: 6-15)

* $p < 0.001$ 1mg/kg 1400W + 50 mg/kg atorvastatin grubunun kontrol (MC + 1400W) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir.

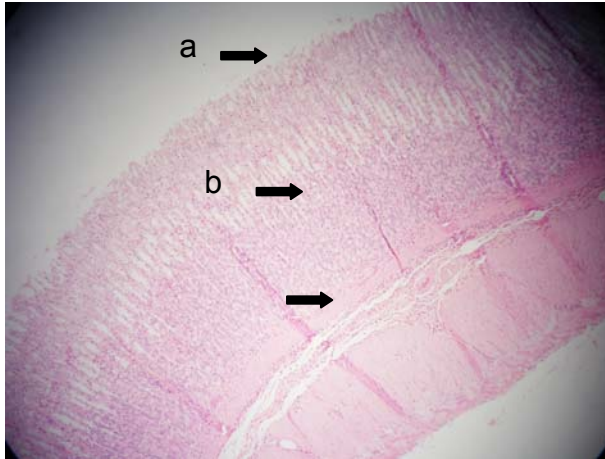
$p < 0.05$ 50 mg/kg atorvastatin grubunun kontrol (MC + 1400W) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir.

4.5. Atorvastatinin Gastrik Mukoza Üzerindeki Direkt Etkisi

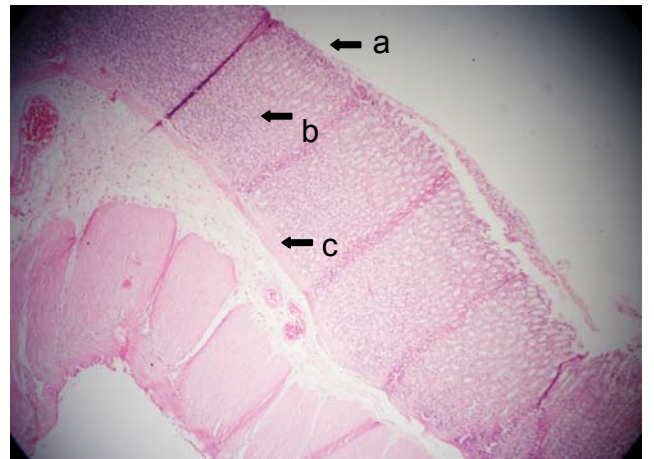
Atorvastatinin gastrik mukoza direkt etkisini belirlemek amacıyla tek doz (0,5 mg/kg, 5 mg/kg, 50 mg/kg) veya subkronik (5 gün) (0,5 mg/kg, 5 mg/kg, 50 mg/kg) olarak uygulandığı sıçanlardan izole edilen midelerde yapılan makroskobik incelemede herhangi bir ülser lezyonuna rastlanmamıştır. Benzer şekilde yapılan histolojik incelemede de atorvastatin uygulanan sıçanların gastrik mukozasının atorvastatinin çözücüsü % 5 MC uygulanan sıçanların gastrik mukozası ile uyumluluk gösterdiği gözlenmiştir. (Şekil 18, 19)

4.5.1. Tek Doz Uygulama

A. Atorvastatin (50 mg/kg)



B. % 5 MC



Şekil 18. Sıçanlara tek doz atorvastatin (50 mg/kg) (A) veya çözücüsü (MC) (B) uygulanması sonrasında midelerin histolojik görünümü. (n=5)

a. Mukoza tabakası

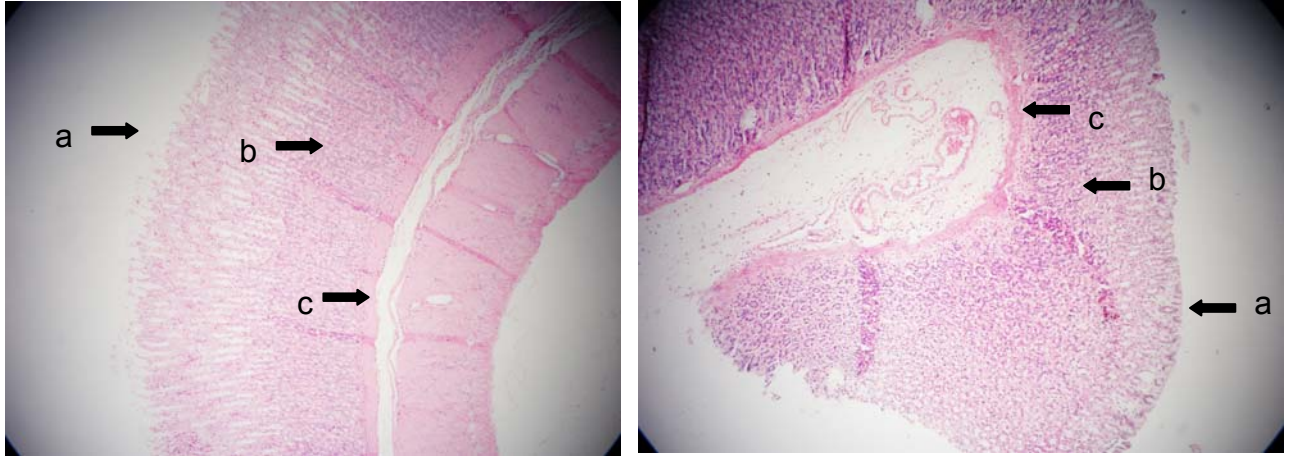
b. Submukoza tabakası

c. Kas tabakası

4.5.2. Subkronik Uygulama (5 gün)

A. Atorvastatin (50 mg/kg)

B. % 5 MC



Şekil 19. Sıçanlara 5 gün süreyle atorvastatin (50 mg/kg) (A) veya çözücüsü (B) uygulanması sonunda midelerin histolojik görünümü.(n=5)

a. Mukoza tabakası

b. Submukoza tabakası

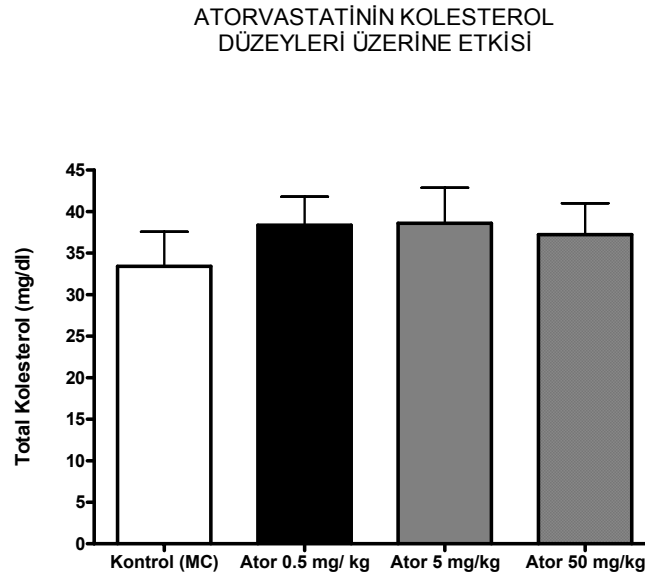
c. Kas tabakası

4.6. Kan Kolesterol Düzeyleri

0,5 mg/kg, 5 mg/kg ve 50 mg/kg dozlarda subkronik (5 gün) olarak atorvastatin uygulanan sıçanların (subkronik model) total serum kolesterol değerleri ortalaması, kontrol (MC) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmamıştır (Tablo 9, Şekil 20).

Tablo 9. Subkronik modelde 5 gün süreyle uygulanan atorvastatinin (0,5 mg/kg, 5 mg/kg, 50 mg/kg) sıçanlarda total serum kolesterol değerleri üzerine etkisi.

	Total Kolesterol (mg/dl)	N
Kontrol (MC)	33.40 ± 4.17	10
Atorvastatin 0.5 mg/kg	38.38 ± 3.42	8
Atorvastatin 5 mg/kg	38.60 ± 4.27	10
Atorvastatin 50 mg/kg	37.22 ± 3.78	9



Şekil 20. Subkronik modelde 5 gün süreyle uygulanan atorvastatinin (0,5 mg/kg, 5 mg/kg, 50 mg/kg) sıçanlarda total serum kolesterol değerleri üzerine etkisi (n:8-10).

p >0.05 istatistiksel anlamlılık düzeyi.

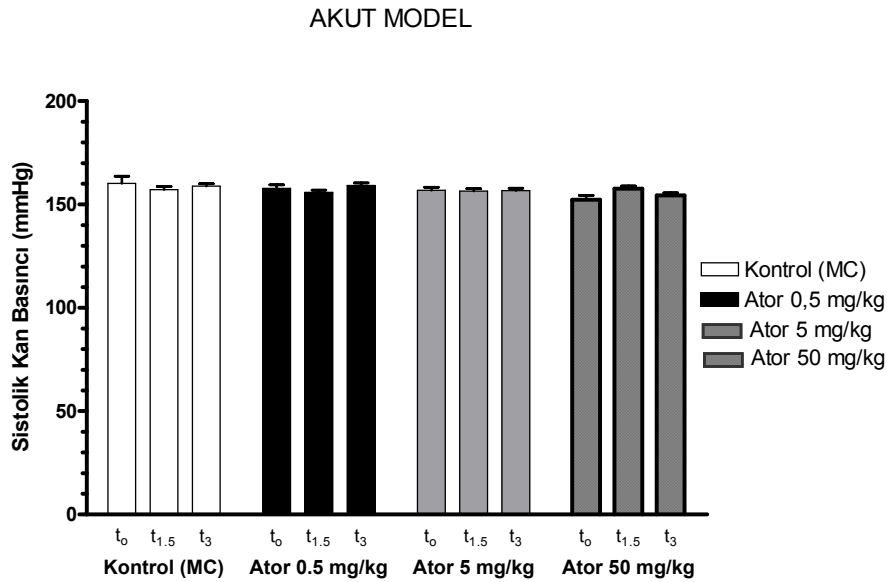
4.7. Atorvastatinin Sistolik Kan Basıncı Düzeyleri Üzerine Etkisi

4.7.1. Akut Modelde Sistolik Kan Basıncı Değerleri

Atorvastatinin tek doz (0,5 mg/kg, 5 mg/kg veya 50 mg/kg) akut olarak uygulandığı deney gruplarında uygulamadan 1.5 saat ($t_{1,5}$) ve 3 saat (t_3) sonra yapılan kan basıncı ölçümleri atorvastatin uygulaması öncesi (t_0) yapılan kan basıncı ölçümlerinden istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmamıştır (Tablo 10, Şekil 21).

