

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Ahmet TEZEL

**ASETİK ASİT İLE OLUŞTURULAN DENEYSEL
KOLİTLİ SIÇANLARDA ROSUVASTATİN
KULLANIMININ İNFLAMATUVAR SÜRECE ETKİSİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Adnan ATA

EDİRNE – 2013

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim boyunca katkılarından dolayı Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Gülbin ÜNSAL'a, tez danışmanım Prof. Dr. Ahmet TEZEL'e, tezimin çalışma aşamasında emeği geçen değerli hocalarım Prof. Dr. Muzaffer DEMİR'e, Doç. Dr. Sevgi ESKİOCAK'a, Doç. Dr. Ufuk USTA'ya, Doç. Dr. Necdet SÜT'e ve bu süre içerisinde tecrübe ve bilgileri ile yetişmemde emeği geçen tüm hocalarıma ve beraber çalıştığım tüm mesai arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
ÜLSERATİF KOLİT	3
SERBEST RADİKALLER	20
ROSUVASTATİN	26
GEREÇ VE YÖNTEMLER	30
BULGULAR	36
TARTIŞMA	57
SONUÇLAR	63
ÖZET	64
SUMMARY	65
KAYNAKLAR	67
EKLER	

KISALTMALAR

CH	: Crohn Hastalığı
CSA	: Siklosporin
eNOS	: Endotelyal nitrik oksit sentaz
GSH	: Glutasyon
HMG-CoA	: 3 hidroksi 3 metilglutaril koenzim A redüktaz inhibitörleri
IL	: Interlökin
İBH	: İnflamatuvar Barsak Hastalıkları
MDA	: Malondialdehid
MPO	: Myeloperoksidaz
NOD	: Nucleotide-Binding Oligomerization Domain
SOD	: Süperoksit dismutaz
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
TLR	: Toll-like receptors
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör- α
ÜK	: Ülseratif Kolit

GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) gastrointestinal kanalın kronik inflamatuvar patolojileridir. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığının İBH'nın en önemli iki örneği olup, tanısı klinik, endoskopik ve histolojik bulgulara dayanır (1). Yaklaşık bir asırdır bilinmesine rağmen, İBH'nın etyopatogenezi tam olarak açıklanamamıştır. İBH olgularında genetik yük, çevresel faktörler ve mukozal immün yanıtın karmaşık bir etkileşimi söz konusudur. İmmün yanıt hem doğal, hem de edinsel immün sistemin aktif olarak olaya katıldığı, inflamasyonla sonlanan bir süreçtir. Bu süreç başladıktan sonra kronik, tekrarlayıcı bir karakter kazanır, denetlenemez, kontrol edilemez, hafifletilemez ve doku hasarı ile sonuçlanır. İnflamasyon sadece gastrointestinal kanalda sınırlı olmayıp, birçok sistem ve organı ilgilendiren zengin klinik tablolara neden olabilir. İBH'daki inflamatuvar süreci tam olarak anlamak ve çeşitli aşamalarına müdahale etmek hastalığın tedavisinde yeni ufuklar açacaktır (1). 3 hidroksi 3 metilglutaril koenzim A(HMG-CoA) redüktaz inhibitörleri; günümüzde koroner arter hastalığı ve hiperlipidemi tedavisinde kullanılmaktadır. Şimdiye kadar elde edilen kanıtlar statinlerin antiİnflamatuvar ve endotel hücrelerini koruyucu etkilerinin kolesterol düşürücü etkilerine bağlı olduğunu akla getirmektedir. Statinler; Rho geranilgeranilasyonu bloke ederek endotelial nitrik oksit sentaz(eNOS) ekspresyonunu arttırmakta, lymphocyte function-associated antigen-1 (LFA-1)-intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) etkileşimini L bölgesine bağlanarak bloke etmektedirler. Bunun sonucunda lokosit adezyonunu, ekstrasvazyonunu ve antijen sunan hücrelerin aktive ettiği T hücre aktivasyonunu engellemektedirler (2). Yeni HMG-CoA redüktaz inhibitörü rosuvastatin diğer statinlere göre HMG-CoA redüktazın aktif bölgelerine daha yüksek afiniteyle bağlandığı belirtilmektedir. Dahası birçok çalışmada iskemik hasar üzerine rosuvastatinin sitoprotektif etkilerinin olduğu

gösterilmiştir. Bir çalışmada rosuvastatinin dekstran sulfat sodyum ile indüklenen kolit modelinde tümör nekroz faktörü- α ekspresyonunu, serbest oksijen radikallerini, myeloperoksidaz aktivitesini azalttığı, eNOS düzeyini arttırdığı ve sonuç olarak kolonik hasarı azalttığı gösterilmiştir. Farklı statinlerle de yapılan benzer çalışmalarda doku malondialdehit, myeloperoksidaz aktivitesinin azaldığı, glutatyonun arttığı gösterilmiştir (3,4,5). Ancak statinlerin antioksidan ve serbest radikal süpürücü bu etkinin mekanizması halen tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Ülseratif Kolit'te oluşan inflamatuvar süreçte, oksidatif stres ve antioksidan savunma sistemleri hastalığın gelişiminde önemli bir yer tutmaktadır.

Çalışmamızdaki amaç, asetik asit ile deneysel kolit oluşturulan ratlarda, intraperitoneal uygulanan rosuvastatinin inflamatuvar sürece etkisinin ve kolon mukozasındaki makroskopik, mikroskopik ve biyokimyasal değişikliklerin araştırılmasıdır.

GENEL BİLGİLER

ÜLSERATİF KOLİT

Tanım

Ülseratif kolit; genetik duyarlı bireyde çevresel faktörlerin tetiklemesi (ör. başlıca intestinal mukozada luminal bakterileri ve diyet antijenler) ile immun sistemin uyarılması sonucu meydana gelen, remisyon ve alevlenmelerle seyreden gastrointestinal sistemin inflamatuvar hastalığıdır. ÜK primer olarak kolon mukozasını diffüz olarak, simetrik ve arada sağlam kısım bırakmaksızın tutmaktadır. Rektumdan başlayarak kolonun diğer segmentlerine yayılabilmektedir (1).

Epidemiyoloji

Dünyada ÜK ve CH için en yüksek insidans ve prevalans oranları kuzey Avrupa, İngiltere ve Kuzey Amerika'da bulunmaktadır. Güney Avrupa, Asya ve gelişmekte olan ülkelerdeki hastalık insidansının da giderek arttığı bildirilmektedir. Coğrafik olarak değişmekle birlikte CH'nin insidansı ve prevalansı sırasıyla 1-6 ve 10/100.000, ÜK'nin 2-10 ve 35-100 /100.000'dir. Bu oranlar Kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerinde daha da yüksektir (1).

Coğrafik bölgelerde ırksal ve etnik farklılıklar görülmektedir. Yahudi toplumlarında diğer diğer toplumlara göre ÜK ve CH sıklığı daha fazladır (1).

Ülseratif kolitin 15-25 yaşlar ve 55-65 yaşlar arasında olmak üzere iki piki vardır (1). Erkek ve kadınlarda görülme sıklığı eşittir (1). Sigara içmeyenlerde içenlere göre daha sık görülmektedir (1,6).

Etyopatogenez

Genetik faktörler: İnflamatuvar barsak hastalığının patogenezi için ortaya atılacak herhangi bir teorinin genetik temeller üzerine kurulması zorunluluk haline gelmiştir(1). İBH için en önemli risk faktörü pozitif aile öyküsüdür (6,7). Aile öyküsü CH'da ÜK olgularına göre daha belirgin olarak saptanmıştır. ÜK olgularının birinci derece akrabalarında ÜK olasılığı % 5.7 – 15.5, İBH olasılığı % 6.6 -15.8 olarak belirlenmiştir. Akrabalar arasında hastalığın tipi, davranış paterni ve ekstraintestinal semptomlar büyük ölçüde benzerlik göstermektedir (8). İBH olgularında aile yığılımını gösteren önemli bulgulardan biri de ikizlerde yapılan çalışmalardır. ÜK için dizigot ikizlerde konkordans % 3, monozigot ikizlerde ise % 10 olarak bulunmuştur. CH için bu oranlar yaklaşık 3 kat daha fazladır (9). İBH'dan sorumlu genlerin saptanması için yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Genetik geçişin basit Mendeliyan karakterde olmayıp karmaşık, birçok geni ilgilendiren biçimde olduğu düşünülmektedir. Kromozom 16, 12, 6, 14, 5, 19, 1 ve 3 ile İBH arasında bağlantılar saptanmış, bunlar IBD 1 – 9 genleri olarak adlandırılmıştır (10). ÜK olguları ile HLA class II ile ilişkisi araştırılmış, HLA DRB1*1502 ve HLA-DRB1*0103 ile bağlantı bulunmuştur. Ancak HLA-DRB1*0103'ün sadece ÜK için değil, tüm kolon inflamasyonu için bağımsız risk faktörü olduğu düşünülmektedir (7,11). Çağımızın en önemli projelerinden olan “genom wide” çalışmalarında, hem ÜK, hem de CH ile ilişkili yeni bir grup gen bulunmuştur. Bunlar 1p31 kromozomunda lokalize IL23 R geni (12), ATG16L1 (otofajiyi regüle eden), XBP1 (katlanmamış protein cevabını regüle eden), NOD2 (intraselüler bakteriyel algıyı regüle eden) olarak sayılabilir (13,14).

Çevresel faktörler: Yapılan epidemiyolojik ve genetik çalışmalar İBH'nın genetik temelini bir miktar açıklasa da tek yumurta ikizlerinde bile tam bir konkordansın görülmemesi çevresel faktörlerin de hastalığın gelişmesinde rolü olduğunu göstermektedir (7). Gastrointestinal kanal vücudun en çok antijenle karşılaşan bölümlerindedir. Bu antijenler gıdalar, gıdalardaki katkı maddeleri, dışarıdan alınan bakteriler, flora bakterileri olabilir ve mukozal immun yanıtı başlatabilir.

Yapılan çalışmalarda birçok gıda suçlanmakla birlikte alınan gıdalarla İBH arasında tam bir ilişki gösterilememiştir (15,16). Bu nedenle hastalığın tedavisinde özel bir diyet önerilmemekte, herhangi bir besin kısıtlaması yapılmamaktadır. İnsan organizması sağlıklı şartlarda bile proksimal ince barsaklardan kolona doğru artacak şekilde büyük oranda bakteri barındırmaktadır. İBH'nın patogenezinde mukozal düzeyde flora bakterileri ve bunlara yönelik immun yanıt arasında dinamik dengenin önemli rol oynadığı düşünülmektedir (17).

Sağlıklı bireyler ile İBH olguları arasında bazı farklar bulunmaktadır. Kültür bağımsız mikrobiyolojik tekniklerle yapılan son çalışmalar sağlıklı bireylerin flora bakterilerinin çoğunlukla gram negatif Bacteroidetes ve gram pozitif daha az olarak da Firmicutes oluşturmaktadır. Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria ve Verrucomicrobia daha azınlıkta olmasına rağmen yine de insan sağlığında önemli rol oynamaktadır. Aynı çalışmalar geniş bakteriyel tür çeşitliğini işaret etmekle birlikte baskın grupların Clostridium coccoides (C. coccoides)-Eubacterium rectale, Clostridium leptum (C. leptum), Bacteroides-Prevotella, Bifidobacterium türleri ve Atopobium türlerinin olduğunu belirtmektedir (18). İBH olgularda Bacteroides, Eubacterium ve Lactobasillus gibi anaeroblar azalmış, kolonda bakteri çeşitliliği azalmıştır, Pectinatus, sutterella, Clostridia, Fusobacterium, M.paratuberculosis, Verrucomicrobium, Helicobacter Hepaticus gibi patojenler artmıştır, gram pozitif bir bakteri grubu olan firmicutes 'ler azalmıştır (19,20). Tüm bu verilere rağmen konak bakteri ilişkisi tam olarak çözülebilmemiş değildir. Genetik olarak duyarlı bireylerde mukozal geçirgenliğin artması, patojen bakterilere verilen yanıtta artmaya, normal flora bakterilerine toleransta ise azalmaya neden olmakta, bu immun yanıtı başlatarak devamlılık kazandırmaktadır (21). Bu görüşü destekleyen diğer bir bulgu da İBH'da farklı bakteriyel antijenlere verilen antikor yanıtlarıdır. Bu antikorlardan p-ANCA ÜK olgularında değişik serilerde farklı rakamlar verilmesine karşın % 50 – 90 sıklıkla pozitif bulunmaktadır (21).

Sigara ÜK ve CH olgularında birbirine zıt etkiler göstermektedir. Sigara içen ÜK olgularında kliniğin daha hafif seyrederek ve sigarayı bırakma alevlenmeyi tetikleyebilir. Buna karşın CH'ında sigara olumsuz bir çevresel faktördür, her zaman klinik gidiş kötüleştirir, sigara içenlerde hastalık daha agresif seyretmektedir (21). ÜK olgularında sigaranın olumlu etkisi; kolon mukus üretiminde artış, kolon epitel hücre apoptozisinin engellenmesine, dolayısıyla intestinal bariyer fonksiyonunda düzelme, IL8 düzeyinde azalma ve IL10 düzeyinde artma ile ilişkilendirilmiştir. Sigaranın bu etkisi eskiden beri sigara içenlerde belirgin olup, yeni sigara içimi beklenen olumlu etkiyi sağlamamaktadır (21). Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) ve antibiyotik kullanımı ile ÜK olgularında alevlenmeler görülmektedir. NSAİİ'lar intestinal permeabiliteyi artırarak, mukus yapısını değiştirerek ve araşidonik asit metabolizmasında COX yolunu inhibe edip, bu metabolizmayı Lipooksijenaz ve dolayısıyla LT-B4 yolağına çevirdikleri, bu şekilde inflamasyonu arttırdıkları düşünülmektedir (21).

Psikolojik faktörler semptomların kötüleşmesine neden olabilmektedir. Hastalık, ölüm, boşanma, bireyler arası tartışma gibi olaylar ağrı, barsak disfonksiyonu, kanama benzeri İBH semptomlarının artışıyla ilişkilendirilmiştir (22). Onaylanmış psikolojik skalalarla ölçülen

aktif İBH'lı bireylerin kaygı ve psikolojik iyilik halleri İBH'lı olmayan kontrollere göre daha kötü saptanmıştır (22).

Mukozal immün yanıt: Mukozal immün sistem sağlıklı kişilerde bakteriyel ve gıda kaynaklı antijenlere karşı immün yanıt geliştirmemektedir. Bu immün tolerans durumunun nasıl devam ettiği henüz anlaşılmış değildir. Ortaya çıkan bulgular hastalık gelişiminin intestinal flora ve hem doğal hem edinsel immün sistem bileşenleri arasında düzensiz ve yetersiz diyalog sonucunda oluştuğunu ortaya koymaktadır (23). Aktif İBH doğal immün hücreler [nötrofil, makrofaj, denditik ve natural killer (NK) T hücreleri] ve edinsel immün hücrelerin (B ve T hücreler) lamina propria infiltrasyonu olarak tanımlanmaktadır.

Epitelyal bariyer: Mukozal immün sistemin ilk defans basamağını epitelyal bariyer oluşturmaktadır. Epitelyal örtü lümendeki immunojenik maddelerin gastrointestinal kanalın immün olarak aktif bölgesine erişimine engel olur. Epitel hücrelerinden sekrete edilen mukus, immün hücrelerden sekrete edilen salgısal IgA, trefoil peptidler, glikoproteinler, fosfolipidler, glikokaliks epitelyum üzerinde bir örtü oluşturur, mikroorganizmaların hücre membranlarına bağlanmasını engeller, diğer taraftan mukozayı kimyasal hasara karşı da korur (18,24,25,26). İnce barsaklar özelleşmiş epitelyal hücrelere sahiptir. Bunlar Paneth hücresi olarak adlandırılır. Bu hücreler alfa ve beta-defansin adında defansin grubundan antimikrobiyal proteinler sentez ederler. Bu proteinler bakterilerin membranlarının lizisine sebep olur (18,23,25). İBH'da IgA, defansinlerin düzeyi azalmıştır (18). Normal intestinal permeabilite epitel bütünlüğünün devamı, mukus üretimi, peristaltizm ve yukarıda sözü edilen koruyucu faktörlerin salınımına bağlıdır. ÜK ve CH'da inflame, noninflame mukozada geçirgenliğin arttığı gösterilmiştir. Bu geçirgenlik sadece hastalarda değil onların sağlıklı birinci derecede akrabalarında ve klinik bulgular çıkmadan önce de saptanabilir (22,23). Lümendeki antijenik yapıların geçirgenliği artmış epitelden kolaylıkla altındaki immün alana geçmesi ile inflamatuvar süreç başlar. Goblet hücreleri epitelyum defansında önemli rol oynayan hücreler olup, mukozal onarımda görev almaktadırlar. İBH'da mukus üretiminde defektler saptanmıştır (13,22,23). Örneğin ÜK olgularında normale göre kolon mukusunun incelendiği saptanmıştır (19).

Doğal immün yanıt: İmmün sistem kendinden olmayana tanıma üzerine kurgulanmıştır. Lümendeki antijenlerin tanınması epitelyal düzeyde başlar. İBH'da normalfloraya karşı mukozal toleransın kırılması ile ortaya çıkar (13). Dendritik hücreler (DH) ve makrofajlar antijen sunan hücreler olarak doğal immün yanıtı başlatırlar. Doğal immün yanıt hazırda olan bir yanıttır, hemen başlar, sadece kendinden olamayanlara

yöneliktir, makrofaj, natural killer hücreler, epitel hücreleri, fibroblastlar efektör hücre elemanlarıdır, bu hücrelerin reseptör çeşitliliği sınırlı olup genetik olarak kodlanır (24).