Tablo 10. Akut modelde sıçanlara atorvastatinin çeşitli dozlarının (0.5 mg/kg, 5 mg/kg, 50 mg/kg) uygulanmasından önce (t_0), ve uygulanmasında 1.5 saat ($t_{1.5}$) ve 3 saat (t_3) sonrasında ölçülen sistolik kan basıncı değerleri.

KAN BASINCI (mm/Hg)				
	t_0	$t_{1.5}$	t_3	n
Kontrol (MC)	160.2 ± 3.48	157.1 ± 1.60	158.7 ± 1.200	9
Atorvastatin 0.5 mg/kg	157.7 ± 1.69	155.8 ± 1.02	159.0 ± 1.28	7
Atorvastatin 5 mg/kg	156.8 ± 1.48	156.4 ± 1.21	156.6 ± 1.16	8
Atorvastatin 50 mg/kg	152.2 ± 2.12	157.6 ± 1.26	154.3 ± 1.20	7



Şekil 21. Akut modelde sıçanlara atorvastatinin çeşitli dozlarının (0,5 mg/kg, 5 mg/kg, 50 mg/kg) uygulanmasından önce (t_0), ve uygulanmasında 1.5 saat ($t_{1.5}$) ve 3 saat (t_3) sonrasında ölçülen sistolik kan basıncı değerleri (n: 7-9).

t_0 : Atorvastatinin çeşitli dozlarının (0.5 mg/kg, 5 mg/kg, 50 mg/kg) ve çözücüsü MC'nin uygulanmasından önce ölçülen kan basıncı değerlerinin ortalaması

$t_{1.5}$: Atorvastatinin çeşitli dozlarının (0.5 mg/kg, 5 mg/kg, 50 mg/kg) ve çözücüsü MC'nin uygulanmasından 1.5 saat sonra ölçülen kan basıncı değerlerinin ortalaması

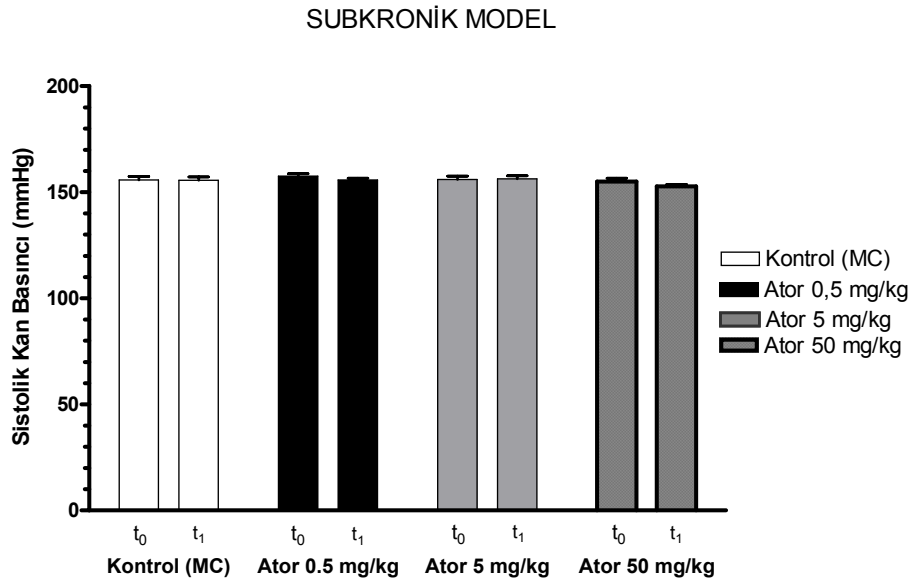
t_3 : Atorvastatinin çeşitli dozlarının (0.5 mg/kg, 5 mg/kg, 50 mg/kg) ve çözücüsü MC'nin uygulanmasından 3 saat sonra ölçülen kan basıncı değerlerinin ortalaması

4.7.2. Subkronik Modelde Sistolik Kan Basıncı Değerleri

Atorvastatinin (0,5 mg/kg, 5 mg/kg, 50 mg/kg) 5 gün süreyle subkronik olarak uygulandığı deney gruplarında 5. günün sonunda atorvastatin uygulamalarının tamamlanmasından sonra (t_1) ölçülen kan basıncı değerleri atorvastatin uygulaması öncesi (t_0) aynı hayvanda ölçülen kan basıncı değerlerinden istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır. (Tablo 11, Şekil 22)

Tablo 11. Subkronik modelde (5 gün) atorvastatinin çeşitli dozlarının (0.5 mg/kg, 5 mg/kg, 50 mg/kg) uygulanmasından önce (t_{ilk} zamanı) ve 5.gün son dozun uygulanmasından 1.5 saat sonra (t_{son} zamanı) sıçanlarda ölçülen sistolik kan basıncı değerleri.

KAN BASINCI (mm/Hg)			
	t_0	t_1	n
Kontrol (MC)	155.7 ± 1.68	155.6 ± 1.6	8
Atorvastatin 0.5 mg/kg	157.5 ± 1.19	155.7 ± 0.91	9
Atorvastatin 5 mg/kg	156.0 ± 1.50	156.3 ± 1.4	8
Atorvastatin 50 mg/kg	155.0 ± 1.49	152.7 ± 0.85	8



Şekil 22. Subkronik modelde (5 gün) atorvastatinin çeşitli dozlarının (0.5 mg/kg, 5 mg/kg, 50 mg/kg) uygulanmasından önce (t_0) ve 5.gün son dozun uygulanmasından 1.5 saat sonra (t_1) sıçanlarda ölçülen sistolik kan basıncı değerleri (n: 8-9).

t_0 : Atorvastatinin çeşitli dozlarının (0.5 mg/kg, 5 mg/kg, 50 mg/kg) ve çözücüsü MC'nin subkronik olarak uygulanmasından önce ölçülen kan basıncı değerlerinin ortalaması

t_1 : Atorvastatinin çeşitli dozlarının (0.5 mg/kg, 5 mg/kg, 50 mg/kg) ve çözücüsü MC'nin subkronik (5 gün) uygulanmasından sonra ölçülen kan basıncı değerlerinin ortalaması

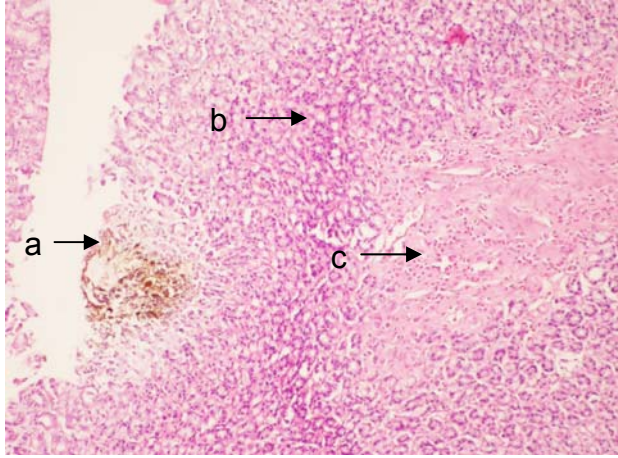
4.8. Histolojik İnceleme Sonuçları

4.8.1. Akut Modelde Histolojik İnceleme Sonuçları

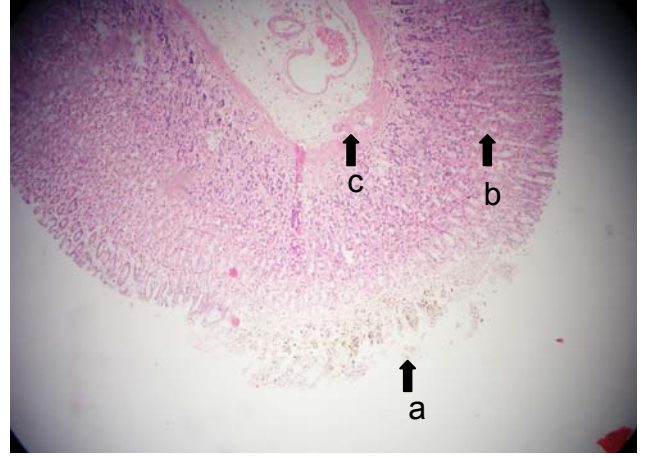
Akut modelde yapılan histolojik incelemelerde indometazin (30 mg/kg) uygulanması öncesinde atorvastatinin çözücüsünün (%5 MC) uygulandığı sıçanlardan izole edilen midelerde “mukozada sınırlı ülser” olduğu gözlenmiştir. Benzer şekilde indometazin öncesinde 0.5 mg/kg atorvastatin uygulanan sıçanların midelerinde de “mukozada sınırlı ülser”e rastlanmıştır. Atorvastatinin 5 mg/kg dozda uygulandığı sıçanlardan izole edilen midelerde oluşan ülserin ise “submukozaya doğru ilerleyen” özellikte olduğu görülmüştür. Buna karşın atorvastatinin 50 mg/kg dozda uygulandığı sıçanların midelerindeki ülserin “submukozaya doğru ilerlemiş” olduğu gözlenmiştir. (Şekil 23, Tablo 12)

Akut modelde atorvastatinin düşük dozlarının (0,5 mg/kg ve 5 mg/kg) uygulandığı sıçanlardan izole edilen mide kesitlerinde saptanan nötrofil lökosit sayısının kontrol (MC) grubundan farklı olmadığı gözlenmiştir. Buna karşın, atorvastatinin 50 mg/kg dozda uygulandığı sıçanların midelerinden alınan kesitlerde belirlenen nötrofil lökosit miktarının, hem atorvastatinin çözücüsü (% 5 MC-kontrol) hem de düşük doz atorvastatin (0,5 mg/kg, 5 mg/kg) uygulanan sıçanların midelerinden alınan kesitlerde belirlenen nötrofil lökosit miktarından belirgin düzeyde yüksek olduğu gözlenmiştir (Tablo 12).

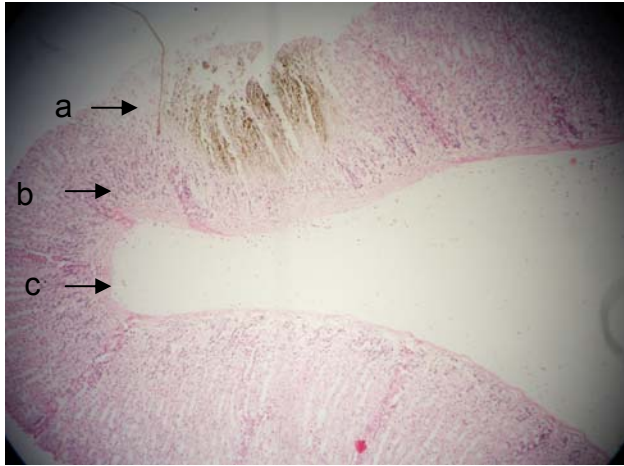
A. Kontrol (% 5 MC)



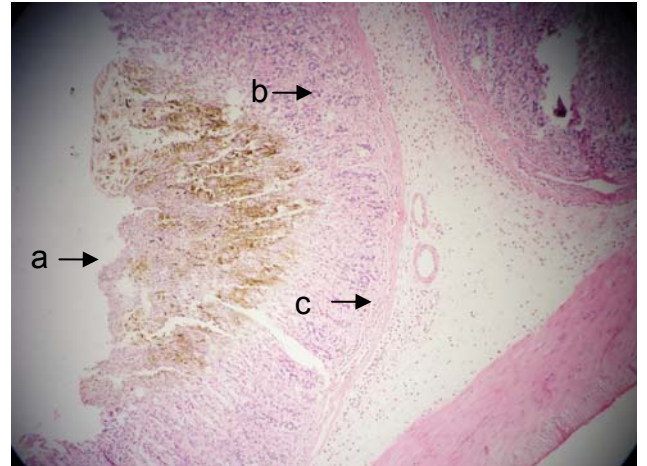
B. 0,5 mg/kg Atorvastatin



C. 5 mg/kg Atorvastatin



D. 50 mg/kg Atorvastatin



Şekil 23. Sıçanlarda indometazinle (30 mg/kg) oluşturulan gastrik ülser üzerinde atorvastatinin çözücüsünün (A) ve çeşitli dozlarının; 0.5 mg/kg, (B) 5 mg/kg, (C) 50 mg/kg (D) uygulanması (akut model) sonunda midelerin histolojik görünümü. (n=9-16)

a. Mukoza tabakası

b. Submukoza tabakası

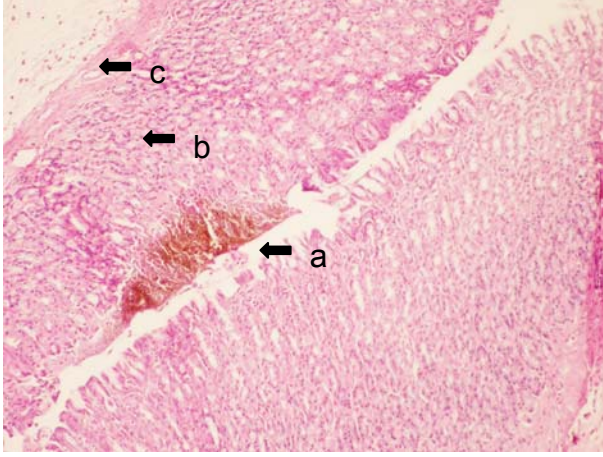
c. Kas tabakası

4.8.2. Subkronik Modelde Histolojik İnceleme Sonuçları

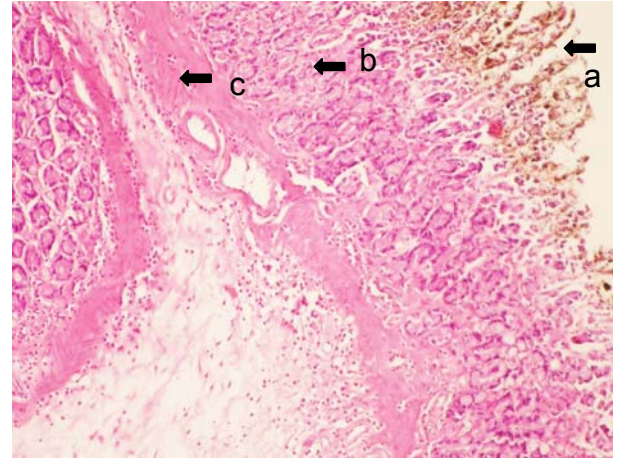
Subkronik modelde yapılan histolojik incelemelerde indometazin (30 mg/kg) uygulanması öncesinde atorvastatinin çözücüsünün (% 5 MC) uygulandığı sıçanlardan izole edilen midelerde “mukozada sınırlı ülser” olduğu gözlenmiştir. Benzer şekilde indometazin öncesinde 0.5 mg/kg ve 5 mg/kg atorvastatin uygulanan sıçanların midelerinde “mukozada sınırlı ülser”e rastlanmıştır. Buna karşın atorvastatinin 50 mg/kg dozda uygulandığı sıçanların midelerindeki ülserin “submukozaya doğru ilerlemiş” olduğu gözlenmiştir. (Tablo 13, Şekil 24)

Subkronik modelde, atorvastatinin düşük dozlarının (0,5 mg/kg ve 5 mg/kg) uygulandığı sıçanlardan izole edilen mide kesitlerinde saptanan nötrofil lökosit sayısının kontrol (MC) grubuna göre uygulandığı farklılık göstermediği görülmüştür. Buna karşın, atorvastatinin 50 mg/kg dozda uygulandığı sıçanların midelerinden alınan kesitlerde belirlenen nötrofil lökosit miktarının, hem atorvastatinin çözücüsü (% 5 MC-kontrol) hem de düşük doz atorvastatin (0,5 mg/kg, 5 mg/kg) uygulanan sıçanların midelerinden alınan kesitlerde belirlenen nötrofil lökosit miktarından belirgin düzeyde yüksek olduğu gözlenmiştir. (Tablo 13)

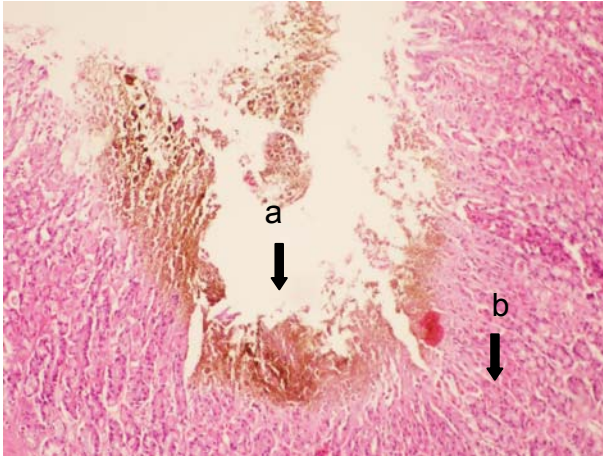
A. Kontrol (%5 MC)



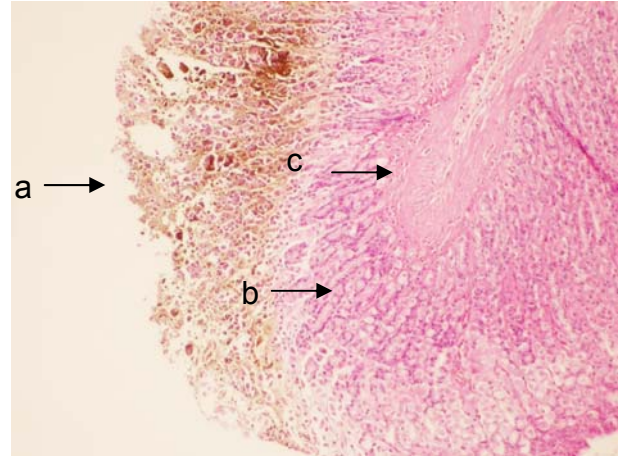
B. 0,5 mg/kg Atorvastatin



C. 5 mg/kg Atorvastatin



D. 50 mg/kg Atorvastatin



Şekil 24. Sıçanlarda indometazinle (30 mg/kg) oluşturulan gastrik ülser üzerinde atorvastatinin çözücüsünün (A) ve çeşitli dozlarının; 0,5 mg/kg (B), 5 mg/kg (C), 50 mg/kg (D) uygulanması (subkronik model) sonrasında midelerin histolojik görünümü. (n=7-10)

a. Mukoza tabakası

b. Submukoza tabakası

c. Kas tabakası

Tablo 12. Atorvastatinin çeşitli dozlarının (0,5 mg/kg, 5 mg/kg, 50 mg/kg) sıçanlarda indometazin ile oluşturulan ülser üzerine akut etkisine ilişkin histolojik değerler.

	Kontrol	Ator 0,5	Ator 5	Ator 50
Ülser Boyutu	+	+	++	+++
Nötrofil				
Lökosit Sayısı	++	++	++	+++

Ülser Boyutu:

+: Mukozada sınırlı ve dar ülserler.

++: Mukozayı aşmış submukozaya doğru inen orta genişlikteki ve mukozada yaygın olan ülserler.

+++ : Submukozaya inen geniş ülserler.

Nötrofil Lökosit Sayısı*:

+: 0-5

++ : 5-10

+++ : 10-15

++++ : 15-20

*Nötrofil lökosit sayısı, 10 farklı alan sayıldıktan sonra ortalama bir alana düşen nötrofil lökosit miktarı şeklinde hesaplanmıştır.

Tablo 13. Atorvastatinin çeşitli dozlarının (0,5 mg/kg, 5 mg/kg, 50 mg/kg) sıçanlarda indometazin ile oluşturulan ülser üzerine subkronik etkisine ilişkin histolojik değerler.

	Kontrol	Ator 0,5	Ator 5	Ator 50
Ülser Boyutu	+	+	+	+++
Nötrofil				
Lökosit Sayısı	++	++	++	++++

Ülser Boyutu:

+: Mukozada sınırlı ve dar ülserler.

++: Mukozayı aşmış submukozaya doğru inen orta genişlikteki ve mukozada yaygın olan ülserler.

+++ : Submukozaya inen geniş ülserler.

Nötrofil Lökosit Sayısı*:

+: 0-5

++ : 5-10

+++ : 10-15

++++ : 15-20

*Nötrofil lökosit sayısı: 10 farklı alan sayıldıktan sonra ortalama bir alana düşen nötrofil lökosit miktarı şeklinde hesaplanmıştır.