Evrin sürecinde intestinal epitel hücreleri bir takım yapısal reseptörler kazanmışlardır. Bu reseptörlere “pattern recognition receptors” (PRR) adı verilir (21). PRR’lar lipopolisakkaridler, peptidoglikan gibi birçok bakteriyel yapıyı tanıyabilir. PRR grubunun içinde “Toll-like receptors” TLR önemli bir aileyi oluşturur. TLR tüm gastrointestinal mukoza epitelinde, dentritik hücrelerde, myofibroblastlarda ve lamina propriadaki immun hücrelerde eksprese olurlar (21). Bu gün bilinen 11 TLR vardır. Bunların bazıları (TLR 1, 2, 4, 5, 9) hücre membranında, bazıları (TLR 3, 7, 8) ise intraselller organellerden bulunmaktadır (21). TLR ilişkili immun yanıtın ayrıntıları tam olarak bilinmemektedir. TLR uyarılması doğal ve edinsel immun yanıtı uyarır, bu hücre içi sinyal yolları ile sağlanır. TLR uyarılması ile NFκB aktivasyonu olur ve inflamatuvar sitokin kaskadı başlar (19,27). ÜK olgularında CH’dan farklı olarak intestinal epitel hücrelerinde TLR4 ekspresyonu artmış olarak bulunur (21). İBH olgularında intestinal epitel hücrelerinde artmış TLR9 ekspresyonu da saptanmış, bu reseptör direkt olarak bakteri DNA ‘sı ile uyarılır ve IL- 8 sekresyonu artışına neden olur. IL8 bilindiği gibi nötrofiller için kemoatraktan olarak kabul edilir (22).

Grup PRR’de ikinci reseptör ailesi “Nucleotide-Binding Oligomerization Domain” (NOD) ailesidir. Bu proteinler bakteriyel komponentlerin hücre içi sensör olarak görev yaparlar. NOD1 ve NOD2 olmak üzere iki tanedir. Gram pozitif ve gram negatif bakterilerin muramil dipeptid yapısına duyarlıdır. Bu proteinler CARD15 geni mutasyonu sonucu fonksiyonları kaybetmeleri ile NFκB’ye bağlı aşırı bir IL-12 sentezine ve inflamasyonun Th1 yönüne gitmesine neden olurlar (19,21). NOD proteinlerine bağlı immun yanıt daha çok CH patogenezinde rol oynamaktadır.

İnflamatuvar barsak hastalıklarında intestinal epitel hücreleri normalde görevleri olmamasına karşı atipik olarak antijen sunar hale gelmişlerdir. Bunu interferon-γ, TNF-α ya bağlı kazandıkları düşünülmektedir (21). Bunu dışında intestinal epitel hücreleri klasik MCH dışında da T hücreleri aktive edebilmektedir. Örneğin ÜK olgularında apikal bölgede ve kript seviyesindeki intestinal epitel hücrelerinde HLA-G ekspresyonun artmış olduğu bulunmuştur (13). Doğal immun yanıtın düzenleyicilerinden, TLR sinyallerini inhibisyon yolu ile kontrol eden peroksizom proliferatör aktive reseptör γ (PPAR-γ) ÜK olgularında azalmış olarak saptanmıştır (21).

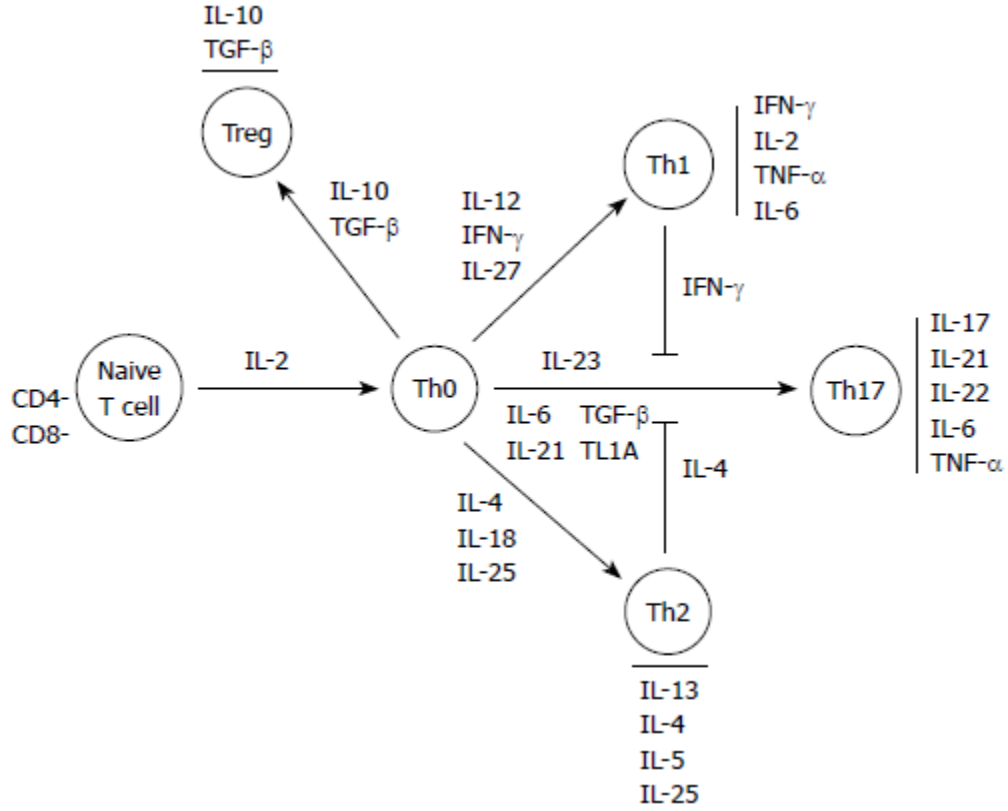
Nükleer faktör-κB’nin aktivasyonu ile İBH patogenezinde rol oynayan bir dizi sitokin (IL-1b, TNF, IL-6, IL-8), adhezyon molekülleri, CD40, CD80 gibi moleküller sentezlenir. Bu moleküller bir taraftan nötrofilleri ortama davet ederken, diğer taraftan edinsel immun

oluşumuna yardım ederler. Lamina propriadaki aktive olmuş inflamatuvar hücreler ortama serbest oksijen radikalleri çıkarırlar ve bunlar antioksidan defans sistemini aşarsa İBH'daki doku hasarına katkıda bulunur (13,19,26).

Edinsel immun yanıt: Doğal immun yanıt edinsel immun yanıtın aktivasyonu için bir ön şart olmasına karşın, edinsel immun yanıt İBH'da daha belirgin doku hasarına yol açar (15). Edinsel immun yanıt doğal immun yanıtın aksine daha geç olarak ortaya çıkar, antijen spektrumu daha geniştir ve rastgeledir, efektör hücreleri lenfositler olup reseptörleri çok çeşitlidir, bu reseptörler somatik olarak belirlenir (21).

İnflamatuvar barsak hastalıklarında immunolojik olarak aktif alan lamina propriadır. İBH'da epitel bariyerini kolaylıkla aşan antijenler lamina propria'ya ulaştığında bir immunolojik reaksiyon başlatır. Antijen sunan hücrelerce alınan bu antijenler T lenfositlere sunulur. T lenfositler edinsel immun yanıtta anahtar rolü oynamaktadır. Antijen sunan hücreler ile T lenfositleri arasındaki etkileşim T hücre reseptörleri (TCR) - MCH ve CD40, CD40 ligandı olan CD40L, CD154 gibi yardımcı uyaran (costimulatory) moleküllerle sağlanır (21). Naiv T hücreleri (CD4-,CD8-) IL-2 etkisi ile CD4+'e (Th0) dönüşür. Sitokinler aktive immun hücreler ile epitel hücreleri, mesenkimal hücreler gibi nonimmun hücreler arasındaki esas mediyatörlerdir. Th0 hücreler değişik biçimde farklılaşarak inflamatuvar sürecin gideceği yönü belirler veya inflamasyonun ilerlemesini engellerler. Bu farklılaşmada belirleyici olan sitokinlerdir (21). IL-12 ve IFN- γ varlığında, naif CD4+ T hücreleri, makrofajları IL-1, IL-6 ve TNF- α salması için aktive eden Th1 fenotipini benimsemektedirler. Bu da bir pozitif feedback döngüsü yaratmaktadır. IL-4 varlığında, naif CD4+ T hücreleri Th2 fenotipini benimsemektedirler. Th0 hücrelerden Th17 gelişimi, IL-6, IL-21, IL-23 ve transforming growth factor- β (TGF- β) tarafından tetiklenmektedir. Th17 hücreleri IL-23 reseptörünü eksprese eden T hücre popülasyonunun önemli bir kısmını oluşturmaktadırlar. Bu yakın dönemde İBH duyarlılık geni olarak "genom wide" çalışmalarında gösterilmiştir (23). Basit olarak ÜK Th2 tip sitokin profiline sahip iken, CH Th1 sitokin profiline sahiptir. Th17 hücreleri fibroblastları, endotel hücrelerini, makrofajları, epitel hücrelerini etkileyerek IL-1, IL-6, TNF gibi proinflamatuvar sitokinleri, metalloproteinazları, kemokinleri salınımına neden olur, bu yol ile intestinal inflamasyonda önemli rol oynarlar. Th1, Th2 ve Th17 hücrelerinin aktivitelerini kontrol eden, immun yanıtı suprese eden Th hücre grubu mevcuttur. Bu hücelere Th3 ya da T regülator (Treg) hücreler adı verilir. Bu hücreler IL-10, TGF- β 1 aracılığı ile inflamasyonu kontrol ederler (17,21). İBH'da bir dizi T hücre defekti de saptanmıştır. Örneğin T hücre apoptozuna karşı bir direnç mevcuttur ve CH'da daha

belirgindir. T hücre siklusunun ÜK olgularında normale göre daha yavaşladığı saptanmıştır (28). Şekil 1’de gösterilmiştir (23).



IL: Interleukin; **IFN:** Interferon; **TGF:** Transforming growth factor; **TNF:** Tumor necrosis factor; **TL1A:** TNF-like factor 1A; **Th:** T helper; **CD:** Cluster of differentiation.

Şekil 1. T hücre diferansiyasyonu ve interlökin yolları

İnflamatuvar barsak hastalıklarında T lenfositlerden daha az olarak B lenfosit aktivitesinde de artma vardır. Birçok antikolon antikoru hastalarda saptanır. Bu antikolar ÜK olgularında CH göre daha fazla olarak bulunur. Örneğin 40-kD’luk kolon ve biliyer epitelde eksprese olan bir antijen ekstraintestinal manifestasyonlu ÜK olgularında saptanmıştır (21,28). Bunun dışında ASCA, antiOMPC, anti-12, anti-flagellin CBir1 gibi bir dizi antikor ise Crohn hastalığında daha fazla saptanmaktadır (21).

İnflamatuvar süreçte makrofaj, lenfosit ve kolon epitel hücrelerinin aktivasyonu ile bir dizi sitokin ve mediyatör ortama salınarak doku hasarına katkıda bulunur. Bu araçlar immun yanıtın şiddetini arttırmanın yanı sıra epitel permeabilitesinde artışa neden olur. Artmış epitel permeabilitesi lokal iskemiye arttırır. Sitokin aracılığı ile endotelde artmış adhezyon molekülleri inflamasyon alanına granülositlerin ve monositlerin toplanmasına neden olur. Bu hücrelerden salgılanan lökotrienler, tromboksan, platelet aktive edici faktör (PAF), nitrik

oksid ve reaktif oksijen metabolitleri doku hasarını ve epitel permeabilitesini daha da artırır (29,30). TNF α gibi artmış sitokinler fibroblastlardan matriks metalloproteinazlarının salınımını arttırarak, matriksin yapısını bozarak hasarı şiddetlendirir (31). Özetle İBH' da inflamasyon kaskadının daha iyi açıklanması ve birçok noktasına etki eden farklı tedavi seçenekleri üzerine çalışmalar devam etmektedir.

Patoloji

Makroskopik özellikler: Ülseratif kolit genellikle rektumu tutan ve proksimale doğru yayılan bir kısmını veya tüm kolonu tutabilen mukozal bir hastalıktır. Hastaların %40-50'sinde tutulum rektum ve rektosigmoide sınırlıdır; %30-40'ında tutulum sigmoid kolonun proksimaline geçmekte ancak tüm kolonu tutmamaktadır; % 20'sinde de pankolit mevcuttur. Proksimale yayılımın devamlılığı mukozada tutulmamış alan bırakmaksızın gerçekleşir. Tüm kolon tutulduğunda hastaların % 10-20'sinde inflamasyon terminal ileumun 2-3 cm içine yayılmaktadır (22). Buna taşma tipi ileit " Backwash ileitis" adı verilir. Backwash ileitinde endoskopik değişiklikler hafif ve yüzeysel olup çok az klinik önem taşırlar. Her ne kadar makroskopik aktivitedeki varyasyonlar atlayan alanlar olduğu izlenimini verse de normal görünen mukozadan alınan biyopsiler genellikle anormaldir. Bu nedenle endoskopi sırasında proximal veya distalde tutulum yokmuş gibi görünen mukozadan da çoklu biyopsi alınması oldukça önemlidir. Efektif tıbbi tedavi alan hastalarda atlayan lezyonlar ve buradan alınan biyopsiler de mikroskopik olarak normal saptanabilmektedir. Hafif inflamasyonda mukoza eritematöz görünümündedir ve zımpara kağıdına benzeyen ince granüler yüzeyle sahiptir. Daha şiddetli hastalıkta mukoza hemorajik, ödematöz ve ülser görünümündedir. Uzun süredir devam eden hastalıkta inflamatuvar polipler (psödo polipler) epitelyal rejenerasyonun sonucu olduğu düşünülebilir. Remisyonda mukoza normal görünebilir. Ancak uzun yıllardır hasta bireylerde atrofik, niteliksiz görünümde olup tüm kolon daralmış ve kısalmış hale gelir. Fulminan hastalıklı bireylerde barsak duvarının incelendiği ve mukozanın ileri derece ülser olduğu kısımda toksik kolit veya mega kolon gelişebilir ve bu perforasyona neden olabilir (1,6,22).

Mikroskopik özellikler: Histolojik bulgular, endoskopik görünüm ve ÜK'nin klinik seyiri ile eş güdümlüdür. Fulminan hastalık dışında inflamatuvar olaylar mukoza ve yüzeysel submukozaya sınırlı olup derin tabakalar etkilenmemiştir. ÜK'de 2 majör histolojik özellik kronik hastalık izlenimi uyandırmakta ve infeksiyöz veya akut kendi kendine sınırlayan kolitten ayırmada yardımcı olmaktadır. Birincisi kolonda kript mimarisi bozulmuştur. Kriptlerin sayısı azalmış, ikiye bölünmüş ve çoğu zaman kript tabanı ve muskularis mukoza

arasında boşluk oluşmuştur. İkincisi bazı hastalarda bazal plazma hücreleri ve multipl lenfoid agregatlar mevcuttur. Nötrofiller, lenfosidler, plazma hücreleri ve makrofajlardan oluşan inflamatuvar hücre infiltratı, fokal hemoraji ve ödemle birlikte mukozal vasküler konjesyonu oluşturmaktadır. Kriptlerde epitele nötrofil akını, genelde kriptite neden olur. Sonuçta kript apsesi gelişir. Backwash ileitli bireylerde ideal değişiklikler villöz atrofiyi artmış inflamasyon ile birlikte kript rejenerasyonunu laminapropriada artmış nötrofil ve mono nükleer inflamasyonu, yamalı kriptiti ve kript apselerini içermektedir (1,6,22).

Klinik

Ülseratif kolitte majör semptomlar diyare, rektal kanama, tenezm, mukus pasajı ve kramp tarzında karın ağrısıdır. Semptomların şiddeti hastalığın yaygınlığıyla doğru orantılıdır. ÜK akut olarak kendini gösterse de genellikle semptomlar haftalar veya aylar önce başlamaktadır. Bazen diyare ve kanama aralıklı ve hafif olabilir. Bu nedenle hasta tıbbi yardım aramaz. Proktitli hastalar genelde taze kan veya kanlı mukus, kanla karışık gaita ya da sert gaita üzerinde çizgilenme bildirmektedirler. Aynı zamanda tenesmus veya tam olmayan dışkılama isteği hissi ile birlikte sıkışma tariflerler. Ancak nadiren karın ağrıları mevcuttur. Proktit veya proktosigmoiditte proksimal geçiş yavaşlar. Bu nedenle distal hastalığı olan bireylerde konstipasyon görülebilmektedir. Hastalık rektumun proksimaline yayıldığında kan genellikle gaita ile karışıktır veya şiddetli, kanlı diyare dikkat çekici olabilir. Hastalık şiddetliyse kan, irin ve fekal içerikli sıvı gaita geçişi olmaktadır. Diyare çoğu zaman nokturnal ve / veya yemek sonrasıdır. Şiddetli ağrı, belirgin semptom olmamasına rağmen aktif hastalığı olan bazı bireyler karın alt bölgede müphem bir rahatsızlık hissi veya göbek çevresinde hafif bir kramp tarif ederler. Şiddetli kramp ve karın ağrısı hastalığın şiddetli ataklarıyla oluşur. Bulantı, iştahsızlık, kusma, ateş ve kilo kaybı hastalığıdaki diğer semptomlardır. Anal kanalda hassasiyet ve rektal muayenede kan proktitte fiziksel belirtileri oluşturmaktadır. Daha yaygın hastalıkta kolon üzerine palpasyonda hassasiyet mevcuttur. Toksik kolitli bireylerde şiddetli ağrı ve kanama görülmekte ve mega kolonda hepatik bölgede timpanik ses alınmaktadır. Eğer perforasyon gelişmişse peritonit işaretleri mevcuttur (1,6,22,32). ÜK olgularını değerlendirirken hastalığın aktivitesi hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılır. Geleneksel olarak bu sınıflama Truelove Witts sınıflandırmasından köken olmaktadır. Hastalığın aktivitesi Tablo 1’de gösterilmiştir (22).