5. TARTIŞMA

NSAİİ analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etkilerinden dolayı romatoid artrit ve osteoartrit gibi inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadırlar. Ancak bu ilaçların kronik kullanımı sırasında gastrointestinal sistemde dispeptik semptomlar, kanama ya da ülser gibi yan etkiler oluşabilmektedir (39). Prostaglandinlerin gastrointestinal mukoza homeostazını düzenleyici etkileri nedeniyle, NSAİİ'nin gastrointestinal yan etkilerinin patogenezinde bu endojen maddelerin sentezinin inhibisyonunun önemli rolü olduğu kabul edilmektedir (34). İlerleyen çalışmalar, NSAİİ etkisiyle oluşan gastrik mukozal hasarın temelinde prostaglandin sentezinin inhibisyonunun yanı sıra gastrik motilite artışının, TNF- α , interlökin 1 (IL-1) gibi proinflamatuvar sitokinlerin ya da iNOS gibi endojen moleküllerinin, serbest radikal oluşumunun ve buna bağlı lipid peroksidasyonunun ve nötrofil infiltrasyonunun rol oynadığını ortaya koymuştur. Bunlara ilaveten, deneysel ülser modellerinde NSAİİ'nin ülser bölgesinde gastrik kan akımını azalttığı ve gastrik mukozal mikrovasküler endotelyumunda lökosit adhezyonuna neden olduğu belirlenmiştir (128). Bu nedenle, vazodilatör , antioksidan ya da antiinflamatuvar özellikteki ilaçların NSAİİ'nin kullanımına bağlı gastrointestinal sistem üzerindeki ülseratif yan etkilerin azaltılmasında etkili olabilecekleri öngörülmektedir (60).

Statinler kolesterol biyosentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan 3-hidroksi-3-metil glutaril koenzim A (HMGKo-A) redüktazın spesifik ve kompetitif inhibitörleridir. Son yıllardaki çalışmalar statinlerin plazma kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız olarak antiinflamatuvar, antioksidan, antitrombotik, endotel disfonksiyonu iyileştirici, vazodilatör ve antiaterosklerotik etkilerinin olduğunu göstermiştir (94). Statinlerin bu pleiotropik etkilerinden dolayı, hiperkolesterolemi tedavisinin yanı sıra, çeşitli inflamatuvar hastalıklar, iskemik inme ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler sistem hastalıkları, osteoporoz, alzheimer ve kanserin tedavisinde kullanımları gündeme gelmektedir.

Yapılan deneysel çalışmalarda, dislipidemi tedavisinde en etkin ve en çok kullanılan ilaçlar olan statinlerin antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri ile iskemi

reperfüzyona bağlı doku hasarında ya da ateroskleroz, artrit, kolit gibi inflamatuvar olaylarda koruyucu rol oynadığı ortaya konmuştur . Ayrıca in vitro ve in vivo çalışmalarda statinlerin, lipoproteinlerin oksidasyona karşı duyarlılığını azalttığı belirlenmiştir (3, 74). Bu verilere karşın, proinflamatuvar ve oksidan mekanizmaların aracılık ettiği öne sürülen gastrik ülserde statinlerin etkileri bilinmemektedir.

Deneyisel bir çalışmada, 5-bromo-2-(4-fluorofenil)-3-(4-metilsülfonilfenil) tiyofen (BFMeT) ile sıçanlarda oluşturulan intestinal (ileal) ülserde fluvastatinin ülser indeksinde düşüş sağladığı ve ülser lezyonlarının uzunluğunu azalttığı rapor edilmiştir . Hagiwara ve arkadaşlarının yürüttüğü bu çalışmada, fluvastatin sıçanlara 5 gün boyunca 5 mg/kg ve 25 mg/kg dozlarında uygulanmış ve bu süreçte 4. günün içinde BFMeT uygulaması ile ülser oluşturulmuştur. Fluvastatinin aksine, aynı dozlarda uygulanan pravastatin ve atorvastatinin intestinal ülser üzerinde iyileştirici etkiler göstermediği belirlenmiştir. Fluvastatinin intestinal ülser oluşumu üzerindeki yararlı etkileri, atorvastatin ve pravastatine göre çok daha güçlü olan antioksidan özelliği ile ilişkilendirilmiştir (45). Bir başka çalışmada, trinitrobenzen sülfonik asit (TNBS) ile sıçanlarda oluşturulan deneysel kolit modelinde fluvastatin ve simvastatinin etkileri incelenmiştir. Yapılan makroskobik incelemede simvastatinin kolite bağlı lezyonlarda azalma oluşturduğu , glutatyon ve myeloperoksidaz düzeylerinde kolite bağlı oluşan değişiklikleri geriye çevirdiği ancak fluvastatinin benzer etkilere yol açmadığı görülmüştür. Bu iyileştirici etki simvastatinin güçlü antiinflamatuvar etkisi ile ilişkilendirilmiştir (50). Bu deneysel bulgulara karşın, 2005 yılında yayınlanan bir klinik raporda ise hiperkolesterolemi tedavisi için atorvastatin (20 mg/gün) kullanan 41 yaşındaki bir erkek hastada üç aylık tedavinin sonunda gastrik ülser geliştiği bildirilmiştir . Hastada önceden gelişmiş bir ülser olmadığı, atorvastatinle eş zamanlı olarak başka bir ilaç kullanmadığı ve Helicobacter pylori infeksiyonunun bulunmadığı bildirilmiştir. Buna göre, belirtilen sürede ve dozda atorvastatin kullanılması ile mide ülseri gelişebileceği öne sürülmüştür (36). Öte yandan, simvastatinin subakut ve subkronik olarak uygulandığı çalışmalarda da sıçan ve kobay midesinin ilk kısmının mukozasında kalınlaşma meydana geldiği gösterilmiştir (54,86). Benzer etki lovastatin ile de gözlenmiş (86) ancak pravastatin ile belirlenmemiştir (21).

Statinlerin klinik kullanımları sırasında kabızlık veya diyare gelişimi gibi yan etkilerinin dışında gastrointestinal sistem üzerinde iritan bir etkinin oluşumu daha önce bildirmemiştir. Yukarıda belirtilen tek bir vaka bulgusu dışında statinlerin gastrik ülserasyona neden olduğunu bildiren kapsamlı bir klinik araştırma sonucu rapor edilmemiştir. Ayrıca, gastrik ülserin gelişimi ya da engellenmesi üzerinde statinlerin etkisinin incelendiği deneysel bir çalışma da bulunmamaktadır. Bu nedenle bu çalışmada, etkin bir statin türevi olan atorvastatinin sıçanlarda indometazin ile oluşturulacak deneysel gastrik ülser modeli üzerindeki etkilerinin araştırılması hedeflenmiştir.

Bulgularımız, atorvastatinin 50 mg/kg dozunun akut (tek doz) ve subkronik (5gün) olarak uygulamalarının sıçanlarda indometazinle oluşturulan gastrik ülser lezyonlarını şiddetlendirici bir etkisinin olduğunu ve ülser skorunu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttırdığını göstermiştir. Atorvastatinin uygulanan daha düşük dozlarının (0.5 ve 5 mg/kg) ise indometazin ile oluşan gastrik lezyonlar üzerinde herhangi bir etki oluşturmadığı ve ülser skorunu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değiştirmediği belirlenmiştir.

Öte yandan , indometazin öncesinde tek doz ya da subkronik olarak atorvastatinin uygulandığı sıçanlardan izole edilen mide örneklerinde yapılan histopatolojik incelemelerde makroskobik sonuçlar ile uyumlu bulgular elde edilmiştir. Buna göre, 0,5 ve 5 mg/kg dozlarında atorvastatin uygulanan sıçanların midelerindeki ülserin, atorvastatinin çözücüsü olan MC'nin uygulandığı hayvanların midelerinde olduğu gibi “mukozada sınırlı” kaldığı gözlenmiştir. Buna karşın, atorvastatinin 50 mg/kg dozda uygulandığı sıçanların midelerindeki ülserin şiddetlendiği ve “submukozaya doğru ilerlemiş” olduğu belirlenmiştir.

Çalışmamızda atorvastatinin mide üzerinde direkt ülserojen bir etkisinin olup olmadığı da araştırılmıştır. Ancak, atorvastatinin gerek tek doz gerekse subkronik olarak (5gün) uygulandığı sıçanlardan izole edilen midelerde, incelenen tüm dozlarda (0.5 mg/kg, 5 mg/kg ve 50 mg/kg), herhangi bir ülser lezyonuna rastlanmamıştır. Benzer şekilde atorvastatin uygulanan sıçanların midesinde yapılan histopatolojik incelemelerde de mukozal hasara rastlanmamış ve gastrik mukoza yapısının MC uygulanan kontrol grubu ile

uyumluluk gösterdiği belirlenmiştir. Bu bulgular, atorvastatinin gastrik mukozada direkt olarak ülser oluşturuucu etkisinin olmadığını ancak özellikle yüksek dozda (50 mg/kg) indometazin ile oluşan ülser lezyonlarını şiddetlendirici bir etkisinin olabileceğini göstermektedir.

Statinler HMG KoA redüktaz enzimini inhibe ederek kolesterolün öncül maddesi olan mevalonatın oluşumunu engellemektedirler. Mevalonat yolağının inhibisyonunun statinlerin çeşitli pleiotropik etkilerine aracılık ettiği bildirilmektedir (4,107). Bu nedenle, çalışmamızda atorvastatinin indometazinle oluşturulan mide ülserini şiddetlendirici etkisinde mevalonat yolağının rolü incelenmiş ve akut modelde atorvastatin (50 mg/kg) sıçanlara mevalonat (50 mg/kg) ile birlikte uygulanmıştır. Atorvastatinin mevalonat varlığında uygulanmasının, indometazinle oluşan ülser lezyonlarını şiddetlendirici etkisini engellemediği belirlenmiştir. Bu bulgu, atorvastatinin (50 mg/kg) indometazinle oluşturulan mide ülserini arttırıcı etkisinin mevalonat yolağının inhibisyonu ile ilişkili olmadığını göstermektedir.

Öte yandan, subkronik olarak uygulanan atorvastatinin kan kolesterol düzeylerini etkileyebileceği düşünülmüş ve bunu belirlemek üzere 5. günde alınan kan örneklerinden spektrofotometrik yöntem ile kolesterol ölçümü yapılmıştır. Elde edilen serum kolesterol düzeyleri, 5 gün süreyle atorvastatinin çözücüsü MC'nin uygulandığı hayvanlardan alınan kan örneklerinde ölçülen kolesterol düzeylerinden farklı bulunmamıştır. Bu bulgu, atorvastatinin subkronik uygulama süresinde kan kolesterol düzeylerini değiştirmediğini ve ülseri şiddetlendirici etkisinin hipolipidemik etkisinden bağımsız olduğunu göstermiştir.

Deneyisel çalışmalar iNOS'un gastrik ülser patogenezinde rolünün olabileceği ortaya koymuştur. iNOS aracılığı ile aşırı miktarlarda oluşan NO'nun serbest radikaller varlığında peroksinitrit gibi irrtan radikallerin oluşumuna sebep olduğu ve mukozal hücreler üzerinde sitotoksik etki yaptıkları düşünülmektedir (48). Vasküler düz kas hücrelerinde yapılan bir çalışmada atorvastatinin iNOS upregülasyonuna neden olduğu ortaya konmuştur (55). Bir başka çalışmada, atorvastatinin kardiyoprotektif etkisine iNOS düzeylerindeki artışın aracılık ettiği gösterilmiştir (7). Bu veriler doğrultusunda, atorvastatinin (50 mg/kg)

indometazinle oluşturulan gastrik ülseri şiddetlendirici etkisinde iNOS'un rolünün olabileceği düşünülmüş ve bir grup sıçanda selektif iNOS inhibitörü 1400W varlığında atorvastatinin (50 mg/kg) etkisi incelenmiştir. 1mg/kg 1400W ile birlikte 50 mg/kg atorvastatin uygulanan sıçanlarda indometazin ile oluşturulan gastrik ülser skoru ortalamasının, sadece 50 mg/kg atorvastatin uygulanan hayvanlarda elde edilen ülser skoru ortalamasına göre oldukça düşük olduğu gözlenmiş ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu bulgu, atorvastatinin (50 mg/kg) indometazinle oluşturulan mide ülserini şiddetlendirici etkisine iNOS'un aracılık edebileceğini göstermektedir.

Gastrik mukozal bütünlüğün korunmasında mukozal kan akımın önemli bir rolü vardır. Mide yüzey epitelinin hemen alt kısmında bulunan yoğun kapiler ağ, midede düzenli mikrosirkülasyonu sağlayarak mukozal epitele gerekli olan besinlerin ve oksijenin taşınmasında ve ayrıca lümenenden mukozaya geçen toksik maddelerin uzaklaştırılmasında, seyreltilmesinde ve nötralize edilmesinde görev almaktadır. Kan akımının düzenli olmaması oklüzyona sebebiyet verebilmekte ve nekroz oluşturarak nötrofiller aracılığıyla inflamatuvar bir reaksiyonun başlamasına neden olmaktadır (113). NO ve prostasiklin gibi endotel kaynaklı vazodilatör maddelerin yeterli mukozal kan akımını sağlayarak mukozal bütünlüğün korunmasında görev aldıkları bilinmektedir. Klinik ve deneysel çalışmalar, statinlerin vazodilatör etkilerinin olduğu ve damar düz kas tonusunu kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız olarak modüle edebileceğini ortaya koymuştur (69, 74, 107). Statinlerin damar düz kasının gevşetici etkisine kısmen NO ve prostasiklinin aracılık ettiği gösterilmiştir (4, 107). Statin kullanan hastalarda yapılan bir meta- analizde bu ilaçların sistolik kan basıncında düşük ancak klinik olarak anlamlı düzeyde bir azalma oluşturdukları bildirilmiştir (90). Mide ülseri patogenezinde kan akımı değişikliklerinin önemli rolü ve statinlerin damar tonüsü üzerindeki direkt module edici etkilerinin olması nedeniyle çalışmamızda atorvastatinin çeşitli dozlarının (0,5 mg/kg, 5 mg/kg ve 50 mg/kg) ve çözücüsünün (% 5 MC) uygulandığı sıçanlarda uygulama öncesi ve sonrasında sistolik kan basıncı ölçümleri yapılmıştır. Literatür verileri doğrultusunda atorvastatinin maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi dikkate alınarak, akut modelde atorvastatin uygulamasından 1.5 ve 3 saat sonra olmak üzere iki kez kan basıncı ölçümü yapılmıştır. Subkronik modelde ise atorvastatinin son uygulamasından 1.5 saat sonra ölçüm gerçekleştirilmiştir. Akut ve subkronik modelde atorvastatin varlığında elde edilen kan basıncı değerleri hem başlangıç değerleri ile hem de atorvastatinin çözücüsünün

uygulandığı hayvanlarda eşzamanlı olarak elde edilen değerler ile karşılaştırılmıştır. Bulgularımız, atorvastatinin gerek tek uygulama gerekse subkronik uygulamalarda, incelenen tüm dozlarında (0,5-50 mg/kg) , sıçanların sistolik kan basıncı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik oluşturmadığını göstermektedir. Bu bulgular, gastrik mukozal bütünlüğün korunmasında önemli bir faktör olan kan akımının atorvastatin uygulamasıyla anlamlı bir şekilde değişmediğini düşündürmektedir.

İndometazinle oluşturulan ülserin mekanizmasında nötrofil infiltrasyonun önemli rolü olduğu bilinmektedir. Nötrofiller inflamatuvar proses sırasında gastrik damar endoteline adhere olmakta ve böylece damar yolunu daraltarak mukozanın hasara karşı kendini koruması için gerekli kan akımını engellemektedirler. Bunun yanısıra nötrofillerin serbest radikallerin oluşumu ile sitokinler ve diğer inflamatuvar faktörlerin gastrik mukozaya göçünü sağladığı bilinmektedir. Bu olayların sonunda mukozal hücrelerde lipid peroksidasyonu gerçekleşmekte ve mukozal bütünlük bozulmaktadır. Çalışmamızda 50 mg/kg atorvastatinin indometazin ile oluşturulan gastrik ülser lezyonlarını artırıcı etkisinde, nötrofillerin rolünü ortaya koymak üzere izole edilen midelerde histolojik yöntemle nötrofil lökosit sayımı yapılmıştır. Atorvastatinin 50 mg/kg dozda nötrofil lökosit sayısını kontrol (% 5 MC) grubuna göre belirgin farklı derecede arttırdığı görülmüştür. Bu bulgu, atorvastatinin 50 mg/kg dozda indometazin ile oluşturulan gastrik lezyonları artırıcı etkisinde mukozaya nötrofil infiltrasyonunu artırıcı etkisinin rolü olabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak, sıçanlarda yürütülen bu deneysel çalışmada elde ettiğimiz bulgularımız atorvastatinin tek doz ya da subkronik uygulamalarının direkt olarak ülserojen bir etkisinin olmadığını, buna karşın bir NSAİİ ilaç olan indometazin ile oluşturulan gastrik ülseri yüksek dozlarda şiddetlendirebileceğini ortaya koymaktadır. Bu etki atorvastatinin düşük dozlarında görülmemektedir. Literatürde, atorvastatinin çalışmada kullandığımız dozlarında (0,5-50 mg/kg) ulaşılan plazma konsantrasyonlarının klinikte mutad dozlarının (10-80 mg/gün) oral uygulanması sonrasında elde edilen plazma konsantrasyonları ile uyumlu olduğu bildirilmektedir (24, 120). Atorvastatinin indometazinle oluşturulan gastrik ülseri şiddetlendirici etkisinin mevalonat yolağı inhibisyonu ya da kan kolesterol düzeylerinin düşürülmesi ile ilişkili olmadığı belirlenmiştir. Ayrıca atorvastatinin tek doz ya da subkronik olarak uygulanmasının sıçanların sistolik kan basıncını etkilemediği

gözlenmiş ve bu bulgu mukozal kan akımı üzerinde atorvastatinin belirgin bir etkisinin olmadığını da düşündürmüştür. Selektif iNOS inhibitörü (1400W) varlığında elde ettiğimiz bulgular ile gastrik mukozada belirlenen nötrofil lökosit sayıları dikkate alındığında atorvastatin 50 mg/kg dozunda gözlediğimiz ülseri şiddetlendirici etkisine iNOS düzeylerindeki yükselmenin ve nötrofil infiltrasyonundaki artışın aracılık ettiği düşünülmektedir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda statinlerin kanserin önlenmesi ve tedavisinde hücre bölünmesi ve hücre değişimi sırasındaki aktivitelere katılmaları nedeniyle kullanılabilecekleri ileri sürülmektedir. Hem in vitro hem in vivo çalışmalarda statinlerin tümör büyümesini ve melanom, nöroblastom, gliom ve lösemi hücreleri gibi kanser hücrelerinde apoptozisi indüklediği ortaya konmuştur. Ayrıca statinlerin, sitokinlerin ve kemoterapötiklerin antitümör aktivitelerini arttırdıkları gösterilmiştir. Ancak statinlerin kanser tedavisindeki olumlu etkilerini yüksek dozda (2-45 mg/kg/gün) ve uzun süreli (aylık periyodlarla 7 günlük) kullanımda ortaya çıkardıkları bildirilmektedir (47, 74). Statinlerin kanser tedavisinde yüksek dozlarda uzun süreli kullanımının gündeme gelmesi bu ilaçların yüksek dozlarının muhtemel yan etkilerinin araştırılmasını gerektirmektedir. Çalışmamızda elde edilen atorvastatinin yüksek dozda (50 mg/kg) indometazin kaynaklı ülseri anlamlı derecede arttırdığına dair bulgunun statinlerin yüksek doz ve uzun süreli kullanımıyla ilgili çalışmalarda dikkat çekici olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Akar F, Uydeş-Doğan BS, Buharalıoğlu CK, Abban G, Heinemann A, Holzer P, Van de Voorde J. Protective effect of cromakalim and diazoxide, and proulcerogenic effect of glibenclamide on indomethacin-induced gastric injury. *Eur J Pharmacol.* 1999 Jun 25; **374** (3): 461-70
2. Allen A, Flemström G. Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2005 Jan; **288** (1): C1-19.
3. Almuti K, Rimawi R, Spevack D, Ostfeld RJ. Effects of statins beyond lipid lowering: potential for clinical benefits. *Int J Cardiol.* 2006 Apr 28; **109** (1):7-15. Epub 2005 Jul 28
4. Alvarez De Sotomayor M, Herrera MD, Marhuenda E, Andriantsitohaina R, Characterization of endothelial factors involved in the vasodilatory effect of simvastatin in aorta and small mesenteric artery of the rat, *Br J Pharmacol*, 2000 Nov; **131** (6): 1179-87.
5. Amagase K, Yokota M, Tsukimi Y, Okabe S. Characterization of "unhealed gastric ulcers" produced with chronic exposure of acetic acid ulcers to indomethacin in rats. *J Physiol Pharmacol.* 2003 Sep; **54** (3): 349-60
6. Appleyard CB, McCafferty DM, Tigley AW, Swain MG, Wallace JL. Tumor necrosis factor mediation of NSAID-induced gastric damage: role of leukocyte adherence *Am J Physiol.* 1996 Jan; **270**(1 Pt 1):G42-8
7. Atar S, Ye Y, Lin Y, Freeberg SY, Nishi SP, Rosanio S, Huang MH, Uretsky BF, Perez-Polo JR, Birnbaum Y, Atorvastatin-induced cardioprotection is mediated by increasing inducible nitric oxide synthase and consequent S-nitrosylation of cyclooxygenase-2, *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006 May; **290** (5): H1960-8.
8. Ballantyne C.M., Cholesterol, Lipids, Statins, *Current Issues in cardiology*, 2005; **32**(3): 378-379
9. Bandyopadhyay D, Biswas K, Bhattacharyya M, Reiter RJ, Banerjee RK. Gastric toxicity and mucosal ulceration induced by oxygen-derived reactive species: protection by melatonin . *Curr Mol Med.* 2001 Sep; **1**(4):501-13.
10. Beckman JS, Koppenol WH Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. *Am J Physiol.* 1996 Nov; **271**(5 Pt 1):C1424-37
11. Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, Lerman A. Statin effects beyond lipid lowering are they clinically relevant? *Eur Heart J.* 2003 Feb; **24**(3):225-48
12. Boros M, Massberg S, Baranyi L, Okada H, Messmer K. Endothelin 1 induces leukocyte adhesion in submucosal venules of the rat small intestine. *Gastroenterology.* 1998 Jan; **114**(1):103-14.
13. Bos A, Wever R, Roos D. Characterization and quantification of the peroxidase in human monocytes. *Biochim Biophys Acta.* 1978 Jul 7; **525**(1):37-44.
14. Brune K, Schweitzer A, Eckert H. Parietal cells of the stomach trap salicylates during absorption. *Biochem Pharmacol.* 1977 Sep 15; **26** (18): 1735-40
15. Brzozowska I, Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ, Kwiecien S, Pajdo R, Drozdowicz D, Pawlik M, Ptak A, Hahn EG. Role of prostaglandins, nitric oxide, sensory nerves and gastrin in acceleration of ulcer healing by melatonin and its precursor, L-tryptophan. *J Pineal Res.* 2002 Apr; **32**(3):149-62.