Tablo 1. Ülseratif kolit olgularında klinik değerlendirme

	Hafif	Orta	Ağır
Barsak hareketleri	Günde < 4	Günde 4-6	Günde > 6
Gaitada kan	Az	Orta	Şiddetli
Ateş	Yok	Ortalama < 37,5 °C	Ortalama > 37,5 °C
Taşikardi	Yok	Ortalama nabız < 90	Ortalama nabız > 90
Anemi	Hafif	%75 <	≤ %75
Sedimentasyon	< 30 mm		> 30mm
Endoskopik görünüm	Eritem, azalmış vasküler patern, ince granülarite	Belirgin eritem, kaba granülarite, vasküler işaretlerin yokluğu, dokunma ile kanama	Spontan kanama, ülserasyonlar

Laboratuvar, Endoskopik ve Radyolojik Özellikler

Ülseratif kolit olgularında laboratuvar değişiklikleri inflamatuvar aktivitenin yaygınlığı ve şiddeti ile paralellik gösterir. İnflamasyon ne kadar geniş bir bölgede ve ağır ise o kadar çarpıcı laboratuvar değişiklikleri saptanır. Aktivite azaldıkça laboratuvar bulguları düzeler ve remisyon dönemine ise tamamen normalleşir. Aktif hastalık olgularında CRP en hızlı artan akut faz belirteçidir. CRP IL6 etkisiyle karaciğerden sentezlenir ve yarılanma ömrü 19 saat gibi kısa sürelidir. Bu nedenle inflamasyondaki değişiklikleri dinamik olarak izlememize yardım eder (33). Erirosit sedimentasyon hızı aktif olgularda süratlenir, ancak inflamasyondaki düzelmeyi, CRP kadar hızlıca yansıtamaz. Aktif olgularda hemogram değişiklikleri de gözlenir; örneğin orta yükseklikte nötrofil lökositoz, trombosit sayısında artış, uzun süreli aktif olgularda hipokrom mikrositer anemi saptanabilir. Son yıllarda inflamasyonu değerlendirmek için fekal belirteçlerden yararlanılmaktadır. Özellikle fekal kalprotektin ve laktoferrin en sık kullanılanlardır. Her iki bileşikte aktive nötrofillerden salgılanan moleküllerdir. İnflamasyon ile iyi bir korelasyon gösterir. Ancak ekonomik olmamaları nedeniyle yaygın olarak kullanılmamaktadır. Özellikle fekal kalprotektin histolojik aktivite ile yakın bağlantı göstermektedir. Nüksleri ve poş inflamasyonunu ön görmede çok yararlıdır (33).

Tanı; hastanın hikayesine, klinik semptomlara, negatif gaita muayenesine, sigmoidoskopik görünümüne ve rektum veya kolon biyopsi örneklerinin histolojisine dayanır (22).

Ülseratif kolitte serolojik belirteçlerle çalışılmaktadır. Anti nötrofil sitoplazmik antikor P alt tipi (P- ANCA), en sık ilişkilendirilmiş belirteçtir. P- ANCA aynı zamanda kolonik yerleşimli CH olgularında pozitif olabilir. P-ANCA ilişkili ÜK' de, tıbbi tedaviye direnç ve

daha erken cerrahi gereksinime yatkınlık vardır. Ayrıca cerrahi sonrası ileal poş anal anastamoz yapılan hastalarda kronik poşit gelişmektedir (32).

Ülseratif kolit olgularında endoskopik inceleme tanıda, anatomik yaygınlığın saptanmasında, tedavinin başarısının takibinde ve kolorektal kanser taranmasında kullanılan önemli bir araçtır. İleo-kolonoskopi başlangıçta tüm olgulara yapılarak değişik kolon segmentlerinden ve ileumdan biyopsiler alınmalıdır. Aktif olgularda inflamasyon diffuz, simetrik, kesintisiz olarak rektumdan proksimale doğru yayılır. Görüntü olarak mukozaya ödemli, granüler, üzeri mukus sıvalı, inflamasyon ağırlaştıkça küçük yüzeysel ülserlerden, derine penetre olan biçime dönüşür. Mukozaya dokunma ile yada kendiliğinden kanayabilir (mukozal frajilite). Submukozal damar ağı kaybolmuştur. Hastalıklı ve sağlam bölge arasındaki sınır neredeyse keskin bir biçimde belirler. İnflamasyonun şiddeti kolonun distaline gidildikçe artmaktadır. Remisyon döneminde mukozada tam düzelme olabilir, bunun dışında mukozaya atrofik hale gelebilir. Submukozal damar ağı yeniden belirir. Eğer mukozal onarım abartılı olarak gerçekleşirse polipe yapılar ortaya çıkar. Bunlara pseudopolip adı verilir. İnflamasyon uzun süreli ve kontrol edilemeyen şiddette devam ederse, premalign mukozal değişiklikler oluşabilir. Bu değişikliklerin bazıları histolojik (displazi), bazıları ise makroskopik olabilir (ör. DALM).

Ülseratif kolitte görünen en erken radyolojik değişiklik tek kontrastlı baryumlu grafide ince mukozal granülaritedir. Şiddetin artmasıyla mukozaya kalınlaşır ve yüzeysel ülserler görülür. Derin ülserasyonlar yaka düğmesi şeklinde görünebilir ve ülserasyonun mukozaya penetre olduğunun göstergesidir. Hafif hastalıkta haustral kıvrımlar normal olabilir ancak aktivitenin artmasıyla ödematöz hale gelir ve kalınlaşırlar. Özellikle uzun süreli hastalıkta haustrasyonlar kaybolur. Dahası kolon kısalmış ve daralmış hale gelir. Kolondaki polipler post inflamatuvar polip veya psödo polip, adenomatöz polip ya da karsinom olabilir. Bilgisayarlı tomografi görüntülemesi tanı da endoskopi ve baryumlu grafi kadar faydalı değildir. Ancak hafif duvar kalınlaşması (<1,5 cm) homojen olmayan duvar dansitesi ince barsakta kalınlaşmanın olmaması, perirektal ve presakral yağ artışı, rektumda hedef tahtası görünümü ve adenopati gibi tipik bulguları içermektedir (22).

Komplikasyonlar

Ülseratif kolit genellikle yavaş başlangıçlı, uzun bir sürede dalgalanmalar gösteren bir hastalıktır. Çoğunlukla kanlı dışkılama başka bir nedene bağlanarak tanıda gecikmelere yol açar. Klinik şiddet açısından değerlendirildiğinde olguların % 20'si hafif, %71'i orta, % 9'u ise ağır aktiviteli olarak başlangıç gösterir (34). Etkin bir medikal tedavi ile ülseratif kolit

olgularında komplikasyon olasılığı azaltılabilir. Bununla birlikte aşağıdaki tablolar komplikasyon olarak gelişebilir.

Hastaların %1'inde şiddetli ataklarda masif kanama olur ve genellikle hastalığın tedavisiyle kanama da durmaktadır. Ancak 24–48 saat içinde 6–8 ünite kan gerekirse kolektomi endikedir. Ülseratif kolitin şiddetli ataklarında hastrasyonların kaybı, transvers veya sağ kolonun çapının 6 cm'yi geçmesi toksik mega kolon olarak tanımlanmıştır. Atakların %5'inde gelişebilir; elektrolit anormallikleri ve narkotik kullanımı bu durumu tetikleyebilir. Akut dilatasyonların %50'si tek başına tıbbi tedavi ile gerilemektedir. Ancak düzelenin olmadığı durumlarda acil kolektomi gereklidir. Özellikle glukokortikoid alan hastalarda perforasyon lokal komplikasyonların en tehlikelidir ve peritonitin fiziksel bulguları aşikar hale gelebilir. Her ne kadar perforasyon oldukça seyrek görülse de toksik kolon ile komplike olmuş hastalarda perforasyonun mortalitesi %15'tir. Dahası hastalarda dilatasyon olmadan pefore olabilecek toksik kolit ve ağır ülserasyonlar gelişebilir (1,6,22,32).

Striktürler hastaların %5 - 10'unda gelişir ve altta yatan neoplazi olasılığı nedeniyle ÜK'de her zaman kaygılandırmaktadır. ÜK'de inflamasyon ve fibrozis zemininde selim striktürler gelişirse de kolonoskopiyle geçilemeyen striktürler, aksi kanıtlanana kadar habis farz edilmelidir. Kolonoskopun geçişini engelleyen bir striktür, cerrahi endikasyonudur. ÜK hastalarında zaman zaman anal fissürler, peri anala apseler veya hemaroidler gelişebilir. Ancak yaygın peri anal lezyonların varlığı CH'yi akla getirmelidir (1,6,22,32).

Ekstra İntestinal Bulgular

İnflamatuvar barsak hastalıkları primer olarak barsağı tutmakla beraber diğer organ ve sistemlerdeki bulgular da eşlik edebilir. Ekstra intestinal bulgular iki ana grupta değerlendirilebilir. Klinik aktivitesi barsak hastalığının aktivitesine bağlı olanlar ve barsak hastalığının aktivitesinden bağımsız olanlar. Bunlardan gezici artrit, piyoderma gangrenosum, eritemanodosum hastalığın kontrol altına alınmasıyla birlikte gerilerler. Tersine sklerozan kolanjit, ankilozan spondilit barsak hastalığı kontrol altına alınsa dahi progrese olmaya devam edebilir. Yine İBH'lı hastalarda tromboembolik olaylara yatkınlık, üveit ve episklerit gibi oküler komplikasyonlar, metabolik kemik, malabsorpsiyon, üriner kalkül görülebilir (1,6,22). İBH'nın ekstraintestinal bulguları Tablo 2'de gösterilmiştir (35,36).

Tablo 2. İnflamatuvar barsak hastalıkları ekstraintestinal bulgular

Belirtiler	Sıklık	Açıklama
Eritema nodosum	10%	Ekstremitelerde hiperemik subkutan nodüller
Piyoderma gangrenosum	< %5	Derin ülserasyon, steril püy
Episklerit	< %5	Silier damarların injeksiyonu, episkleral dokuların inflamasyonu
Anterior üveit	3%	Baş ağrısı, fotofobi, bulanık görme, ağrı, glokoma progresyon
Sklerozan kolanjit	3%	İntra ve ekstrahepatik safra kanallarında inflamasyon, fibrozis, striktürler
Safra taşı	30%	İleal tululumla seyreden CH'da kolesterol taşları ve pigment taşlarının görülme sıklığı artar
Böbrek taşı		Kalsiyum oksalat ve ürik asit taşlarının sıklığı artar
Periferik artrit	20%	Diz, dirsek ve bilek eklemleri tutulumu. Seronegatifdir. Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar dikkatli kullanılmalıdır
Ankilozan spondilit	5%	HLA B27 ile ilişkilidir
Sakroileit	20%	HLA B27 ile ilişkilidir
Osteoporoz		Kısmen kortikosteroid kullanımı, kalsiyum ve D vitamini malabsorbiyonu ile ilişkilidir.
Hiperkoagülabilité	5%	Faktör-V, Faktör-VIII, fibrinojen, trombosit artışı ve antitrombin-3 düzeyinde azalma ile ilişkilidir
Ottoimmun hastalıklar	> %6	Birçoğu inflamatuvar barsak hastalıkları ile ilişkilidir

HLA: Human leukocyte antigen; **CH:** Crohn Hastalığı.

İnflamatuvar barsak hastalıkları klinik ve tanısal olarak Tablo 3'te özetlenmiştir (37).

Tablo 3. İnflamatuvar barsak hastalıklarının klinik ve tanısal özellikleri

	Crohn Hastalığı	Ülseratif kolit
Semptom ve bulgular		
Karın ağrısı	+++	+
Diyare	+++	+++
Rektal kanama	+	+++
Urgensi ve tenesmus	+	+++
Kilo kaybı	+++	+
Ateş	+++	+
Malnütrisyon	++	+
Abdominal kitle	+++	+
Komplikasyonlar		
Striktür	+++	+
Fistül	++++	0
Toksik megakolon	+	++
Perforasyon	++	+
Kanser	+	++
Tutululum paterni	Skip lezyonlar	Devamlı
Tutulan bölgeler	Gastrointestinal traktusun herhangi bir parçası tutulabilir. Oral ve perianal hastalık olabilir. Sıklıkla ileum ve kolon tutulumu.	Sadece rektum ve kolon Nadiren çekal yama vardır Backwash ileiti
Endoskopik bulgular	Segmental inflamasyon Aftöz ve lineer ülserler Kaldırım taşı manzarası Psödopolipler	Yaygın inflamasyon Eritem Frajilite ve granülarite varlığı Vasküler belirginliğin kaybolması Psödopolipler siktir
Histolojik bulgular	Transmural inflamasyon Granülom	Mukozal inflamasyon Kript abseleri
Radyolojik bulgular	İp işareti Barsak duvarı kalınlaşması Yağ birikimi Obstrüksiyon	Haustrasyon kaybı Toksik megakolon

Tedavi

Ülseratif kolit tedavisinin başlıca amacı mukozal iyileşme sağlamak ve bunu sürdürmektir. Bu sağlanabildiği ölçüde klinik olarak hasta semptomsuz hale gelecek, yaşam kalitesi yükselecek, komplikasyon olasılığı, hospitalizasyon ve cerrahi girişim sıklığı azalacaktır. Ülseratif kolit tedavisi remisyonun indüksiyonu (sağlanması) ve idamesi olarak iki döneme ayrılır.

Tedaviye başlarken; inflamasyonun şiddeti, anatomik yaygınlığı dikkate alınması gereken en önemli iki parametredir. Bunun dışında olgunun daha önceki tedavilere verdiği yanıt, hastalığın davranış biçimi, tetikleyen faktörler belirlenmelidir.

Medikal tedavi ajanları: Konvansiyonel medikal tedavi ajanları; aminosalisilatlar, kortikosteroidler ve antibiyotiklerdir.

Aminosalisilatlar: 5-aminosalisilik asit bileşikleri ülseratif kolit tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardır. Antiinflamatuvar etkileri intestinal epitel, lenfosit ve monosit ve sitokin sinyalizasyonu üzerine olup, çok yönlüdür. Başlıca etkileri; siklooksijenaz inhibisyonu ile lokal prostaglandin üretiminin azaltılması, Tromboksan B2 (TxB2), lökotrien B4 (LTB4) düzeylerini, PAF, IL1 sentezini azaltmak, fagositozun bozulması, NF-κB'nin transkripsiyonunun azaltılması, TNF α'nın azaltılması ve serbest oksijen radikallerinin ortamdaki temizlenmesi, NK aktivitesinin inhibisyonu olarak sayılabilir (6,38). 5-ASA bileşikleri hafif orta aktiviteli ÜK olgularında inflamasyonun yaygınlığına göre, oral yoldan, suppozituar, köpük veya lavman formlarında topikal olarak kullanılır. CH'da ise kullanımı tartışmalı olup, kolon lokalizasyonlu hafif aktiviteli olgularda ilk seçenek olarak denenebilir.

Kortikosteroidler: Kortikosteroidler organizmadaki birçok hücrede yaygın olarak bulunan glikokortikoid reseptörlerine bağlanarak multipl sinyal transdüksiyon yoluna etki eder. Önemli yollardan biri de histon asetilaz aktivitesinin inhibisyonu ve histon deasetilazın aktivasyonu ile multipl etkin inflamatuvar genin deaktif olmasıdır. Bu durum proinflamatuvar transkripsiyon faktörlerinin transrepressyonu (örneğin NF-κB) ve inflamatuvar hücrelerin ve aktive lenfositlerin apoptozu ile sonuçlanır. İmmun sistemde oldukça geniş etkileri olan inflamatuvar proteinleri kodlayan mRNA'ların yıkılması suretiyle lenfositlerin, monositlerin, makrofajların uyarılması ve proliferasyonunu, nötrofillerin inflamasyon alanına göçünü engeller, sitokinler, lökotrienler, prostaglandinler gibi çözünebilir inflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltır (1). Glikokortikoid reseptörleri yaygın olarak bulunduğu için kortikosteroid kullanımına bağlı yan etkilerle kaçınılmaz olarak karşılaşılır. Bu yan etkileri; hastaların büyük kısmında hemen başlayanlar (uyku bozukluğu, psikik

değişiklikler, Cushingoid görünüm, akne, iştah artması, sıvı retansiyonu, dispepsi), predispoze bir durumun aktive olması (hipertansiyon, psikoz, hiperglisemi, diyabet, peptik ülser), uzun süreli kullanıma bağlı (osteopeni, büyümede duraklama, miyopati, stria, santral yağ toplanması), ve idyosenkraziye bağlı (vasküler nekroz, katarak) olarak özetleyebiliriz (1,39,40). Kortikosteroidler orta, ağır ve fulminan ÜK hastalığında, orta ve ağır CH'de remisyon indüksiyonunda birinci basamak ajanıdır. Oral, IV ve lavman olarak çeşitli biçimlerde hastanın gereksinimine göre kullanılırlar.

Antibiyotikler: Antibiyotikler ÜK'nin tedavisinde aşikar sepsis vakaları dışında çok az rol alırlar. Remisyon oranını etkilemezler; üstelik antibiyotiğin psödo membranöz kolite yol açma riski dikkate alınmalıdır. Antibiyotikler CH tedavisinde daha fazla rol alırlar (6).

İmmunmodulatör medikal tedavi ajanları; azatioprin ve 6-merkaptopürin, metotreksat, siklosporin ve takrolimustur.