16. Brzozowski T, Role of PGs in gastroprotection and gastric adaptation. *J Physiol Pharmacol*. 2005 Sep;**56** Suppl 5:33-55
17. Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, Kwiecień S, Drozdowicz D, Bielanski W, Pajdo R, Ptak A, Nikiforuk A, Pawlik WW, Hahn EG. Exogenous and endogenous ghrelin in gastroprotection against stress-induced gastric damage. *Regul Pept*. 2004 Aug 15;**120**(1-3):39-51.
18. Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, Schuppan D, Drozdowicz D, Kwiecień S, Majka J, Nakamura T, Hahn E. Effect of local application of growth factors on gastric ulcer healing and mucosal expression of cyclooxygenase-1 and -2. *Digestion*. 2001;**64**(1):15-29.
19. Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, Sliwowski Z, Drozdowicz D, Stachura J, Pajdo R, Hahn EG. Role of prostaglandins generated by cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in healing of ischemia-reperfusion-induced gastric lesions *Eur J Pharmacol*. 1999 Nov 26;**385**(1):47-61
20. Brzozowski T, Kwiecień S, Konturek PC, Konturek SJ, Mitis-Musiol M, Duda A, Bielański W, Hahn EG. Comparison of nitric oxide-releasing NSAID and vitamin C with classic NSAID in healing of chronic gastric ulcers; involvement of reactive oxygen species. *Med Sci Monit*. 2001 Jul-Aug;**7**(4):592-9.
21. Bueld JE, Bannenberg G, Netter KJ, Effects of propionic acid and pravastatin on HMG-CoA reductase activity in relation to forestomach lesions in the rat. *Pharmacol Toxicol*. 1996 Apr; **78** (4): 229-34
22. Chan FK, Graham DY Review article: prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal complications--review and recommendations based on risk assessment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 May 15;**19**(10):1051-61
23. Cho CH. Current roles of No in GI disorders *J. Physiol. Paris* 2001 Jan-Dec;**95**(1-6):253-6
24. Cilla DD Jr, Whitfield LR, Gibson DM, Sedman AJ, Posvar EL, Multiple-dose pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of atorvastatin, an inhibitor of HMG-CoA reductase, in healthy subjects, *Clin Pharmacol Ther*. 1996 Dec; **60** (6): 687-95.
25. Cirino G, Cicala C, Mancuso F, Baydoun AR, Wallace JL. Flurbinitroxybutylester: a novel anti-inflammatory drug has enhanced antithrombotic activity. *Thromb Res*. 1995 Jul 1;**79**(1):73-81
26. Corfield AP, Myerscough N, Longman R, Sylvester P, Arul S, Pignatelli M, Mucins and mucosal protection in the gastrointestinal tract: new prospects for mucins in the pathology of gastrointestinal disease, *Gut*, 2000 Oct; **47** (4): 589-94. Review.
27. Cullen L, Kelly L, Connor SO, Fitzgerald DJ. Selective cyclooxygenase-2 inhibition by nimesulide in man. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998 Nov;**287**(2):578-82.
28. Cuzzolin L, Conforti A, Adami A, Lussignoli S, Menestrina F, Del Soldato P, Benoni G. Anti-inflammatory potency and gastrointestinal toxicity of a new compound, nitronaproxen. *Pharmacol Res*. 1995 Jan;**31**(1):61-5.
29. Davies NM, Røseth AG, Appleyard CB, McKnight W, Del Soldato P, Calignano A, Cirino G, Wallace JL NO-naproxen vs. naproxen: ulcerogenic, analgesic and anti-inflammatory effects. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997 Feb;**11**(1):69-79
30. De Angelis G. The influence of statin characteristics on their safety and tolerability. *Int J Clin Pract*. 2004 Oct;**58**(10):945-55

31. Demir S, Yilmaz M, Köseoğlu M, Akalin N, Aslan D, Aydin A Role of free radicals in peptic ulcer and gastritis. *Turk J Gastroenterol.* 2003 Mar;**14**(1):39-43
32. Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood.* 1996 Mar 15;**87**(6):2095-147
33. Ding SZ, Lam SK, Yuen ST, Wong BC, Hui WM, Ho J, Guo X, Cho CH. Prostaglandin, tumor necrosis factor alpha and neutrophils: causative relationship in indomethacin-induced stomach injuries. *Eur J Pharmacol.* 1998 May 8; **348** (2-3): 257-63
34. Eberhart C.E, Dubois R.N, Eicosonoids and the gastrointestinal tract., *Gastroenterology*, 1995, **109**, 285-301.
35. Eissner G, Kölch W, Mischak H, Bornkamm GW, Holler E. Differential role of protein kinase C in cytokine induced lymphocyte-endothelium interaction in vitro. *Scand J Immunol.* 1994 Oct;**40**(4):395-402.
36. El-Hajj II, Mourad FH, Shabb NS, Barada KA, Atorvastatin-induced severe gastric ulceration: a case report. *World J Gastroenterol.* 2005 May 28; **11** (20): 3159-60.
37. Fiorucci S, Antonelli E, Santucci L, Morelli O, Miglietti M, Federici B, Mannucci R, Del Soldato P, Morelli A. Gastrointestinal safety of nitric oxide-derived aspirin is related to inhibition of ICE-like cysteine proteases in rats. *Gastroenterology.* 1999 May;**116**(5):1089-106
38. Flemström G, Isenberg JI. Gastroduodenal mucosal alkaline secretion and mucosal protection. *News Physiol Sci.* 2001 Feb;**16**:23- 8
39. Fried J.F, Wlliams C.A., Bloch, D.A, Michel B.A, Nonsteroidal anti-inflammatory drug associated gastropathy: Incidence and risk factor models, *Am. J. Med*, 1991, **91**, 213-222.
40. García MJ, Reinoso RF, Sánchez Navarro A, Prous JR. Clinical pharmacokinetics of statins. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2003 Jul-Aug;**25**(6):457-81
41. Ghosh AK, Hirasawa N, Niki H, Ohuchi K Cyclooxygenase-2-mediated angiogenesis in carrageenin-induced granulation tissue in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000 Nov;**295**(2):802-9
42. Grosser T. The pharmacology of selective inhibition of COX-2. *Thromb Haemost.* 2006 Oct;**96**(4):393-400
43. Guyton A.C., Hall J.E., *Medical Physiology* 9th edition Philedelphia, PA., W.B. Saunders Company, 1996
44. Gürbüz V, Alican I, Berrak , Yegen C, Bozkurt A, Oktar B, Haklar G, Yüksel M, Kurtel H. Role of nitric oxide in indomethacin-induced gastric mucosal dysfunction in the rat. *Exp Physiol.* 1999 Mar;**84**(2):319-32
45. Hagiwara M, Kataoka K, Arimochi H, Kuwahara T, Nakayama H, Ohnishi Y, Inhibitory effect of fluvastatin on ileal ulcer formation in rats induced by nonsteroidal antiinflammatory drug. *World J Gastroenterol.* 2005 Feb 21; **11** (7): 1040-3.
46. Halliwell B. How to characterize a biological antioxidant. *Free Radic Res Commun.* 1990;**9**(1):1-32.