Azatioprin ve 6-merkaptopürin: Azatioprin ve 6-merkaptopürin glukokortikoid bağımlı IBH yönetiminde kullanılan pürin analoglarıdır. Azatioprin hızlı emilir ve 6-merkaptopürine çevrilir. 6- merkaptopürin'de aktif son ürün olan tio-inosinik aside metabolize olur. Hücre poliferasyonunu ve pürin ribonükleotid sentezini inhibe eder. Aynı zamanda immün cevabı da inhibe ederler. CH'nin remisyona girmesinde etkilidir. Ancak ÜK'de ki rolleri daha az belirgindir. Hem ÜK hem de CH'da remisyon idamesinde, kortikosteroid bağımlılığı olan olgularda steroidden kurtulmak için tedavide uzun süreli olarak kullanılmaktadır. Azatioprin ve 6-merkaptopürin kullanımında sınırlayıcı faktör toksisitedir (Lököpeni pankreatit veya lenfoma riski) (6,22).

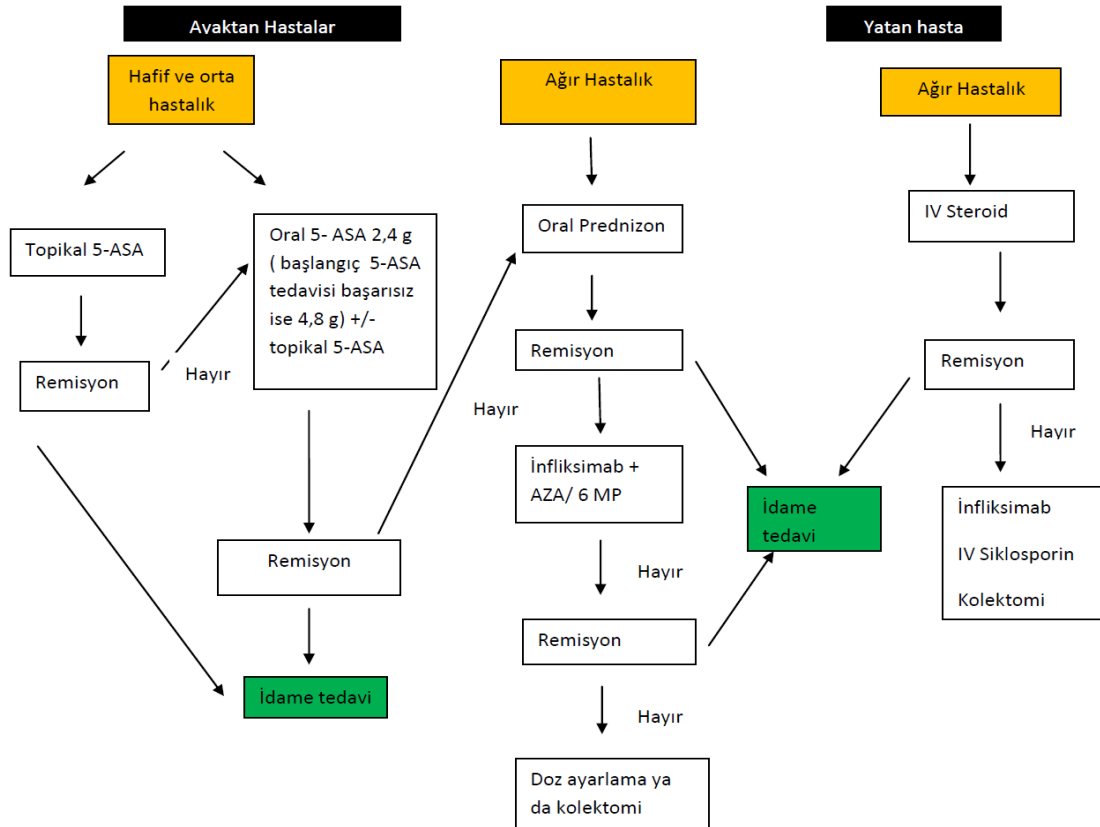
Metotreksat: Bozulmuş DNA sentezi ile sonuçlanan dihidrofolat redüktaz enzimi inhibitörüdür. Ek antiinflamatuvar özellikleri IL-1 üretimindeki azalma ile ilişkili olabilir. Genellikle CH'de remisyon indüksiyonu ve glukokortikoid dozunu düşürmekte kullanılır. Lököpeni, hepatikfibroz, nadiren hipersensitivite pnömonitis potansiyel toksisitelerdir (22).

Siklosporin: Siklosporin (CSA) hem hücresel hem hümorale immün sistemi inhibe eden lipofilik bir peptittir. TH lenfositlerinin IL-2 üretimini bloke eder. CSA siklofiline bağlanır ve bu kompleks T hücre aktivasyonunu sağlayan bir sitoplazmik fosfotaz enzimi olan kalsinörünü inhibe eder. Ayrıca T hücrelerini bloke ederek dolaylı yoldan B hücre fonksiyonlarını da inhibe eder. İntravenöz glukokortikoidlere refrakter ağır ÜK'de iv CSA oldukça etkilidir. Hastaların %82 'sinde cevap alınır. Kolektomiye alternatif olabilir. CSA ciddi toksisiteye neden olabilir. Renal fonksiyon monitorizasyonu sık yapılmalıdır. Hipertansiyon, gingival hiperplazi, hipertrikoz, parestezi, tremor, baş ağrısı, elektrolit anormallikleri, bilinen yan etkilerdir. Fırsatçı enfeksiyonlar açısından da dikkatli olunmalıdır (22).

Takrolimus: Takrolimus CSA'ya benzer immüno modülatuar özellikleri olan makrolit gurubu antibiyotiktir. CSA 'dan 100 kat daha potenttir. Emilimi mukozal bütünlüğe ve safraya bağlı değildir. Steroid bağımlı veya refrakter ÜK ve CH'da etkindir (22).

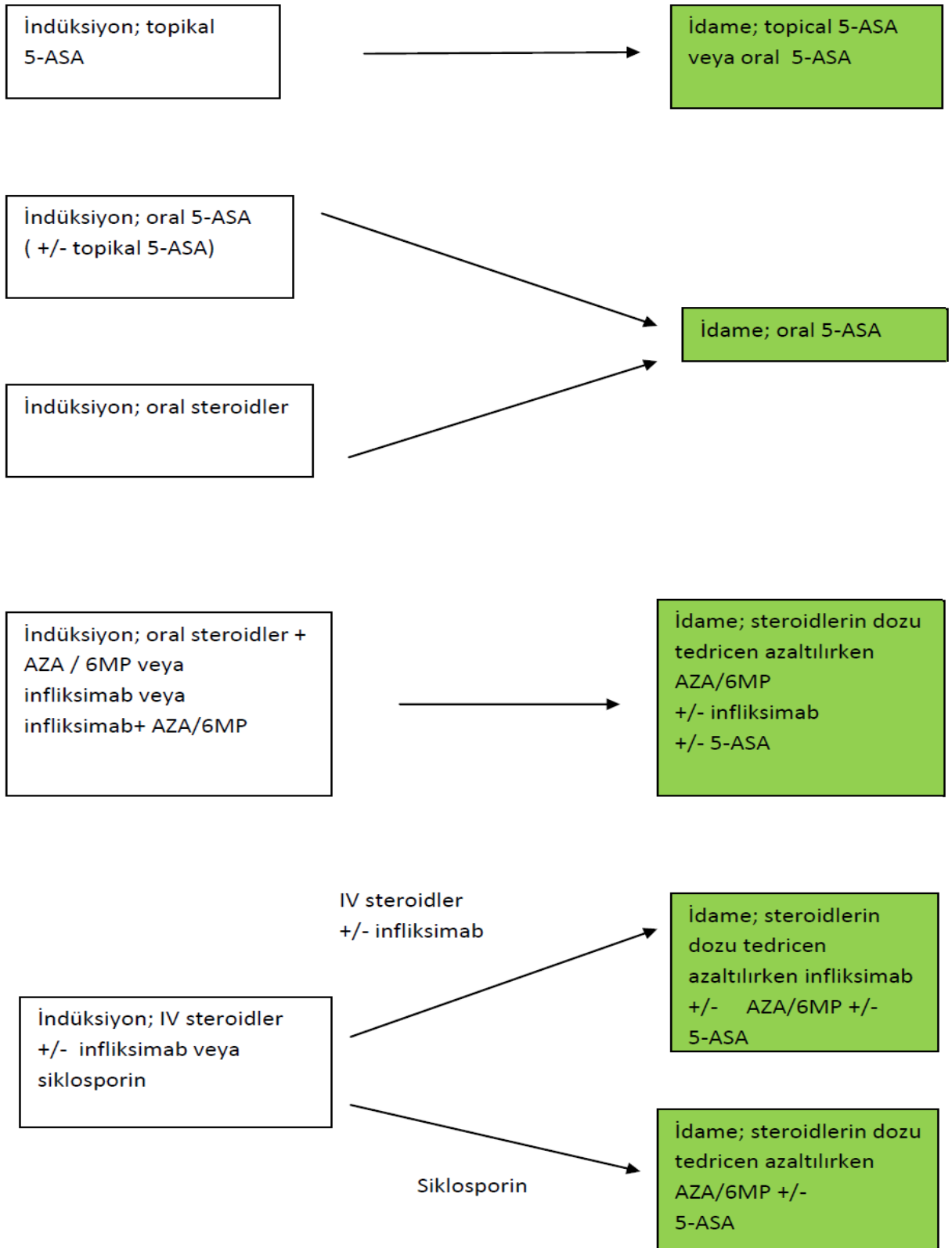
Biyolojik ajanlar: Anti TNF ajanlar kullanılan ilk biyolojik tedavilerdir. TNF α üzerine şimerik IgG1 antikorlu olan infliksimab orta ve ağır aktif ÜK'de kullanılmaktadır. Azotioprin ile kombine edildiğinde tek başına kullanımına göre steroidten bağımsız daha uzun remisyon süreleri elde edilmiştir. İnfliksimaba karşı gelişen antikorlar tedavinin etkinliğini düşürmektedir. Diğer TNF ajanlarda da (adalimumab, sertolizumab pegol) infliksimabta olduğu gibi hematolojik maligniteler, tüberküloz, fırsatçı fungal enfeksiyonların riski artmıştır. Başka tedaviler için monoklonal antikorlar geliştirme çabası devam etmektedir (IL-12, IL-23) getirmelidir (1,6,22,32).

Ülseratif kolitin indüksiyon ve idame tedavi algoritması Şekil 2 ve Şekil 3'te kısaca özetlenmiştir (41).



5-ASA: 5-aminosalisilik asit; **6MP:** 6-merkaptopürin; **AZA:** Azatioprin.

Şekil 2. Ülseratif kolitin indüksiyon tedavisi algoritması



5-ASA: 5-aminosalisilik asit; **6MP:** 6-merkaptopürin; **AZA:** Azatioprin.

Şekil 3. Ülseratif kolitin idame tedavisi algoritması

Cerrahi tedavi: Ülseratif kolit kolonda sınırlı bir hastalık olduğu için cerrahi olarak kolonun çıkarılması, hastalık ile sorunları büyük ölçüde ortadan kaldırır. Cerrahi girişim olguların büyük çoğunluğunda hastalığın ilk 10 yılında gerçekleşmektedir (22). Hastalığın anatomik yaygınlığı ne olursa olsun yapılacak cerrahi girişim total kolektomidir. İleal poş ve anal anastomoz yapılarak gastrointestinal bütünlük ve fonksiyonlar korunmaya çalışılır. Günümüzde etkin antiinflamatuvar ilaçların kullanılması ile kolektomi oranları %30'lardan, %7,5'lara düşmüştür (42). ÜK olgularında kolektomi endikasyonları Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. Ülseratif kolitte kolektomi endikasyonları

<ul style="list-style-type: none">• Erken dönem<ul style="list-style-type: none">○ Serbest perforasyon○ Masif kanama○ Medikal tedaviye yanıtızsız ciddi kolit atağı +/- toksik megakolon• Geç dönem<ul style="list-style-type: none">○ Medikal tedaviye yanıtızsızlık<ul style="list-style-type: none">▪ Steroid bağımlılığı▪ Steroid direnci▪ İmmüsupresif tedaviye yanıtızsızlık▪ İlaçlara bağılı istenmeyen etkiler○ Kronik intraktbl semptomlar○ Darlık ve darlığa bağılı mekanik ileus○ Ciddi displazi ve kanser
--

SERBEST RADİKALLER

Serbest radikaller en dış orbitada çiftlenmemiş elektronları bulunan reaktif kimyasal türler olarak tanımlanabilir. Bu labil konfigürasyon, proteinler, lipidler, karbohidratlar ve nükleik asitler gibi yakın moleküllerle reaksiyona girerek enerji açığa çıkmasına neden olmaktadır. Biyolojik sistemlerde hasara yol açan asıl serbest radikaller serbest oksijen radikalleridir (SOR). Bunlar aerobik organizma hücrelerinde oluşturulan ana ürünlerdir ve otokatalitik reaksiyonları başlatabilirler. Böylece etkilenen moleküller kendilerini serbest radikallere dönüştürerek hasar zincirinin büyümesini sağlamaktadır. SOR (i) UV, X-ışını, gamma ışını maruziyetiyle oluşabilir, (ii) metalin katalizlediği reaksiyonlar sırasında üretilebilir, (iii) inflamasyon sırasında nötrofil ve makrofajlarca üretilebilir ve (iv) son olarak

mitokondride elektron transport reaksiyonlarında ortaya çıkabilirler. Üretilen serbest radikallerin miktarı hem endojen hem ekzojen birçok faktör tarafından dengelenmektedir. SOR'nin endojen kaynakları mitokondri, sitokrom p450 metabolizması, peroksizomlar ve inflamatuvar hücre aktivasyonununundan oluşmaktadır. Serbest radikallerin en fazla olduğu organel olan mitokondri SOR'nin indüklediği stresi en aza indirmek için membranlarının her iki tarafında da birçok çeşit antioksidan içermektedir. Hipoksantini ksantine ve ksantini ürik aside indirgenme reaksiyonunu katalizleyen enzim ksantin oksidaz gibi başka hücrel süperoksid radikali kaynakları da vardır. Her iki basamakta moleküler oksijen indirgenir, süperoksit anyonu oluşur ve bunu hidrojen peroksit oluşumu takip eder (43).

Nötrofiller, eozinofiller ve makrofajlar SOR'un endojen ek kaynaklarıdır. Makrofajların aktive olmasıyla oksijen uptakeinde artış başlar ve süperoksit anyonu, nitrik oksit, hidrojen peroksiti içeren çeşitli SOR'ü oluşur. Sitokrom P450 de SOR kaynağı olarak ileri sürülmüştür. Süperoksit anyonu ve hidrojen peroksit üretimi P450 siklusu'nün bozulma veya çözünmesini takiben olmaktadır. Ek olarak mikrozomlar ve peroksizomlar da SOR kaynaklarıdır. Peroksizomlar hiperoksi alanlarında hidrojen peroksit üretiminden sorumludurlar. Ksenobiyotikler, çevresel ajanlar, metaller (redoks ve nonredoks), iyonlar, radyasyon ve klorlu bileşikler gibi ekzojen kaynakların ortamda artması vasıtasıyla da SOR üretilmektedir. Organizma hücrelerinde serbest radikallerin üretimi redoks-aktif metallerin (demir, bakır) birikimiyle yakından ilişkilidir. Demir belli koşullar altında Fenton reaksiyonunda birikebilir ve oldukça reaktif olan hidroksil radikalini oluşturur. İn vivo üretilmişse olduğu alanda lokalize hasar meydana getirebilir. Oksijen kaynaklı yüksek enerjili ek radikal türleri peroksil radikalleri farklı biyolojik etkilere neden olurlar. Bunlardan biri de lipid peroksidasyonudur (43).

Serbest oksijen radikallerinin biyolojik sistemlerde çevreye bağlı olarak hem zararlı hem yararlı olabildiği belirlenmiştir. Yararlı etkilerinden bazıları hücrel sinyal sistemlerinde ve infeksiyöz ajanlara yönelik savunmada görev almalarıdır. Aksine yüksek konsantrasyonlarda SOR lipler ve membranlar, proteinler ve nükleik asitleri içeren hücre yapılarında hasar oluşturabilir. Bu hasar oksidatif stres olarak adlandırılır. SOR'un zararlı etkileri antioksidan mekanizmalarla bertaraf edilerek dengelenir (43).

İnflamatuvar süreçte polimorf nüveli lökositlerin aktive olmasıyla NADPH oksidaz, süperoksit dismutaz (SOD), nitrikoksit sentaz (NOS) ve miyeloperoksidaz gibi enzimler süperoksit anyonu, hidrojen peroksit, nitrik oksit ve hipokloröz asit gibi reaktif ürünlerin meydana gelmesine yol açar (44,45).

Hücre membranını oluşturan lipidlerin serbest radikallerle reaksiyona girmesi sonucu başlayan reaksiyonlar dizisine lipid peroksidasyonu denir. Bu reaksiyonların son ürünü olarak aldehitler oluşur ve rahatlıkla hücre membranından geçebildikleri için hücre hasarından sorumlu tutulmaktadırlar. Malondialdehid (MDA) lipid hasarı sürecinin en iyi göstergesi olarak kabul edilmektedir (46). MDA kolayca DNA ile reaksiyona girebildiğinden mutajenik, genotoksik ve karsinojeniktir. Lipid peroksidasyonu sonucu ortaya çıkan hücre hasarının derecesi hücre içindeki savunma sistemlerinin etkinlik derecelerine bağlıdır (47).