47. Hindler K, Cleeland CS, Rivera E, Collard CD, The role of statins in cancer therapy, *Oncologist*, 2006; **11** (3): 306-315
48. Hsieh JS, Wang JY, Lin SR, Lian ST, Chen FM, Hsieh MC, Huang TJ, Overexpression of inducible nitric oxide synthase in gastric mucosa of rats with portal hypertension: correlation with gastric mucosal damage, *J Surg Res.* 2003 Nov; **115** (1): 24-32.
49. Igel M, Sudhop T, von Bergmann K Pharmacology of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors (statins), including rosuvastatin and pitavastatin. *J Clin Pharmacol.* 2002 Aug; **42**(8):835-45.
50. Jahovic N, Gedik N, Ercan F, Sirvanci S, Yuksel M, Sener G, Alican I, Effects of statins on experimental colitis in normocholesterolemic rats. *Scand J Gastroenterol.* 2006 Aug; **41** (8): 954-62.
51. Jaworek J, Brzozowski T, Konturek SJ. Melatonin as an organoprotector in the stomach and the pancreas. *J Pineal Res.* 2005 Mar; **38**(2):73-83.
52. Kayaalp O, *Tıbbi Farmakoloji*, 11. baskı, Ankara, Türkiye, Hacettepe Taş Kitapçılık Ltd. Şti., 2005
53. Keeble JE, Moore PK. Pharmacology and potential therapeutic applications of nitric oxide-releasing non-steroidal anti-inflammatory and related nitric oxide-donating drugs. *Br J Pharmacol.* 2002 Oct; **137**(3):295-310
54. Kloss MW, Patrick DH, MacDonald JS, Studies on the effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on the rodent forestomach. *Food Chem Toxicol.* 1991 Sep; **29** (9): 621-8.
55. Kolyada AY, Fedtsov A, Madias NE, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors upregulate inducible NO synthase expression and activity in vascular smooth muscle cells, *Hypertension.* 2001 Nov; **38** (5): 1024-9.
56. Konturek PC, Brzozowski T, Pajdo R, Nikiforuk A, Kwiecien S, Harsch I, Drozdowicz D, Hahn EG, Konturek SJ. Ghrelin-a new gastroprotective factor in gastric mucosa. *J Physiol Pharmacol.* 2004 Jun; **55**(2):325-36.
57. Konturek SJ, Konturek PC, Brzozowski T, Konturek JW, Pawlik WW. From nerves and hormones to bacteria in the stomach; Nobel prize for achievements in gastrology during last century. *J Physiol Pharmacol.* 2005 Dec; **56**(4):507-30. Review.
58. Konturek SJ, Konturek PC, Brzozowski T. Prostaglandins and ulcer healing. *J Physiol Pharmacol.* 2005 Sep; **56** Suppl 5:5-31.
59. Kubes P, Suzuki M, Granger DN Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991 Jun 1; **88**(11):4651-5
60. Kwiecien S, Brzozowski T, Konturek P.C, Pawlik M.W, Pawlik W.W, Kwiecien N, Konturek S.J., Gastroprotection by pentoxifylline against stres-induced gastric damage. Role of lipid peroxidation, antioxidizing enzymes and proinflammatory cytokines. *Journal of Physiology and pharmacology*, 2004, **55**, 2, 337-355.
61. Kwiecień S, Brzozowski T, Konturek SJ. Effects of reactive oxygen species action on gastric mucosa in various models of mucosal injury. *J Physiol Pharmacol.* 2002 Mar; **53**(1):39-50

62. Laine L, Harper S, Simon T, Bath R, Johanson J, Schwartz H, Stern S, Quan H, Bolognese J. A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. Rofecoxib Osteoarthritis Endoscopy Study Group. *Gastroenterology*. 1999 Oct; **117**(4):776-83
63. Lau D, Baldus S Myeloperoxidase and its contributory role in inflammatory vascular disease. *Pharmacol Ther*. 2006 Jul; **111**(1):16-26. Epub 2006 Feb 13.
64. Lau D, Mollnau H, Eiserich JP, Freeman BA, Daiber A, Gehling UM, Brümmer J, Rudolph V, Münzel T, Heitzer T, Meinertz T, Baldus S. Myeloperoxidase mediates neutrophil activation by association with CD11b/CD18 integrins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Jan 11; **102**(2):431-6. Epub 2004 Dec 29.
65. Lichtenberger LM, Wang ZM, Romero JJ, Ulloa C, Perez JC, Giraud MN, Barreto JC Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) associate with zwitterionic phospholipids: insight into the mechanism and reversal of NSAID-induced gastrointestinal injury. *Nat Med*. 1995 Feb; **1**(2):154-8.
66. McAdam BF, Catella-Lawson F, Mardini IA, Kapoor S, Lawson JA, FitzGerald GA Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Jan 5; **96**(1):272-7.
67. Michida T, Kawano S, Masuda E, Kobayashi I, Nishimura Y, Tsujii M, Takei Y, Tsuji S, Nagano K, Fusamoto H, Kamada T, Sugimoto T. Endothelin-1 in the gastric mucosa in stress ulcers of critically ill patients. *Am J Gastroenterol*. 1997 Jul; **92**(7):1177-81.
68. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev*. 1991 Jun; **43**(2):109-42.
69. O'Driscoll G, Green D, Taylor RR, Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month, *Circulation*. 1997 Mar 4; **95** (5): 1126-31.
70. Paimela H, Goddard PJ, Carter K, Khakee R, McNeil PL, Ito S, Silen W. Restitution of frog gastric mucosa in vitro: effect of basic fibroblast growth factor. *Gastroenterology*. 1993 May; **104**(5):1337-45.
71. PDR, *Physicians' Desk Reference*, 59th edition, Duplay D., Montvale, NJ., Thomson, 2005
72. Peskar BM. Neural aspects of prostaglandin involvement in gastric mucosal defense. *J Physiol Pharmacol*. 2001 Dec; **52**(4 Pt 1):555-68
73. Pollock DM, Keith TL, Highsmith RF. Endothelin receptors and calcium signaling. *FASEB J*. 1995 Sep; **9**(12):1196-204.
74. Rutishauser J The role of statins in clinical medicine--LDL--cholesterol lowering and beyond. *Swiss Med Wkly*. 2006 Jan 21; **136** (3-4): 41-9
75. Schachter M Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol*. 2005 Feb; **19**(1):117-25
76. Schaffer D, Florin T, Eagle C, Marschner I, Singh G, Grobler M, Fenn C, Schou M, Curnow KM Risk of serious NSAID-related gastrointestinal events during long-term exposure: a systematic review *Med J Aust*. 2006 Nov 6; **185**(9):501-6
77. Schoen RT, Vender RJ Mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric damage. *Am J Med*. 1989 Apr; **86** (4): 449-58
78. Schönbeck U, Sukhova GK, Graber P, Coulter S, Libby P Augmented expression of cyclooxygenase-2 in human atherosclerotic lesions *Am J Pathol*. 1999 Oct; **155**(4):1281-91

79. Schraufstatter I, Hyslop PA, Jackson JH, Cochrane CG Oxidant-induced DNA damage of target cells. *J Clin Invest.* 1988 Sep;**82**(3):1040-50
80. Shigeta J, Takahashi S., Role of cyclooxygenase-2 in gastric mucosal lesions *Gastroenterology*, 1997; **112**: 387-97
81. Shimizu N, Watanabe T, Arakawa T, Fujiwara Y, Higuchi K, Kuroki T. Pentoxifylline accelerates gastric ulcer healing in rats: roles of tumor necrosis factor alpha and neutrophils during the early phase of ulcer healing. *Digestion.* 2000;**61**(3):157-64.
82. Shinmura K, Tang XL, Wang Y, Xuan YT, Liu SQ, Takano H, Bhatnagar A, Bolli R. Cyclooxygenase-2 mediates the cardioprotective effects of the late phase of ischemic preconditioning in conscious rabbits. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000 Aug 29;**97**(18):10197-202
83. Shishehbor MH, Brennan ML, Aviles RJ, Fu X, Penn MS, Sprecher DL, Hazen SL. Statins promote potent systemic antioxidant effects through specific inflammatory pathways *Circulation.* 2003 Jul 29;**108**(4):426-31. Epub 2003 Jul 14.
84. Shitara Y, Sugiyama Y Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors: drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions *Pharmacol Ther.* 2006 Oct;**112**(1):71-105. Epub 2006 May 22
85. Sibilias V, Rindi G, Pagani F, Rapetti D, Locatelli V, Torsello A, Campanini N, Deghenghi R, Netti C. Ghrelin protects against ethanol-induced gastric ulcers in rats: studies on the mechanisms of action. *Endocrinology.* 2003 Jan;**144**(1):353-9.
86. Singer II, Kawka DW, Scott S, Bailey P, Kloss MW, Majka J, MacDonald JS, Inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase induce reductase accumulation and altered lamellar bodies in rat forestomach keratinocytes. *Arterioscler Thromb.* 1991 Sep-Oct; **11** (5): 1156-65
87. Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. *J Rheumatol Suppl.* 1999 Apr;**56**:18-24
88. Souza MH, Lemos HP, Oliveira RB, Cunha FQ Gastric damage and granulocyte infiltration induced by indomethacin in tumour necrosis factor receptor 1 (TNF-R1) or inducible nitric oxide synthase (iNOS) deficient mice. *Gut.* 2004 Jun;**53**(6):791-6
89. Stein BN, Gamble JR, Pitson SM, Vadas MA, Khew-Goodall Y Activation of endothelial extracellular signal-regulated kinase is essential for neutrophil transmigration: potential involvement of a soluble neutrophil factor in endothelial activation. *J Immunol.* 2003 Dec 1;**171**(11):6097-104
90. Strazzullo P, Kerry SM, Barbato A, et al. Do statins reduce blood pressure? A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension* 2007; **49** (4): 792-8.
91. Szabo S, Vattay P, Scarbrough E, Folkman J. Role of vascular factors, including angiogenesis, in the mechanisms of action of sucralfate. *Am J Med.* 1991 Aug 8;**91**(2A):158S-160S
92. Takahashi S, Kobayashi N, Okabe S. Regulation by endogenous interleukin-1 of mRNA expression of healing-related factors in gastric ulcers in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999 Nov;**291**(2):634-41
93. Takahashi S, Shigeta J, Inoue H, Tanabe T, Okabe S. Localization of cyclooxygenase-2 and regulation of its mRNA expression in gastric ulcers in rats. *Am J Physiol.* 1998 Nov;**275**(5 Pt 1):G1137-45.