Myeloperoksidaz (MPO) fagositoz yapan hücrelerde bulunan lizozomal bir enzimdir. Polimorf nüveli lökositlerin azurofil granüllerinde fazla miktarda bulunur. Diğer inflamatuvar hücreler olan monosit ve makrofajlarda çok az miktarda bulunur veya hiç bulunmaz. Bu nedenle nötrofil sekestrasyonunun kantitatif ve duyarlı bir göstergesi olarak MPO aktivitesi ölçülmektedir (48). MPO'nun görevi nötrofiller tarafından fagosite edilen ürünlerin yıkımını oluşturan bazı tepkimeleri katalizlemektir (49). Nötrofiller savunma sisteminin en önemli bakterisidal silahıdır. MPO enzimi hidrojen peroksit ve klor iyonundan hipoklorikasit (HOCl) oluşumuna aracılık eder. Oluşan hipoklorik aminoasit ve proteinlerin parçalanmasına yol açarak sitotoksik etki gösterir. Bu reaksiyon sistemi zararlı mikroorganizmaları ve belirli tümörleri yok edici etkisi nedeniyle savunma sisteminde önemli bir yere sahiptir. Miyeloperoksidaz ayrıca birçok maddeyi yükseltgeyerek serbest radikal meydana gelmesine sebep olmaktadır. İnflamasyon durumunda MPO ekstrasellüler ortama salınır. Bunun ölçümü nötrofil aktivasyonunun bir göstergesi olarak kullanılır (50,51).

Antioksidanlar

Antioksidan terimi serbest radikalleri hücre hasarından önce stabilize veya deaktive edebilme kapasitesine sahip tüm moleküller için kullanılır. İnsanlarda serbest radikal hasarına karşı organizmayı koruyan, birlikte ve eşgüdümlü çalışan enzimatik ve nonenzimatik mekanizmalar vardır. Antioksidanlar endojen olabilir veya ekzojen olarak da diyetle alınabilir. Bazı diyet bileşenleri serbest radikalleri nötralize edemez ancak endojen aktiviteyi arttırdığı için antioksidan olarak sınıflandırılmaktadırlar.

İdeal antioksidan serbest radikalleri kolaylıkla absorbe etmeli ve sönmelimi ve redoks metallere şelat oluşturarak fizyolojik sınırlara çekmelidir. Hem su bazlı hem lipid bazlı ortamda etkili olmalı ve gen ekspresyonuna pozitif yolla etki etmelidir. Endojen antioksidanların optimal hücre fonksiyonlarının sürdürülmesi ve böylece sistemik iyilik halinin devamının sağlanmasında çok önemli rol oynamaktadır. Oksidatif stresin arttığı durumlarda endojen antioksidanlar yeterli olmayabilir ve optimal hücre fonksiyonlarının

sürdürülmesi için diyetel antioksidan takviyesi gerekebilir. En etkin enzimatik antioksidanlar glutasyon peroksidaz, katalaz (CAT) ve süperoksit dismutazdır (SOD). Nonenzimatik antioksidanlar vitamin E ve C, tiol antioksidanlar [glutasyon (GSH), tioredoksin ve lipoik asit], melatonin, keratiniodler, doğal flavonoidler ve diğer bileşikleri içermektedir (43).

Enzimatik antioksidanlar:

Glutasyon peroksidaz: Bu enzimin selenyum bağımlı ve selenyum bağımsız 2 formu vardır. Selenyum bağımlı glutasyon peroksidaz tripeptid glutasyonla birlikte etki eder. Tripeptid glutasyon hücre içinde yüksek konsantrasyonda bulunur ve hidrojen peroksit veya organik peroksitin su veya alkole dönüşmesini katalizlerken aynı zamanda glutasyonu oksitlemektedir. Aynı zamanda katalaz ile hidrojen peroksiti substrat olarak kullanmak için yarışır ve düşük seviyede oksidatif stres varlığında majör koruyucu görev üstlenmektedir (43).

Katalaz: Bu enzim aerobik hücrelerin peroksizomlarında yer alır ve hidrojen peroksiti su ve moleküler oksijene çevirmeyi arttırmada oldukça etkilidir. Katalaz tüm enzimler içinde turnover hızı en yükseklerden birisidir. Bir katalaz molekülü her dakika yaklaşık 6 milyon hidrojen peroksit molekülünü su ve oksijene çevirir.

Süperoksit dismutaz: En etkin intrselüler enzimatik antioksidanlardandır ve süperoksit anyonunu dioksijen ve hidrojen peroksite dönüştürür. İnsanlarda SOD'nin sitozolik Cu, Zn-SOD, mitokondrial Mn-SOD ve hücre dışı SOD olmak üzere 3 izoformu vardır.

Nonenzimatik antioksidanlar:

Vitamin E: Sekiz farklı formda bulunan yağda erir vitamindir. İnsanlarda α - tokoferol en aktif formdur ve majör membran koruyucu antioksidandır. Vitamin E'nin majör koruyucu etkisi lipid peroksidasyonu üzerinedir (43).

Vitamin C: Önemli ve güçlü suda çözünebilen antioksidandır. Bu nedenle organizmada sulu ortamlarda etki gösterir. Primer antioksidan ortakları vitamin E ve keratiniodler olmakla beraber antioksidan enzimlerle de birlikte çalışır. Vitamin C vitamin E ile birlikte membranlarda ve lipidlerde α - tokoferol radikallerinden α - tokoferölü rejenere eder. Aynı zamanda hücre içi glutasyon seviyelerini artırır. Böylece proteinlerin tiol gruplarını oksidasyona karşı korumada önemli rol oynar (43).

Tiol antioksidanlar: Majör tiol antioksidan hücre içi çok fonksiyonlu ve hücrenin majör tiol disülfid redoks tamponu olarak düşünülen tripeptit glutatyondur. Sitozol, çekirdek ve mitokondride oldukça bol bulunur ve hücre kompartmanlarında majör çözünebilir antioksidandır. Okside formu glutasyon disülfid (GSSG) iken redükte formu glutatyondur

(GSH). Tiol bileşiklerinin yüksek antioksidan kapasitesi tek elektron kaybına kolayca uyum sağlayan sülfür atomundan dolayıdır. GSSG hücre içinde birikir ve GSH/GSSG oranı organizmanın oksidatif stresinin iyi bir ölçüsüdür. Glutatyonun organizmayı oksidatif stresten detoksifiye edici enzim için kofaktör olarak davranarak, plazma membranından amino asit transferine iştirak ederek, hidroksil radikali ve serbest oksijeni direkt olarak süpürerek ve vitamin C ve E'yi aktif formlarına geri dönüştürerek korur.

Tioredoksin (TRX) sistemi bir başka tiol antioksidandır. Bunlar oksidoredüktaz aktivitesi ve hem memelilerde hem de prokaryot hücrelerde ortak olan proteinlerdir. Disülfid içerir ve aktif bölgesi korunmuş iki redoks aktif sisteine sahiptir. Tioredoksin indirgenmiş formunda birçok proteinle redoks reaksiyonuna girdiğinde okside TRX'de disülfid birimine çevrilen iki komşu sülfidril grubu içerir. TRX düzeyleri GSH'dan çok daha azdır. Ancak TRX ve GSH'nın transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu ve regülasyonunda ayrı fonksiyonları olmasının yanı sıra birbiriyle örtüşen fonksiyonları da olabilir.

Üçüncü önemli tiol antioksidan disülfid türevi olan oktanoik asit ve bazen tiotik asit olarak da adlandırılan doğal bir bileşik olan α -Lipoik asittir. Hem suda hem yağda çözünebilir böylece ökaryotik ve prokaryotik hücrelerin sitozol ve membranlarında geniş ölçüde dağılır. α -Lipoik asit diyetle kolay emilir ve redükte formu olan dihidrolipoik asite hızlı dönüştürülür. α -Lipoik asit ve dihidrolipoik asit güçlü antioksidanlardır ve etkilerini serbest radikalleri süpürerek, metal iyon şelasyonu, antioksidan geri dönüşümü ve protein hasarlarını tamir ederek gösterirler. Dihidrolipoik asit lipoik asitten daha güçlü bir antioksidandır ve glutatyon, askorbat ve tokoferol gibi diğer antioksidanlarla sinerjik hareket edebilir (43).

Melatonin: Başlıca pineal bezde sentezlenen ve oldukça geniş fizyopatolojik fonksiyonlara birçok etkisi olan bir indolamin nörohormondur. Melatoninin majör fonksiyonlarından biri oksijen metabolizmasında serbest radikallerin süpürülmesidir. Dolayısıyla serbest radikallerce indüklenen DNA, protein ve membran hasarına karşı potansiyel koruma sağlar. Böylece serbest radikal ilişkili hastalıkların gerilemesine önemli rol oynamaktadır.

Ülseratif Kolitin Patogenezinde Oksidatif Stresin Rolü

Yukarıda bahsedilen veriler intraselüler hidrojen üretimi ile ÜK arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir. ÜK'de kolonik epitel hücrelerinde artmış intraselüler hidrojen peroksitin antioksidan mekanizmalar tarafından dengelenmemesi sonucu hücre membranına yayılması ve ekstraselüler alanda hidroksil radikale dönüşerek epitel bariyer bütünlüğünü sağlayan yapıları (bazal membran, zonula adherens) hasarladığı ileri sürülmektedir.

Genetik olarak glutatyon peroksidazdan yoksun hale getirilmiş farelerde bir süre sonra spontan kript hasarlı kolit geliştiği gözlenmiştir. Bu durum intraselüler hidrojen peroksitin nötröle edilmediğinde ülseratif kolite neden olabildiğini göstermektedir.

Etkilenen kolonik doku histolojik olarak incelendiğinde bazal membran hasarı görülmüştür. Bu hadise hidrojen peroksitin hücre içinde aşırı üretildiği herhangi bir yerde hücre dışına diffüze olabilmesini sağlayan, serbestçe ve yüksek derecede biyolojik membranlardan geçebilmesi özelliği sayesinde olmaktadır.

Ekstraselüler hidrojen peroksitin bazal membranı, hücrelerarası sıkı bağlantıları ve kolonik epitel hücre membranını metalle katalizlenen Haber-Weiss reaksiyonu ile hidroksil radikali üretimi sonucu oldukça ağır hasarlayabildiği belirtilmektedir. Hidroksil radikali Hidroksilradikali, peptid bağlarının ayrılması, moleküller arası ve molekül içi çapraz bağların oluşması ve aminoasitlerin oksidasyonu yoluyla bazal membran ve hücrelerarası sıkı bağlantılardaki proteinlere (E-cadherin/catenin) hasar verebilmektedir. Hidroksil radikali karşılaştığı herşeyi okside edip yıkarak luminal proteinler ve antijenlerin penetrasyonuna izin veren ve mukozal geçirgenlikte artışla sonuçlanan mikroskopik değişikliklere neden olmaktadır.

Aktif ülseratif kolit vakalarında E-cadherin ekspresyonun azaldığı, inaktif vakalarda normal bulunduğu bildirilmiştir (29). Aktif ÜK hastalarında a-catenin düzeyinde değişimler izlenirken, inaktif vakalarda herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir.

Oksidaz enzimleri enzimatik reaksiyonun ilerlemesi için gerekli elektron kabul eden kofaktör olarak moleküler oksijeni kullanırlar. Hidrojen peroksit bu reaksiyonların ürünü olarak sentezlenir. Bu nedenle artmış oksidaz enzim aktivitesi intraselüler hidrojen peroksit artışına katkıda bulunmaktadır. Vitamin B6 gibi ksenobiyotiklerin uygulanması sonrası ÜK'nin oluştuğu görülmüştür. Vitamin B6 metabolizması sırasında hidrojen oluşmaktadır.

Ülseratif kolit hipertiroidizmi takiben gelişebilir. Hipertiroidizmin hidrojen peroksit oluşturan elektron transport zinciri aktivitesini arttırdığı bilinmektedir. Diğer taraftan sigara kullanımı elektron transport zinciri aktivitesini inhibe ettiği için koruyucudur.

Psikolojik stres ÜK alevlenmesine neden olan bir faktör olduğu uzun zaman önce fark edilmişti. Stres ile indüklenen ÜK alevlenmesinin moleküler temeli elekton transport aktivitesi ve hücrel enzim sistemleri üzerine stresin etkisine sekonder hem artmış hidrojen peroksit üretimi hem de azalmış hidrojen peroksit nötralizasyonu ile korele olabilir.

Akut sistemik psikolojik stres serotonin, epinefrin, nor-epinefrin ve dopamin gibi sistemik dolaşan biyolojik aminlerin miktarını artırır. Stres monoaminooksidaz için ek metabolik substratlar sağlayarak hidrojen peroksit seviyelerinin arttırabilir. Bu sebeple,

genetik olarak zayıf antioksidan kapasiteye sahip bireylerde akut stresli olaylara maruz kaldıklarında ÜK gelişme riski daha yüksektir.

Lokal kolonik perfüzyon/reperfüzyon (hipoksi/reoksijenizasyon) psikolojik stresin kolona etkilerinden kaynaklanabilir. Stresin indüklediği kolonik spazm ksantin oksidaz gibi düzinelerce oksidaz enziminde oksijen yoksunluğuna yol açabilen lokal hipoksi ve reoksijenizasyonla sonuçlanabilmektedir. Hipoksi sırasında ksantin oksidaz aktivitesi belirgin olarak düşer. Tekrar oksijen sağlandığında (reperfüzyon), artmış substrat yükü hipoksantin metabolizmasının artmasına ve hidrojen peroksit üretimine yol açar.

Ülseratif kolite genetik olarak yatkınlık oluşturan gen kromozom 1'in kısa kolunda (1p36) bulunmaktadır. Bu genetik lokusta intraselüler hidrojen peroksiti kontrol eden iki enzim bulunmaktadır. Bir tanesi homosistein metabolizmasında başlıca düzenleyici enzim olan metilentetrahidrofolat redüktazdır (MTHFR). MTHFR'nin polimorfik varyantları serum homosistein düzeyinde artış ile sonuçlanır. ÜK'li bireylerin kolonik mukozalarında da doku homosistein düzeyinin arttığı belirtilmiştir (29). Artmış homosistein birçok mekanizmayla hidrojen peroksit üretimini arttırmaktadır. Homosistein SOD enzimi düzeyini arttırmakta, glutatyon peroksidazı inhibe etmektedir. Takiben hidrojen peroksit artmaktadır.

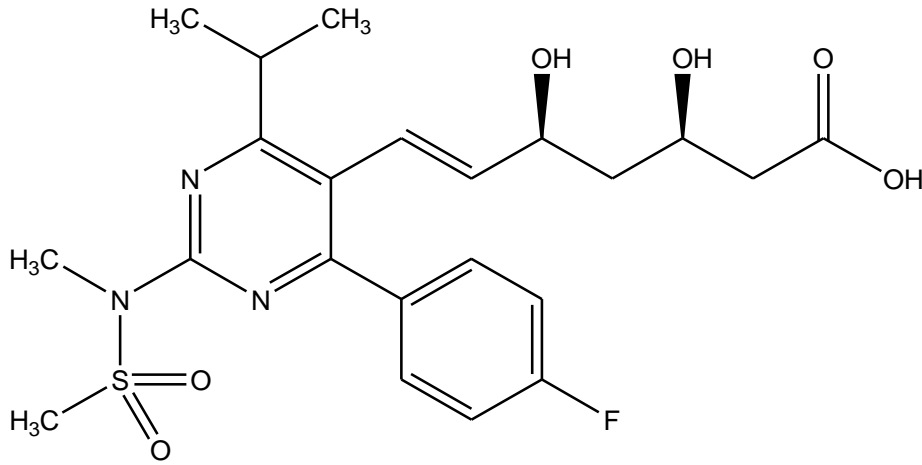
Kromozom 1p36 da lokalize diğer enzim 6 fosfoglukonat dehidrogenaz (PGD)'dir. PGD, glutatyon disülfidin, indirgenmiş glutatyona çevrilmesi için gerekli olan NADPH üretiminden sorumludur. İndirgenmiş glutatyon hücrede devamlı hidrojen peroksit üretimini nötralize etmektedir. NADPH olmadığında intraselüler enzimler geri dönüşümsüz oksidatif hasardan aşırı hidrojen peroksit nedeniyle zarar görür ve hücre fonksiyonları apoptozis tetiklendiği için kısa sürede bozulur. PGD polimorfizmi sonucu glutatyon düzeyi azalır (29).

Epinefrinin makrofajlardan hidrojen peroksit salınımını uyardığı ve glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD)'yi inhibe ettiği gösterilmiştir. G6PD pentoz fosfat yolunda, indirgenmiş glutatyonun rejenere edilmesi ve böylelikle hidrojen peroksitin nötralize edilmesi için gerekli NADPH üreten önemli bir enzimdir. Bu yüzden uzamış stres durumlarında dolaşan endojen katekolaminlerin konsantrasyonu arttığı için ve rektal epitel hücreleri tarafından hidrojen peroksitin üretimi arttığı için önemlidir (29).

ROSUVASTATİN

Tamamen sentetik bir molekül olan Rosuvastatin, 3,5-dihidroksi heptenoat süstitüentli N-metil sülfonil pirol ve metil-sülfonamid pirimidin sınıfının yeni üyesidir ve 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-KoA) redüktaz inhibitörüdür (Şekil 4). Ana yapısı diğer statinlere benzemekle birlikte, metil sülfonamid grubunun eklenmesi moleküle daha

düşük lipofili özelliği katmış ve HMG-CoA redüktaz enzimiyle artmış iyonik etkileşim sağlamıştır (52). Bu da enzime afinitesini arttırmıştır. Rosuvastatin, kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan HMG-CoA'dan mavelonik asit oluşumunu katalizleyen enzimi yarışmalı, selektif ve reversibl olarak inhibe eder. Rosuvastatinin oral bioyararlanımı yaklaşık %20'dir (52). Oral alımdan itibaren 3 saatten kısa süre içinde maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Yapılan hayvan çalışmalarında intraperitoneal ve intravenöz uygulanabildiği bildirilmiştir (53,54). Çoğunlukla albumin olmak üzere yaklaşık %90 'ı plazma proteinlerine bağlanır (52). Rosuvastatinin ortalama dağılım hacmi 134 litredir. Rosuvastatin ekstra hepatik dokulara pasif difüzyonla penetre olmaktadır. Plazma yarılanma ömrü yaklaşık 19 saat kadardır (52). Yaklaşık %10 kadarı sitokrom P450 (CYP2C9 izoenzimi) tarafından metabolize edilir (52). Bilinen temel metabolitleri N-desmetil ve lakton metabolitleridir. Rosuvastatinin %90'ı değişmemiş olarak feçes ile ve %10'u renal yoldan uzaklaştırılır (52).



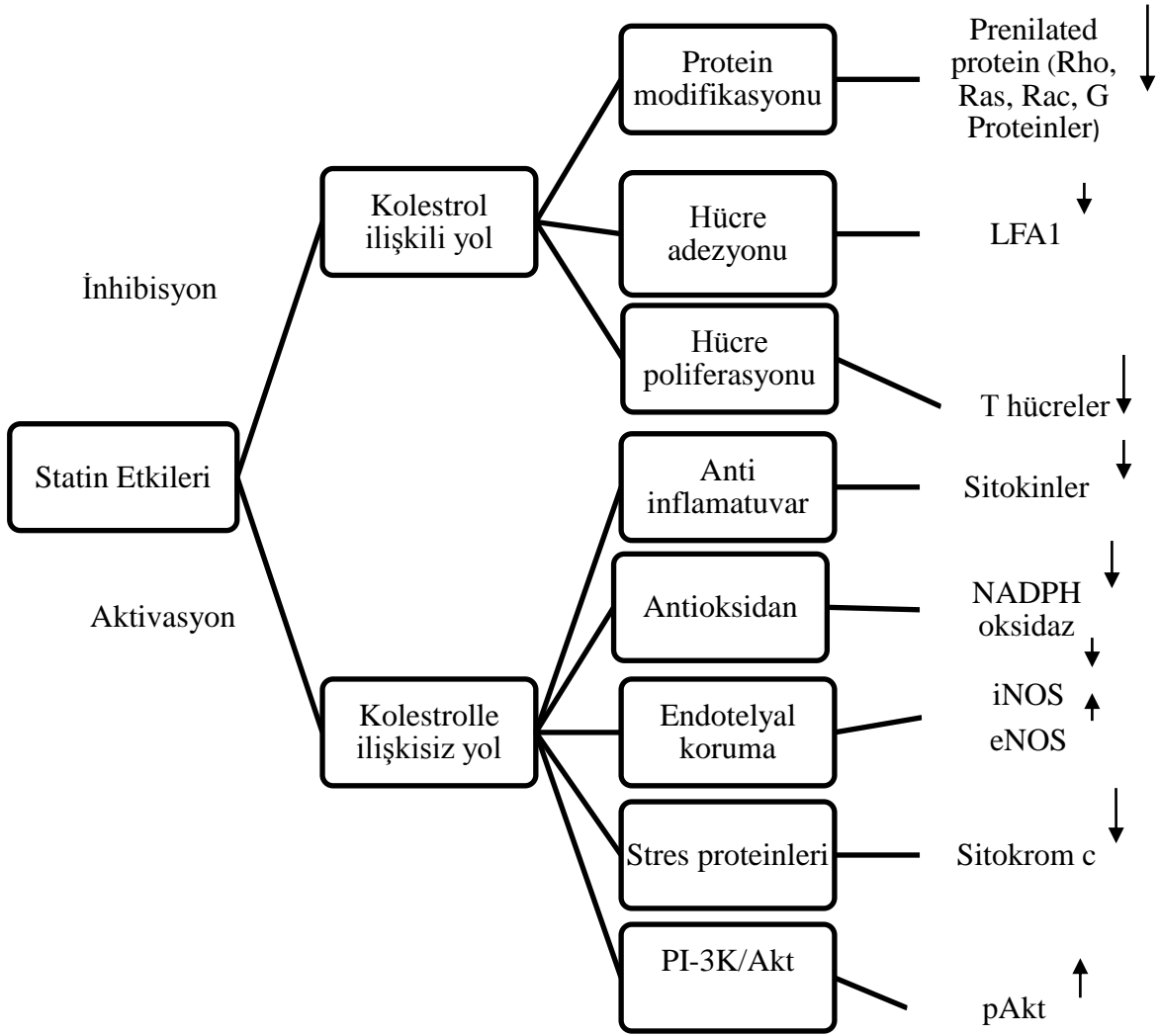
Şekil 4. Rosuvastatinin kimyasal yapısı

Klinik kullanımda oral 5-40 mg kullanılmaktadır. Ailevi ve ailevi olmayan hiperkolesterolemili hastalarda, diyabetes mellitus, kardiyovasküler riski yüksek hastalarda, diğer statinlere yeterli cevap alınamadığında tercih edilmektedir. Başlangıç dozunda en fazla LDL düşüşü sağlayan statindir. Günde tek doz kullanılır. Sabah ya da akşam; aç ya da tok alınması etkinliğini değiştirmez.

Rosuvastatin hem hepatik hem renal yolla elimine olduğu için karaciğer ve böbrek yetmezliğinde dikkatli kullanılmalıdır. Rabdomiyoliz ve hepatotoksisite gibi yan etkileri mevcuttur. Bu nedenle ilaç başlanması sonrası erken dönemde toksisite takibi yapılmalıdır.

Şimdiye kadar elde edilen kanıtlar statinlerin antiinflamatuvar ve endotel hücrelerini koruyucu etkilerinin kolesterol düşürücü etkilerine bağlı olduğunu düşündürmüştür. İntrasellüler steroid düzeylerinin azalmasına ek olarak kolesterol biyosentez yolunun araçlarından türetilen izoprenoidlerin düzeyini de düşürmektedir. Bu araçlar (örneğin farnesil pirofosfat, geranilgeranil pirofosfat) heterotrimerik G proteinleri ile Ras ve Rho gibi küçük GTP-bağlayıcı protein dahil pek çok proteinin post-translasyonel modifikasyonu için önemli lipid tutunma molekülleri olarak işlev görmektedirler. Bu moleküller hem hücre büyümesinde hem de sinyal iletiminde temel roller oynamaktadırlar (55). GTP ase Rho ve Rho benzeri proteinler, hem adezyon kompleks oluşumunu hem de JNK ve p38 MAP kinaz kaskadı gibi inflamatuvar yolları regüler ederler (56). Statinler Rho geranilgeranilasyonu bloke ederek endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) mRNA ömrünü uzatmakta ve eNOS ekspresyonunu arttırmaktadırlar. eNOS kaynaklı NO endotelial hücreleri koruyucu özelliği mevcuttur. Hücrelerce indüklenebilir nitrik oksit sentetaz (iNOS) kaynaklı NO proinflamatuvar sinyal olarak kullanılır. Statinler iNOS indüksiyonunu inhibe etmektedirler (56). Lymphocyte function-associated antigen-1 (LFA-1)-intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) etkileşimini L bölgesine bağlanarak bloke etmektedirler (57). Bunun sonucunda lokosit adezyonunu, ekstrasvazasyonunu ve antijen sunan hücrelerin aktive ettiği T hücre aktivasyonunu engellemektedirler (2). Geranilgeraniltransferaz inhibitör yoluyla Th17 diferansiyasyonunu inhibe eder, Foxp3+ CD4+ Treg hücre diferansiyasyonu artırır. Böylece kolit gelişmesinde anahtar rollerden birine müdahale eder (58). Rosuvastatinin diğer statinlerde olduğu gibi HMG-CoA redüktaz inhibisyonundan bağımsız etkileri vardır. Bunlar endotel fonksiyonlarında iyileşme, antiinflamatuvar, antitrombotik ve antioksidan etkilerlerdir (52). Endotelin-1, interlökin-6, vasküler endotelial growth aktör-1 (VCAM-1), ICAM-1 ve platelet derived growth faktör-1 (PDGF-1) düzeylerinde azalma; NF-κB aktivasyonunda azalma, endotelial hücre aktivasyonunda, C-reaktif protein düzeyinde, IL-6 ve TNF-α düzeylerinde azalma olmaktadır. Peroxisome proliferator activated receptor-alpha (PPAR-α) düzeyinde artış, Apolipoprotein A1 ekspresyonun uyarılması, LDL oksidasyonunun inhibisyonu ve bazofillerden histamin üretiminin inhibisyonu meydana gelmektedir (59,60). Rosuvastatin TNF-α'nın uyardığı c-Jun N-terminal kinaz forforilasyonun engellenmesi yoluyla da antiniflamatuvar etki yaratmaktadır. Rosuvastatin antioksidan kapasiteyi artırarak oksidatif stresi azaltmaktadır (61). NAD(P)H oksidazın downregülasyonu, glutasyon metabolizmasındaki enzimlerin ekspresyonunun artışı gibi antioksidan mekanizmaların etkinliği ile DNA'da serbest radikal hasarının azalmasını sağlamaktadır (55). Rosuvastatin kullanımının MPO gen ekspresyonu küçük GTP bağlayıcı proteinlerin mavelonat bağımlı

izoprenilasyonunun inhibisyonu yoluyla baskıladığı belirtilmektedir (62). Statinlerin etki yolları Şekil 5’te özetlenmiştir (63).



LFA-1: Lymphocyte function associated antigen-1, **NADPH:** Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat, **iNOS:** İndüklenebilir nitrik oksit sentaz, **eNOS:** Endotelyal nitrik oksit sentaz, **PI3K:** Fosfatidil inositol 3 kinaz, **P Akt:** Fosfo Akt

Şekil 5. Statinlerin kolesterolle ilişkili ve ilişkisiz etkileri

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Ocak 2012 - Ocak 2013 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Biyokimya Anabilim Dalı, Patoloji Anabilim Dallarının iş birliği ile Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Araştırma izni Trakya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul tarafından onaylandı (Ek 1 TÜHDYEK-2011/48). Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma projesi komisyonu (TÜBAP) tarafından desteklendi (TÜBAP proje No: 2012/07) (Ek 2).

Çalışmada ortalama ağırlıkları 220-270 gr arasında değişen 40 adet Wistar Albino cinsi dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar Trakya Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarından temin edilerek, randomize olarak 10'ar adetlik 4 gruba ayrıldı. Gruplar ayrı kafeslerde standart laboratuvar koşullarında 22 ± 1 °C % 55 nem, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık olacak şekilde uygun ortamda bırakılarak standart sıçan yemi ile beslendiler. Hepsinin günlük temizlikleri düzenli olarak yapıldı.

Her bir sıçana kolit oluşturmak için, bir kez intrakolonik olarak 1 ml verilmek üzere % 0,9 sodyum klorür içinde % 4'lük asetik asit (MERCK ALMANYA) çözeltisi hazırlandı (64). Rosuvastatin kalsiyum (Sanovel İlaç San. ve Tic. Ltd. TÜRKİYE) 10 mg/kg dozunda intraperitoneal (IP) uygulanmak üzere % 0.9 sodyum klorür içinde hazırlandı (5,53,54).

Yirmidört saat aç bırakılan sıçanlara 50 mg/kg Ketamin ve 10 mg/kg Xylazine ile anestezi sağlandıktan sonra 6 F katatere vazelin ile yeterli kayganlık verilerek, hazırlanan asetik asit solusyonu, intrarektal olarak 8 cm içeriye girilerek uygulandı. Solusyon intrarektal olarak verilirken, rektum yukarıda olacak şekilde pozisyon verilip 30 saniyede yavaş bir şekilde uygulandı ve daha sonra solüsyonun rektumdan geri kaçmasını önlemek amacı ile 1

dakika kadar rektum yukarıda kalacak şekilde beklendi. Uygulama bittikten sonra sıçanlar ayrı ayrı

numaralanmış ve gruplara ayrılmış olarak kafeslerine bırakıldı.

Grup 1 (n=10), sağlıklı kontrol grubu, 0. saatte 1 ml %0.9 NaCl intraperitoneal + 1 ml % 0.9 NaCl rektal uygulanması sonrası 24. ve 48. saatte 1 ml %0.9 NaCl intraperitoneal uygulandı.

Grup 2 (n=10), hastalıklı kontrol grubu, 0. saatte 1 ml %0.9 NaCl intraperitoneal + 1 ml rektal %0.9 NaCl + % 4 asetik asit uygulanması sonrası 24. ve 48. saatte 1 ml %0.9 NaCl intraperitoneal uygulandı.

Grup 3 (n=10), ön tedavi grubu, 0. saatte 1 ml rosuvastatin 10 mg/kg dozunda intraperitoneal ve rektal 1 ml %0.9 NaCl + % 4 asetik asit eş zamanlı uygulandı sonrasında 24. ve 48. saatte intraperitoneal 10 mg/kg dozunda 1 ml rosuvastatin uygulanmaya devam edildi.

Grup 4 (n=10), tedavi grubu, 0. saatte 1 ml %0.9 NaCl intraperitoneal + 1 ml rektal %0.9 NaCl + % 4 asetik asit uygulandı ve 24. ve 48. saatte intraperitoneal 10 mg/kg dozunda 1 ml rosuvastatin uygulanmaya devam edildi.

Tüm gruplardaki sıçanlardan hiçbir uygulama yapmadan önce 0. saat ve kolit indüksiyonu sonrası 24., 48. saatlerde kuyruk veninden (Şekil 6) 72. saatte kalpten venöz örnekleme yapıldı. Her örnekleme öncesi 50 mg/kg Ketamin ve 10 mg/kg Xylazin ile anestezi sağlandı. Alınan venöz kan 1000xg'de 10 dakika santrifüj edilerek serum ayrıldı ve - 80°C de TNF- α çalışılmak üzere saklandı.

Sodyum klorür veya asetik asit uygulanmış tüm gruplardaki sıçanlara 72. saatin sonunda 50 mg/kg Ketamin ve 10 mg/kg Xylazin ile anestezi sağlandıktan sonra servikal dekapitasyon uygulandı. Açılan karın boşluğundan kolonunun distal 8 cm'lik kısmı çıkartılıp, longitudinal kesi sonrası kolon SF ile yıkanıp makroskopik olarak incelendi. Sıçanlardan alınan kolon segmentleri tamponlu formaldehit içinde yaklaşık 24 saat tespit edildikten sonra, tüm kolon duvarı tam kat görülebilecek şekilde sirküler örnekler alındı. Gece boyu alkol takibine alınan örneklerin parafine gömülmesinin ardından alınan 5 mikron kalınlığındaki kesitler rutin hematoksilin-eozin boyası ile boyanarak "Olympus BX51" ışık mikroskopunda değerlendirildi. Değerlendirme sırasında tedavisiz hasta grubun kolon duvarında meydana gelen değişiklikler baz alındı. Buna göre ön planda izlenen lezyon olan mukozal ülserasyon yoğunluk ve yaygınlığına göre 0 ile 3 arasında derecelendirildi. Her 4 grubun kolon makroskopik değerlendirme normalden ağır ülserasyona kadar sınıflandırılmış ve 0-6'ya kadar

skorlama yapılmıştır (Tablo 5). Mikroskopik değerlendirme normal mukozadan total ülserasyona kadar 0-3 arasında skorlama yapılmıştır (Tablo 6).

Tablo 5. Kolon makroskopik değerlendirmesi (64)

Skor	Mukoza
0	Normal
1	Hiperemi
2	Ülserasyon yok, hiperemi ve ödem var
3	Tek ve küçük ülserasyon(<1cm)
4	İki ve daha fazla, küçük ülserasyon(<1cm)
5	>1 cm ülserasyon
6	>2cm ülserasyon

Tablo 6. Kolon mikroskopik değerlendirmesi (64)

0	Ülserasyon yok
1	Minimal ülserasyon (100X büyütmede, 1 mikroskopik sahada)
2	Büyük ülserasyon (100X büyütmede, 1 mikroskopik sahadan daha fazla)
3	Total ülserasyon

Tümör Nekroz Faktör- α Ölçümü

Dondurulmuş serum örnekleri analiz günü kademeli olarak çözüldükten sonra TNF- α düzeyleri ticari kit kullanılarak çift sandviç enzim linked immunosorbent assay (ELİSA) yöntemi ile ölçüldü (Diacclone, Besanconi Cedex France) (katolog no: 865000192, lot no: 1300-29). 31.25, 62.5, 125, 250, 500, 1000 pg/ml standart çözeltileri ile kalibrasyon eğrisi hazırlandı. Regresyon analizi ile kalibrasyon eğrisinin denklemi bulundu, bu denklem kullanılarak serum TNF- α düzeyleri pg/ml olarak hesaplandı.

Myeloperoksidaz Ölçümü

Dondurulmuş olan doku örnekleri analiz günü kademeli olarak çözüldükten sonra 200 mM NaCl, 10 mM Tris, 1 mM PMSF, % 10 gliserol, 1 μ g/mL löpeptin ve 28 μ g/mL aprotinin içeren lizis tamponu kullanılarak 1/5 (w/v) oranında homojenize edildi. Homojenatlar 1500xg'de, +4°C'de, 15 dk. ardışık iki kere santrifüj edildikten sonra berrak süpernatantlar MPO analizinde kullanıldı.