94. Takemoto M., Liao J.K., Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors., *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol*, 2001, **21**, 1712-1719.
95. Takeuchi K, Aihara E, Sasaki Y, Nomura Y, Ise F. Involvement of cyclooxygenase-1, prostaglandin E2 and EP1 receptors in acid-induced HCO₃-secretion in stomach. *J Physiol Pharmacol*. 2006 Dec;**57**(4):661-76.
96. Takeuchi K, Ohuchi T, Okabe S. Endogenous nitric oxide in gastric alkaline response in the rat stomach after damage. *Gastroenterology*. 1994 Feb;**106**(2):367-74
97. Takeuchi K, Ueki S, Okabe S. Importance of gastric motility in the pathogenesis of indomethacin-induced gastric lesions in rats. *Dig Dis Sci*. 1986 Oct;**31**(10):1114-22
98. Tanaka A, Hase S, Miyazawa T, Takeuchi K Up-regulation of cyclooxygenase-2 by inhibition of cyclooxygenase-1: a key to nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced intestinal damage. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002 Mar; **300** (3): 754-61
99. Targownik LE, Thomson PA. Gastroprotective strategies among NSAID users: guidelines for appropriate use in chronic illness. *Can Fam Physician*. 2006 Sep;**52**(9):1100-5
100. Tarnawski A, Szabo IL, Husain SS, Soreghan B. Regeneration of gastric mucosa during ulcer healing is triggered by growth factors and signal transduction pathways. *J Physiol Paris*. 2001 Jan-Dec;**95**(1-6):337-44
101. Tarnawski A, Tanoue K, Santos AM, Sarfeh IJ. Cellular and molecular mechanisms of gastric ulcer healing. Is the quality of mucosal scar affected by treatment? *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1995;**210**:9-14
102. Timothy D. Warner and Jane A Mitchell Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J*. 2004 May;**18**(7):790-804
103. Tomisato W, Tsutsumi S, Hoshino T, Hwang HJ, Mio M, Tsuchiya T, Mizushima T. Role of direct cytotoxic effects of NSAIDs in the induction of gastric lesions. *Biochem Pharmacol*. 2004 Feb 1; **67** (3): 575-85.
104. Topper JN, Cai J, Falb D, Gimbrone MA. Identification of vascular endothelial genes differentially responsive to fluid mechanical stimuli: cyclooxygenase-2, manganese superoxide dismutase, and endothelial cell nitric oxide synthase are selectively up-regulated by steady laminar shear stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996 Sep 17;**93**(19):10417-22
105. Tsukimi Y, Okabe S Recent advances in gastrointestinal pathophysiology: role of heat shock proteins in mucosal defense and ulcer healing. *Biol Pharm Bull*. 2001 Jan;**24**(1):1-9
106. Ueki S, Takeuchi K, Okabe S Gastric motility is an important factor in the pathogenesis of indomethacin-induced gastric mucosal lesions in rats. *Dig Dis Sci*. 1988 Feb;**33**(2):209-16.
107. Uydes Dogan B.S, Topal G, Takir S, Ilkay Alp F, Kaleli D, Ozdemir O, Relaxant effects of pravastatin, atorvastatin and cerivastatin on isolated rat aortic rings, *Life Sci*. 2005 Feb 25; **76** (15): 1771-86
108. Von Asmuth EJ, Leeuwenberg JF, van der Linden CJ, Buurman WA. Tumour necrosis factor-alpha induces neutrophil-mediated injury of cultured human endothelial cells. *Scand J Immunol*. 1991 Aug;**34**(2):197-206.

109. Walder CE, Thiemermann C, Vane JR. Endothelium-derived relaxing factor participates in the increased blood flow in response to pentagastrin in the rat stomach mucosa. *Proc Biol Sci.* 1990 Sep 22;**241**(1302):195-200.
110. Wallace JL, Arfors KE, McKnight GW. A monoclonal antibody against the CD18 leukocyte adhesion molecule prevents indomethacin-induced gastric damage in the rabbit. *Gastroenterology.* 1991 Apr;**100**(4):878-83
111. Wallace JL, Cirino G, McKnight GW, Elliott SN. Reduction of gastrointestinal injury in acute endotoxic shock by flurbiprofen nitroxybutylester. *Eur J Pharmacol.* 1995 Jun 23;**280**(1):63-8
112. Wallace JL, Granger DN. Pathogenesis of NSAID gastropathy: are neutrophils the culprits? *Trends Pharmacol Sci.* 1992 Apr;**13**(4):129-31
113. Wallace JL, Granger DN. The cellular and molecular basis of gastric mucosal defense. *Faseb J.* 1996; **10**: (7): 731-40.
114. Wallace JL, Keenan CM, Granger DN. Gastric ulceration induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs is a neutrophil-dependent process. *Am J Physiol.* 1990 Sep;**259**(3 Pt 1):G462-
115. Wallace JL, McKnight GW. The mucoid cap over superficial gastric damage in the rat. A high-pH microenvironment dissipated by nonsteroidal antiinflammatory drugs and endothelin. *Gastroenterology.* 1990 Aug;**99**(2):295-304
116. Wallace JL, McKnight W, Reuter BK, Vergnolle N. NSAID-induced gastric damage in rats: requirement for inhibition of both cyclooxygenase 1 and 2. *Gastroenterology.* 2000 Sep; **119** (3): 706-14
117. Wallace JL, Miller MJ. Nitric oxide in mucosal defense: a little goes a long way. *Gastroenterology.* 2000 Aug;**119**(2):512-20
118. Wallace JL, Reuter B, Cicala C, McKnight W, Grisham M, Cirino G. A diclofenac derivative without ulcerogenic properties. *Eur J Pharmacol.* 1994 May 23;**257**(3):249-55
119. Wallace JL. Gastric ulceration: critical events at the neutrophil--endothelium interface. *Can J Physiol Pharmacol.* 1993 Jan;**71**(1):98-102.
120. Wassmann S, Laufs U, Baumer AT, Muller K, Ahlbory K, Linz W, Itter G, Rosen R, Bohm M, Nickenig G. HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. *Hypertension,* 2001 Jun; **37** (6): 1450-7.
121. Watanabe K, Iida M, Takaishi K, Suzuki T, Hamada Y, Iizuka Y, Tsurufuji S. Chemoattractants for neutrophils in lipopolysaccharide-induced inflammatory exudate from rats are not interleukin-8 counterparts but gro-gene-product/melanoma-growth-stimulating-activity-related factors. *Eur J Biochem.* 1993 May 15;**214**(1):267-70.
122. Watanabe T, Higuchi K, Hamaguchi M, Shiba M, Tominaga K, Fujiwara Y, Matsumoto T, Arakawa T. Monocyte chemoattractant protein-1 regulates leukocyte recruitment during gastric ulcer recurrence induced by tumor necrosis factor-alpha. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2004 Oct;**287**(4):G919-28. Epub 2004 Jun 17.
123. Watanabe T, Higuchi K, Tominaga K, Fujiwara Y, Arakawa T. Acid regulates inflammatory response in a rat model of induction of gastric ulcer recurrence by interleukin 1beta. *Gut.* 2001 Jun;**48**(6):774-81.
124. Wiley KE, Davenport AP. Comparison of vasodilators in human internal mammary artery: ghrelin is a potent physiological antagonist of endothelin-1. *Br J Pharmacol.* 2002 Aug;**136**(8):1146-52.

125. Xin X, Cai Y, Matsumoto K, Agui T Endothelin-induced interleukin-6 production by rat aortic endothelial cells. *Endocrinology*. 1995 Jan;**136**(1):132-7.
126. Yasumoto K, Okamoto S, Mukaida N, Murakami S, Mai M, Matsushima K. Tumor necrosis factor alpha and interferon gamma synergistically induce interleukin 8 production in a human gastric cancer cell line through acting concurrently on AP-1 and NF-kB-like binding sites of the interleukin 8 gene. *J Biol Chem*. 1992 Nov 5;**267**(31):22506-11.
127. Yıldırım M., *İnsan Anatomisi*, 5. Baskı, İstanbul, Türkiye, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., 2000
128. Yoshida N, Takemura T, Granger DN, Anderson DC, Wolf R.E, McIntire LV, Kvietys PR, Molecular determinants of aspirin-induced neutrophil adherence to endothelial cells, *Gastroenterology*, 1993, **105**, 715-724.
129. Yoshikawa T, Naito Y, Kishi A, Tomii T, Kaneko T, Iinuma S, Ichikawa H, Yasuda M, Takahashi S, Kondo M Role of active oxygen, lipid peroxidation, and antioxidants in the pathogenesis of gastric mucosal injury induced by indomethacin in rats. *Gut*. 1993 Jun;**34**(6):732-7
130. Zarraga IG, Schwarz ER. Coxibs and heart disease: what we have learned and what else we need to know. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jan 2;**49**(1):1-14.

ETİK KURUL KARARI



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
DEKANLIĞI



Sayı : 560

İstanbul, / /

Konu :

Eczacık Fakültesi Dekanlığına

11 Ocak 2007

İLGİ: 14.12.2006 tarihli, 236 sayılı yazınıza:

Fakülteniz Farmakoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Ecz. ÖZGE UYANIK'ın yürüteceği " Sıçanlarda İndometazinle oluşturulan Mide Ülseri Üzerine Atorvastatinin Etkisinin İncelenmesi" başlıklı yüksek lisans tezi hakkında ilgi yazınız ve ekleri 19 Aralık 2006 tarihinde toplanan Fakültemiz Deney Hayvanları Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup, oy birliği ile çalışmanın başlamasına karar verilmiştir.

Bilgilerinizi, durumun adı geçen anabilim dalı başkanlığına bildirilmesini saygılarımla arz ederim

EKİ:

1 dosya

Tuncay Altuğ
Prof.Dr.Tuncay ALTUĞ
Deney Hayvanları Etik
Kurul Başkanı

Prof.Dr. ÖNER SÜZER
Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof.Dr. SERGÜLEN DERVİŞOĞLU
Patoloji Anabilim Dalı

Prof.Dr. PERVİN BOZKURT
Anesteziyoloji Anabilim Dalı

Prof.Dr.HAKKI OKTAY SEYMEN
Fizyoloji Anabilim Dalı

Prof.Dr. METİN CANER
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof.Dr. AHMET DİRİCAN
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Doç.Dr. FADIL AYAN
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Doç.Dr. HATUN HANZADE AKDENİZ DOĞAN
Deontoloji ve Tıp Tarihi

Yard.Doç.Dr. SERDAL UĞURLU
Veteriner Hekim

T. C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

DEKANLIĞI

Sayı : 95

12.1.2007

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Özge	Soyadı	Uyanık
Doğ.Yeri	İstanbul	Doğ.Tar.	16 / 04 / 1981
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	15812359598
Email	eczozgeuyanik@gmail.com	Tel	05323478136

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.	İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Abd.	2007
Lisans	İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2005
Lise	Kabataş Erkek Lisesi	2001

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Yüksek Lisans Öğrencisi	İ.Ü. Eczacılık Fak. Farmakoloji ABD	-2yıl(2005-2007)
2.	Yardımcı Eczacı	Çapa Billur Eczanesi	-7 ay (2005)
3.	Stajyer	Pfizer İlaçları Ltd. Şti.	-1,5 ay (2004)

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	TOEFL Puanı
İngilizce	Çok İyi	İyi	Çok İyi		CBT: 263
					IBT: 107

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	72.413	70.717	69.021
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office Programları	Çok iyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

İ.Ü. Eczacılık Fakültesi Fakülte Birinciliği

TUBİTAK Yurtiçi Yüksek Lisans Bursu

Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası

Özel İlgi Alanları (Hobileri):

Müzik, Spor, Sinema