Myeloperoksidaz düzeyleri ticari kit kullanılarak çift sandviç enzim linked immunosorbent assay (ELİSA) yöntemi ile ölçüldü (Hycult Biotechnology, UDEN, Netherland) (katolog no: HK105-02, lot no: 10052K0212-F). Tüm örneklerde çalışmalar iki kez tekrarlandı. 0, 3.9, 7.8, 15.6, 31, 63, 125 ve 250 ng/mL standart çözeltileri ile kalibrasyon eğrisi hazırlandı. Regresyon analizi ile kalibrasyon eğrisinin denklemi bulundu, bu denklem kullanılarak doku homojenatlarındaki MPO düzeyleri hesaplandı.

Myeloperoksidaz kalibrasyon eğrisinin denklemi: $y=0,166+0,007441x$

Daha sonra bulunan MPO değerleri doku protein düzeyine oranlanarak sonuçlar $\mu\text{g}/\text{mg}$ protein olarak ifade edildi.



Şekil 6. Kuyruk veninden venöz örnekleme

Malondialdehid Tayini

Poliansatüre yağ asitlerinin peroksidasyonu ile oluşan son ürünlerden biri olan MDA'nın sıcak ortamda TBA ile oluşturduğu pembe-kırmızı renkli bileşiğin rengi 532 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına göre kolon dokusu MDA düzeyleri ölçüldü (65).

Dondurulmuş olan dokular analiz günü kademeli olarak çözüldükten sonra 0.15 M KCl kullanılarak 1/5 (w/v) oranında homojenize edildi. Homojenatlar 2000xg'de, +4°C'de, 10 dk, ardışık iki kere santrifüj edildikten sonra berrak süpernatantlar MDA analizinde kullanıldı.

Tüm örneklerde çalışmalar iki kez tekrarlandı. MDA'nın 532 nm'de molar absorpsivitesi kullanılarak homojenatlardaki MDA konsantrasyonu hesaplandı. Bulunan MDA değerleri doku protein düzeyine oranlanarak sonuçlar nmol/mg protein olarak ifade edildi.

Glutasyon Tayini

İndirgenmiş glutasyonun sülfidril grupları bazik ortamda 2,2'-Dinitro-5,5'ditiodibenzoik asid ile sarı renkli bir bileşik oluşturur. Bu bileşiğin renginin 412 nm dalga boyundaki şiddeti GSH miktarı ile orantılıdır (66).

Örnekler alındığı gün dokular hemen 0.15 M KCl kullanılarak 1/5 (w/v) oranında homojenize edildi. Homojenatlar 2000xg'de, +4°C'de, 10 dk, ardışık iki kere santrifüj edildikten sonra berrak süpernatantlar deproteinize edildi. Deproteinize süpernatantlardaki GSH miktarı Ellman reaktifi ile meydana gelen reaksiyon 412 nm'de spektrofotometrik olarak ölçüldü. Tüm örneklerde iki kez analiz edilen GSH'ın 412 nm'de molar absorpsivitesi kullanılarak homojenatlardaki GSH konsantrasyonu hesaplandı. Bulunan değerler dokuda protein miktarı ile oranlanarak nmol/mg protein olarak ifade edildi.

Doku Protein Analizi

Alkali ortamda bakır iyonları peptid bağları ile kompleks oluşturur. Bakır-peptid kompleksleriyle Folin ayırıcı reaksiyona girerek mavi-mor renk oluşur (67). Oluşan mavi rengin şiddeti doku protein miktarı ile orantılıdır. 1, 2, 3, 4 ve 5 g/L yoğunluklarındaki human albumin standart olarak kullanılarak, yoğunluk-absorbans grafiği çizildi. İki kez çalışılan homojenatlardaki protein yoğunlukları regresyon analizi ile saptanan formül kullanılarak hesaplandı. Protein kalibrasyon eğrisinin denklemi: $y=0.0384+0,1936x$

TNF- α ve MPO "BioTek Instruments" marka "µQuant" model (seri no: 218731) cihazda çalışıldı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Ana Bilim Dalı'nda SPSS 20.0 (seri no: 10240642) programı kullanılarak yapıldı. Dört grubun nonparametrik değerlerin karşılaştırmasında Kruskal-Wallis testi ve Mann-Whitney testi kullanıldı. Grupların ikili karşılaştırılmasında kullanılan Mann-Whitney testine Bonferroni düzelmesi uygulandı. TNF- α değerlerinin grup içinde karşılaştırılmasında Wilcoxon ve Friedman testi kullanıldı. TNF- α değerlerinin gruplar arası ikili karşılaştırılmasında Wilcoxon Signed Ranks Testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak

aritmetik ortalama±SS değerleri verildi. Tüm istatistikler için anlamlılık sınırı $p<0.05$ olarak seçildi. Bonferroni düzeltmesi uygulanan Mann-Whitney testinde anlamlılık sınırı $p<0.008$ olarak seçilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamızda, sağlıklı kontrol grubunda (Grup 1) bulunan sıçanların kolon makroskopik ve mikroskopik değerlendirilmesinde bir hasara rastlanmadı (Tablo 7). Sağlıklı kontrol grubunun ortalama GSH: 10.29 ± 1.70 umol/g protein, MDA: 0.62 ± 0.15 nmol/mg protein, MPO: 4.50 ± 2.08 ug/mg protein, 0. saat TNF- α : 25.10 ± 12.24 pg/ml, 24. saat TNF- α : 64.00 ± 38.83 pg/ml, 48. saat TNF- α : 94.40 ± 75.52 pg/ml, 72. saat TNF- α : 172.50 ± 118.76 pg/ml bulundu. Sağlıklı kontrol grubunun ayrıntılı biyokimyasal değerleri Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Grup-1'in kolon makroskopik ve mikroskopik değerlendirmesi

Grup-1	Makroskopi	Makroskopik ülserasyon skoru	Mikroskopi	Mikroskopik ülserasyon skoru
1. sıçan	Normal	0	Ülserasyon yok	0
2. sıçan	Normal	0	Ülserasyon yok	0
3. sıçan	Normal	0	Ülserasyon yok	0
4. sıçan	Normal	0	Ülserasyon yok	0
5. sıçan	Normal	0	Ülserasyon yok	0
6. sıçan	Normal	0	Ülserasyon yok	0
7. sıçan	Normal	0	Ülserasyon yok	0
8. sıçan	Normal	0	Ülserasyon yok	0
9. sıçan	Normal	0	Ülserasyon yok	0
10. sıçan	Normal	0	Ülserasyon yok	0

Tablo 8. Grup-1'in glutatyon, malondialdehit, myeloperoksidaz ve tümör nekroz faktör- α 'nın değerlendirilmesi

Grup-1	GSH umol/g protein	MDA nmol/mg protein	MPO ug/mg protein	TNF- α pg/ml 0. saat	TNF- α pg/ml 24. saat	TNF- α pg/ml 48. saat	TNF- α pg/ml 72. saat
1. sıçan	8,30	0,79	7,24	17,6	96,9	111,7	223,55
2. sıçan	8,42	0,42	6,50	20,7	84,3	193,6	54,88
3. sıçan	9,72	0,64	2,77	13,2	144,5	255,5	50,21
4. sıçan	10,76	0,63	2,03	15,3	16,9	30	42,06
5. sıçan	13,52	0,34	2,76	24,3	34,3	79	220,48
6. sıçan	8,93	0,56	7,94	53,2	29,6	30,8	226,2
7. sıçan	11,41	0,75	4,56	13,9	64,6	44,2	256,55
8. sıçan	12,14	0,82	3,61	30,2	74,9	75,1	336,56
9. sıçan	9,24	0,58	2,87	34,7	65,6	89,2	296,05
10. sıçan	10,50	0,67	4,74	28,1	27,9	34,1	17,93

GSH: Glutatyon, **MDA:** Malondialdehit, **MPO:** Myeloperoksidaz, **TNF- α :** Tümör Nekroz Faktör- α .

Hastalıklı kontrol grubunda (Grup 2) bulunan sıçanların makroskopik olarak incelenen kolon örneklerinin 4'ünde 2 cm'den büyük ülserasyon, 3'ünde 1 cm altında 2 ve daha fazla ülserasyon, 1'inde hiperemi ve ödem, 2'sinde hiperemi izlendi. Mikroskopik incelemede 4 sıçanda total ülserasyon, 3 sıçanda büyük ülserasyon saptandı, 3 sıçanda da ülserasyon izlenmedi (Tablo 9). Grup 2'nin ortalama GSH: 4.95 ± 1.81 umol/g protein, MDA: 1.89 ± 1.08 nmol/mg protein, MPO: 284.54 ± 317.08 ug/mg protein, 0. saat TNF- α : 37.10 ± 32.78 pg/ml, 24. saat TNF- α : 61.40 ± 48.50 pg/ml, 48. saat TNF- α : 14.00 ± 9.28 pg/ml, 72. saat TNF- α : 54.20 ± 40.93 pg/ml bulundu. Hastalıklı kontrol grubunun ayrıntılı biyokimyasal değerleri Tablo 10 'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Grup-2'nin kolon makroskopik ve mikroskopik değerlendirmesi

Grup-2	Makroskopi	Makroskopik ülserasyon skoru	Mikroskopi	Mikroskopik ülserasyon skoru
1. sıçan	ülserasyon >2 cm	6	Total ülserasyon	3
2. sıçan	2 veya daha fazla ülserasyon <1 cm	4	Büyük ülserasyon	2
3. sıçan	2 veya daha fazla ülserasyon <1 cm	4	Büyük ülserasyon	2
4. sıçan	hiperemi	1	Ülserasyon yok	0
5. sıçan	ülserasyon >2 cm	6	Total ülserasyon	3
6. sıçan	hiperemi	1	Ülserasyon yok	0
7. sıçan	ülserasyon >2 cm	6	Total ülserasyon	3
8. sıçan	hiperemi ve ödem	2	Ülserasyon yok	0
9. sıçan	ülserasyon >2 cm	6	Total ülserasyon	3
10. sıçan	2 veya daha fazla ülserasyon <1 cm	4	Büyük ülserasyon	2

Tablo 10. Grup-2'nin glutatyon, malondialdehit, myeloperoksidaz ve tümör nekroz faktör- α 'nın değerlendirilmesi

Grup-2	GSH umol/g protein	MDA nmol/mg protein	MPO ug/mg protein	TNF- α pg/ml 0. saat	TNF- α pg/ml 24. saat	TNF- α pg/ml 48. saat	TNF- α pg/ml 72. saat
1. sıçan	3,93	2,25	304,69	33,1	192	12,83	8,64
2. sıçan	3,17	1,87	114,03	16	20,6	9,46	15,55
3. sıçan	4,89	1,33	229,22	14,6	40,1	5,54	54,09
4. sıçan	5,88	0,90	70,55	11,3	37,8	7,47	40,88
5. sıçan	4,68	2,25	484,96	15	25,2	20,81	97,98
6. sıçan	9,30	1,29	160,23	33,3	54,1	10,59	99,29
7. sıçan	3,22	4,60	137,89	61,5	55,8	16,56	129,21
8. sıçan	6,02	0,77	42,29	35,1	58,3	8,64	20,63
9. sıçan	3,89	2,11	1110,38	30,6	60,8	10,3	27,01
10. sıçan	4,51	1,56	191,19	120,4	69	37,16	48,19

GSH: Glutatyon, MDA: Malondialdehit, MPO: Myeloperoksidaz, TNF- α : Tümör Nekroz Faktör- α .

Rosuvastatin ile eş zamanlı kolit oluşturulan grubun (Grup 3) makroskopik olarak incelenen kolon örneklerinin 3'ünde 2 cm'den büyük ülserasyon, 1'inde 1 cm'den büyük ülserasyon, 2'sinde 1 cm'den küçük 2 ve daha fazla ülserasyon, 2'sinde 1 cm'den küçük ve tek ülserasyon, 1'inde hiperemi ve ödem, 1'inde hiperemi gözlemlendi. Mikroskopik incelemede 2 sıçanda total ülserasyon, 3 sıçanda büyük ülserasyon, 5 sıçanda minimal ülserasyon saptandı (Tablo 11). Grup 3'ün ortalama GSH: 5.86 ± 1.32 umol/g protein, MDA: 1.39 ± 0.46 nmol/mg protein, MPO: 397.08 ± 420.75 ug/mg protein, 0. saat TNF- α : 12.20 ± 5.51 pg/ml, 24. saat TNF- α : 66.80 ± 21.58 pg/ml, 48. saat TNF- α : 79.70 ± 52.63 pg/ml, 72. saat TNF- α : 155.30 ± 77.13 pg/ml bulundu. Grup 3'ün ayrıntılı biyokimyasal değerleri Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Grup-3'ün kolon makroskopik ve mikroskopik değerlendirilmesi

Grup-3	Makroskopi	Makroskopik ülserasyon skoru	Mikroskopi	Mikroskopik ülserasyon skoru
1. sıçan	Hiperemi	1	Büyük ülserasyon	2
2. sıçan	Hiperemi ve ödem	2	Minimal ülserasyon	1
3. sıçan	2 veya daha fazla ülserasyon <1 cm	4	Büyük ülserasyon	2
4. sıçan	Tek ülserasyon <1 cm	3	Büyük ülserasyon	2
5. sıçan	Tek ülserasyon <1 cm	3	Minimal ülserasyon	1
6. sıçan	Ülserasyon >2 cm	6	Total ülserasyon	3
7. sıçan	Ülserasyon >1 cm	5	Minimal ülserasyon	1
8. sıçan	2 veya daha fazla ülserasyon <1 cm	4	Minimal ülserasyon	1
9. sıçan	Ülserasyon >2 cm	6	Total ülserasyon	3
10. sıçan	Ülserasyon >2 cm	6	Minimal ülserasyon	1

Tablo 12. Grup-3'ün glutatyon, malondialdehit, myeloperoksidaz ve tümör nekroz faktör- α 'nın değerlendirilmesi

Grup-3	GSH umol/g protein	MDA nmol/mg protein	MPO ug/mg protein	TNF-α pg/ml 0. saat	TNF-α pg/ml 24. saat	TNF-α pg/ml 48. saat	TNF-α pg/ml 72. saat
1. sıçan	4,70	1,99	1461,98	7,4	38,6	26,81	179,49
2. sıçan	6,73	0,55	118,26	4,2	55,3	46,44	201,93
3. sıçan	4,46	1,38	169,92	12,9	46,2	91,23	198,54
4. sıçan	4,77	1,06	123,71	9,4	100,8	110,64	249,18
5. sıçan	7,25	1,17	114,65	12,7	76,2	142,42	247,8
6. sıçan	4,45	1,46	630,07	12,5	60	127,06	45,46
7. sıçan	6,55	1,52	419,12	25,2	97,2	160,37	29,49
8. sıçan	7,13	0,99	79,35	12,1	46,5	27,83	123,14
9. sıçan	4,87	1,77	332,15	12,6	80,7	22,49	170,23
10. sıçan	7,73	2,03	521,63	14,4	67,4	43,26	108,6

GSH: Glutatyon, **MDA:** Malondialdehit, **MPO:** Myeloperoksidaz, **TNF- α :** Tümör Nekroz Faktör- α .

Kolit indüksiyonundan 24 saat sonra rosuvastatin uygulanmaya başlanan grubun (Grup 4) makroskopik olarak incelenen kolon örneklerinin 2'sinde 1 cm'den büyük ülserasyon, 3'ünde 1 cm'den küçük 2 ve daha fazla ülserasyon, 2'sinde 1 cm'den küçük ve tek ülserasyon, 2'sinde hiperemi ve ödem, 1'inde hiperemi gözlemlendi. Mikroskopik incelemede 3 sıçanda büyük ülserasyon, 4 sıçanda minimal ülserasyon saptandı, 3 sıçanda ülserasyon izlenmedi (Tablo 13). Grup 4'ün ortalama GSH: 8.02 ± 0.57 umol/g protein, MDA: 0.84 ± 0.21 nmol/mg protein, MPO: 208.35 ± 360.99 ug/mg protein, 0. saat TNF- α : 62.00 ± 38.71 pg/ml, 24. saat TNF- α : 135.00 ± 87.81 pg/ml, 48. saat TNF- α : 125.20 ± 57.94 pg/ml, 72. saat TNF- α : 89.30 ± 43.53 pg/ml bulundu. Grup 4'ün ayrıntılı biyokimyasal değerleri Tablo 14'te gösterilmiştir.

Tablo 13. Grup-4'ün kolon makroskopik ve mikroskopik değerlendirmesi

Grup-4	Makroskopi	Makroskopik ülserasyon skoru	Mikroskopi	Mikroskopik ülserasyon skoru
1. sıçan	2 veya daha fazla ülserasyon<1 cm	4	Büyük ülserasyon	2
2. sıçan	Hiperemi ve ödem	2	Ülserasyon yok	0
3. sıçan	Hiperemi ve ödem	2	Ülserasyon yok	0
4. sıçan	Hiperemi	1	Ülserasyon yok	0
5. sıçan	Ülserasyon >1 cm	5	Büyük ülserasyon	2
6. sıçan	2 veya daha fazla ülserasyon<1 cm	4	Minimal ülserasyon	1
7. sıçan	Tek ülserasyon<1 cm	3	Minimal ülserasyon	1
8. sıçan	2 veya daha fazla ülserasyon<1 cm	4	Minimal ülserasyon	1
9. sıçan	Ülserasyon >1 cm	5	Büyük ülserasyon	2
10. sıçan	Tek ülserasyon<1 cm	3	Minimal ülserasyon	1

Tablo 14. Grup-4'ün glutatyon, malondialdehit, myeloperoksidaz ve tümör nekroz faktör- α 'nın değerlendirilmesi

Grup-4	GSH umol/g protein	MDA nmol/mg protein	MPO ug/mg protein	TNF- α pg/ml 0. saat	TNF- α pg/ml 24. saat	TNF- α pg/ml 48. saat	TNF- α pg/ml 72. saat
1. sıçan	7,52	0,65	96,41	73,2	75,7	123,14	108,27
2. sıçan	7,78	0,79	110,21	55,6	162	124,21	103,91
3. sıçan	7,63	0,75	48,81	63,8	196,3	128,49	146,93
4. sıçan	7,74	0,56	106,87	54,4	245,5	131,38	70,91
5. sıçan	7,22	1,19	1227,01	110,1	278,2	181,53	54,88
6. sıçan	8,06	0,90	26,83	91,5	57	68,04	71,49
7. sıçan	8,78	0,61	37,79	10,3	55,3	36,48	175,04
8. sıçan	7,88	0,82	104,76	11,1	50,4	62,7	56,73
9. sıçan	8,84	1,11	174,99	28,3	51,3	175,04	42,06
10. sıçan	8,73	1,03	149,83	122,1	179,3	221,79	63,26

GSH: Glutatyon, MDA: Malondialdehit, MPO: Myeloperoksidaz, TNF- α : Tümör Nekroz Faktör- α .

Tüm grupların makroskopik ve mikroskopik ülserasyon skoru ortalamaları ve standart sapmaları Tablo 15’te verilmiştir.

Grup 1’in makroskopik ülserasyon skoru 0 ± 0 , Grup 2’nin makroskopik ülserasyon skoru 4.00 ± 2.05 , Grup 3’ün makroskopik ülserasyon skoru 4.00 ± 1.76 , Grup 4’ün makroskopik ülserasyon skoru 3.30 ± 1.33 bulundu. Ort makroskopik ülserasyon skoru en yüksek Grup 2 ve Grup 3’te, en düşük Grup 1’de saptandı.

Grup 1’in mikroskopik ülserasyon skoru 0 ± 0 , Grup 2’nin mikroskopik ülserasyon skoru 1.80 ± 1.31 , Grup 3’ün mikroskopik ülserasyon skoru 1.70 ± 0.82 , Grup 4’ün mikroskopik ülserasyon skoru 1.00 ± 0.81 bulundu. Ort mikroskopik ülserasyon skoru en yüksek Grup 2’de, en düşük Grup 1’de saptandı.

Tablo 15. Grupların histopatolojik parametrelerinin ortalama ve standart sapmalarının değerlendirilmesi

Parametreler Gruplar		Grup-1	Grup-2	Grup-3	Grup-4
Makroskopik ülserasyon skoru	Ort±SS	0 ± 0	4.00 ± 2.05	4.00 ± 1.76	3.30 ± 1.33
Mikroskopik ülserasyon skoru	Ort±SS	0 ± 0	1.80 ± 1.31	1.70 ± 0.82	1.00 ± 0.81

SS: Standart Sapma, Ort: Ortalama.

Tüm grupların GSH, MDA, MPO ve TNF- α değerlerinin ortalamaları ve standart sapmaları Tablo 16’da verilmiştir.

Grup 1’in 10.29 ± 1.70 $\mu\text{mol/g/protein}$ GSH değeri, Grup 2’nin 4.95 ± 1.81 $\mu\text{mol/g/protein}$ GSH değeri, Grup 3’ün 5.86 ± 1.32 $\mu\text{mol/g/protein}$ GSH değeri, Grup 4’ün 8.02 ± 0.57 $\mu\text{mol/g/protein}$ GSH değeri, Ort GSH değeri en yüksek Grup 1’de, en düşük Grup 2’de saptandı.

Grup 1’in 0.62 ± 0.15 nmol/mg/protein MDA değeri, Grup 2’nin 1.89 ± 1.08 nmol/mg/protein MDA değeri, Grup 3’ün 1.39 ± 0.46 nmol/mg/protein MDA değeri, Grup 4’ün 0.84 ± 0.21 nmol/mg/protein MDA değeri, Ort MDA değeri en yüksek Grup 2’de, en düşük Grup 1’de saptandı.

Grup 1’in 4.50 ± 2.08 $\mu\text{mol/g/protein}$ MPO değeri, Grup 2’nin 284.54 ± 317.08 $\mu\text{mol/g/protein}$ MPO değeri, Grup 3’ün 397.08 ± 420.75 $\mu\text{mol/g/protein}$ MPO değeri,

umol/g/protein, Grup 4'ün ort±SS MPO değeri; 208.35±360.99 umol/g/protein, Ort GSH değeri en yüksek Grup 3'de, en düşük Grup 1'de saptandı.

Grup 1'in ort±SS TNF-α 0. saat değeri; 25.10±12.24 pg/ml, Grup 2'nin ort±SS TNF-α 0. saat değeri; 37.10±32.78 pg/ml, Grup 3'ün ort±SS TNF-α 0. saat değeri; 12.20±5.51 pg/ml, Grup 4'ün ort±SS TNF-α 0. saat değeri; 62.00±38.71 pg/ml, Ort TNF-α 0. saat değeri en yüksek Grup 4'de, en düşük Grup 3'de saptandı.

Grup 1'in ort±SS TNF-α 24. saat değeri; 64.00±38.83 pg/ml, Grup 2'nin ort±SS TNF-α 24. saat değeri; 61.40±48.50 pg/ml, Grup 3'ün ort±SS TNF-α 24. saat değeri; 66.80±21.58 pg/ml, Grup 4'ün ort±SS TNF-α 24. saat değeri; 135.00±87.81 pg/ml, Ort TNF-α 24. saat değeri en yüksek Grup 4'de, en düşük Grup 2'de saptandı.

Grup 1'in ort±SS TNF-α 48. saat değeri; 94.40±75.52 pg/ml, Grup 2'nin ort±SS TNF-α 48. saat değeri; 14.00±9.28 pg/ml, Grup 3'ün ort±SS TNF-α 48. saat değeri; 79.70±52.63 pg/ml, Grup 4'ün ort±SS TNF-α 48. saat değeri; 125.20±57.94 pg/ml, Ort TNF-α 48. saat değeri en yüksek Grup 4'de, en düşük Grup 2'de saptandı.

Grup 1'in ort±SS TNF-α 72. saat değeri; 172.50±118.76 pg/ml, Grup 2'nin ort±SS TNF-α 72. saat değeri; 54.20±40.93 pg/ml, Grup 3'ün ort±SS TNF-α 72. saat değeri; 155.30±77.13 pg/ml, Grup 4'ün ort±SS TNF-α 72. saat değeri; 89.30±43.53 pg/ml, Ort TNF-α 72. saat değeri en yüksek Grup 1'de, en düşük Grup 2'de saptandı.

Tablo 16. Grupların biyokimyasal parametrelerinin ortalama ve standart sapmalarının değerlendirilmesi

Parametreler	Gruplar	Grup-1	Grup-2	Grup-3	Grup-4
GSH umol/g protein	Ort±SS	10.29±1.70	4.95±1.81	5.86±1.32	8.02±0.57
MDA nmol/mg protein	Ort±SS	0.62±0.15	1.89±1.08	1.39±0.46	0.84±0.21
MPO ug/mg protein	Ort±SS	4.50±2.08	284.54±317.08	397.08±420.75	208.35±360.99
TNF-α pg/ml 0. saat	Ort±SS	25.10±12.24	37.10±32.78	12.20±5.51	62.00±38.71
TNF-α pg/ml 24. saat	Ort±SS	64.00±38.83	61.40±48.50	66.80±21.58	135.00±87.81
TNF-α pg/ml 48. saat	Ort±SS	94.40±75.52	14.00±9.28	79.70±52.63	125.20±57.94
TNF-α pg/ml 72. saat	Ort±SS	172.50±118.76	54.20±40.93	155.30±77.13	89.30±43.53

GSH: Glutatyon, **MDA:** Malondialdehit, **MPO:** Myeloperoksidaz, **TNF-α:** Tümör Nekroz Faktör-α, **SS:** Standart Sapma, **Ort:** Ortalama.

Tablo 17’de kontrol grubunun histopatolojik parametrelerinin hastalıklı gruplarla karşılaştırılması verilmiştir. Makroskopik ve mikroskopik ülserasyon skorları için tüm gruplar arasında istatistiksel yönden anlamlı fark saptandı ($p<0.008$).

Tablo 17. Kontrol grubunun histopatolojik parametrelerinin hastalıklı gruplarla karşılaştırılması

Parametreler Gruplar	Grup-1	Grup-2		Grup-3		Grup-4	
	Ort±SS	Ort±SS	p	Ort±SS	p	Ort±SS	p
Makroskopik ülserasyon skoru	0±0	4.00±2.05	0.000	4.00±1.76	0.000	3.30±1.33	0.000
Mikroskopik ülserasyon skoru	0±0	1.80±1.31	0.002	1.70±0.82	0.000	1.00±0.81	0.002

SS: Standart Sapma, Ort: Ortalama.

Tablo 17’de kontrol grubunun histopatolojik parametrelerinin hastalıklı gruplarla karşılaştırılması verilmiştir. Makroskopik ve mikroskopik ülserasyon skorları için tüm gruplar arasında istatistiksel yönden anlamlı fark saptandı ($p<0.008$).

Tablo 18 ‘de tedavi verilmeyen hastalıklı grubun histopatolojik parametrelerinin tedavi verilen hastalıklı gruplarla karşılaştırılması gösterilmiştir. Makroskopik ve mikroskopik ülserasyon skorları için Grup 2 ve Grup 3 arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Grup 2 ve Grup 4 karşılaştırıldığında istatistiksel yönden anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 18. Tedavi verilmeyen hastalıklı grubun histopatolojik parametrelerinin tedavi verilen hastalıklı gruplarla karşılaştırılması

Parametreler Gruplar	Grup-2	Grup-3		Grup-4	
	Ort±SS	Ort±SS	p	Ort±SS	p
Makroskopik ülserasyon skoru	4.00±2.05	4.00±1.76	0.907	3.30±1.33	0.335
Mikroskopik ülserasyon skoru	1.80±1.31	1.70±0.82	0.666	1.00±0.81	0.117

SS: Standart Sapma, Ort: Ortalama.

Tablo 19’da tedavi verilen hastalıklı grupların karşılaştırması verilmiştir. Makroskopik ve mikroskopik ülserasyon skorları için iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 19. Tedavi verilen hastalıklı grupların histopatolojik parametrelerinin karşılaştırması

Parametreler Gruplar	Grup-3	Grup-4	
	Ort±SS	Ort±SS	p
Makroskopik ülserasyon skoru	4.00±1.76	3.30±1.33	0.337
Mikroskopik ülserasyon skoru	1.70±0.82	1.00±0.81	0.098

SS: Standart Sapma, Ort: Ortalama.

Tablo 20’de kontrol grubu ile kolit oluşturulan hastalıklı grupların biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırması verilmiştir. GSH, MDA, MPO için tüm gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı (Grup 1 ve Grup 2 karşılaştırması $p<0.008$, Grup 1 ile Grup 3 ve Grup 4 karşılaştırması $p<0.05$). 0. saat TNF- α için kontrol (Grup 1) ile tedavi alan hastalıklı gruplar (Grup 3 ve Grup 4) arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ($p<0.05$), kontrol ile tedavi almayan hastalıklı grup (grup 2) arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.008$). 24. saat ve 72. saat TNF- α için kontrol grubu ve hastalıklı gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Grup 1 ve Grup 2 karşılaştırması $p>0.008$, Grup 1 ile Grup 3 ve Grup 4 karşılaştırması $p>0.05$). 48. saat TNF- α için kontrol ve tedavi almayan hastalıklı grup (Grup 2) arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ($p<0.008$), kontrol ile tedavi alan hastalıklı gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 20. Kontrol grubunun biyokimyasal parametrelerinin hastalıklı gruplarla karşılaştırılması

Gruplar Parametreler	Grup-1	Grup-2		Grup-3		Grup-4	
	Ort±SS	Ort±SS	p	Ort±SS	p	Ort±SS	p
GSH umol/g protein	10.29±1.70	4.95±1.81	0.001	5.86±1.32	0.000	8.02±0.57	0.001
MDA nmol/mg protein	0.62±0.15	1.89±1.08	0.000	1.39±0.46	0.001	0.84±0.21	0.041
MPO ug/mg protein	4.50±2.08	284.54±317.08	0.000	397.08±420.75	0.000	208.35±360.99	0.000
TNF- α pg/ml 0. saat	25.10±12.24	37.10±32.78	0.426	12.20±5.51	0.002	62.00±38.71	0.045
TNF- α pg/ml 24. saat	64.00±38.83	61.40±48.50	0.545	66.80±21.58	0.570	135.00±87.81	0.089
TNF- α pg/ml 48. saat	94.40±75.52	14.00±9.28	0.000	79.70±52.63	0.705	125.20±57.94	0.174
TNF- α pg/ml 72. saat	172.50±118.76	54.20±40.93	0.230	155.30±77.13	0.496	89.30±43.53	0.325

GSH: Glutasyon, MDA: Malondialdehit, MPO: Myeloperoksidaz, TNF- α : Tümör Nekroz Faktör- α , SS: Standart Sapma, Ort: Ortalama.

Tablo 21’de tedavi verilmeyen hastalıklı grubun biyokimyasal parametrelerinin tedavi verilen hastalıklı gruplarla karşılaştırması verilmiştir. GSH, MDA, MPO, 24. saat TNF- α için Grup 2 ve Grup 3 arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$). 0., 48., 72. saat TNF- α için Grup 2 ve Grup 3 arasında istatistiksel fark bulundu ($p<0.05$). MPO, 0. saat TNF- α için Grup 2 ve Grup 4 arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$). GSH, MDA, 24., 48., 72. saat TNF- α için Grup 2 ve Grup 3 arasında istatistiksel fark bulundu ($p<0.05$).

Tablo 21. Tedavi verilmeyen hastalıklı grubun biyokimyasal parametrelerinin tedavi verilen hastalıklı gruplarla karşılaştırılması

Parametreler Gruplar	Grup-2	Grup-3		Grup-4	
	Ort±SS	Ort±SS	p	Ort±SS	p
GSH umol/g protein	4.95±1.81	5.86±1.32	0.112	8.02±0.57	0.002
MDA nmol/mg protein	1.89±1.08	1.39±0.46	0.257	0.84±0.21	0.002
MPO ug/mg protein	284.54±317.08	397.08±420.75	0.450	208.35±360.99	0.096
TNF- α pg/ml 0. saat	37.10±32.78	12.20±5.51	0.002	62.00±38.71	0.212
TNF- α pg/ml 24. saat	61.40±48.50	66.80±21.58	0.199	135.00±87.81	0.049
TNF- α pg/ml 48. saat	14.00±9.28	79.70±52.63	0.000	125.20±57.94	0.000
TNF- α pg/ml 72. saat	54.20±40.93	155.30±77.13	0.005	89.30±43.53	0.034

GSH: Glutasyon, MDA: Malondialdehit, MPO: Myeloperoksidaz, TNF- α : Tümör Nekroz Faktör- α , SS: Standart Sapma, Ort: Ortalama.

Tablo 22’de tedavi verilen hastalıklı grupların biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırması gösterilmiştir. GSH, MDA, MPO, 0., 72. saat TNF- α için Grup 3 ve Grup 4 arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). 24. ve 48. saat TNF- α için Grup 3 ve Grup 4 arasından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 22. Tedavi verilen hastalıklı grupların biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler Gruplar	Grup-3	Grup-4	
	Ort±SS	Ort±SS	p
GSH umol/g protein	5.86±1.32	8.02±0.57	0.001
MDA nmol/mg protein	1.39±0.46	0.84±0.21	0.010
MPO ug/mg protein	397.08±420.75	208.35±360.99	0.034
TNF- α pg/ml 0. saat	12.20±5.51	62.00±38.71	0.006
TNF- α pg/ml 24. saat	66.80±21.58	135.00±87.81	0.130
TNF- α pg/ml 48. saat	79.70±52.63	125.20±57.94	0.082
TNF- α pg/ml 72. saat	155.30±77.13	89.30±43.53	0.049

GSH: Glutasyon, MDA: Malondialdehit, MPO: Myeloperoksidaz, TNF- α : Tümör Nekroz Faktör- α , SS: Standart Sapma, Ort: Ortalama.

Tablo 23’de Grup 1 içinde TNF- α ’nın saatlere göre istatistiksel karşılaştırması verilmiştir. TNF- α 0. saat ile 24., 48. ve 72. saat karşılaştırmasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). TNF- α 24. saat ile 48. ve 72. saat karşılaştırmasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). TNF- α 48. saat ile 72. saat karşılaştırmasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 23. Grup 1 içinde TNF- α ’nın saatlere göre istatistiksel karşılaştırması

TNF- α saatler	TNF- α 0. saat	TNF- α 24. saat	TNF- α 48. Saat
TNF- α 24. saat	p=0.021	—	—
TNF- α 48. saat	p=0.013	p=0.038	—
TNF- α 72. saat	p=0.007	p=0.047	p=0.139

TNF- α : Tümör Nekroz Faktör- α .

Tablo 24’te Grup 2 içinde TNF- α ’nın saatlere göre istatistiksel karşılaştırması verilmiştir. TNF- α 0. saat ile 48. saat karşılaştırmasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). TNF- α 0. ile 24. ve 72. saat karşılaştırması istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). TNF- α 24. saat ile 48. saat karşılaştırmasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). TNF- α 24. saat ile 72. saat karşılaştırmasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). TNF- α 48. saat ile 72. saat karşılaştırmasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ($p<0.05$).

Tablo 24. Grup 2 içinde TNF- α ’nın saatlere göre istatistiksel karşılaştırması

TNF- α saatler	TNF- α 0. saat	TNF- α 24. saat	TNF- α 48. saat
TNF- α 24. saat	p=0.093	—	—
TNF- α 48. saat	p=0.009	p=0.005	—
TNF- α 72. saat	p=0.314	p=0.959	p=0.007

TNF- α : Tümör Nekroz Faktör- α .

Tablo 25 ’te Grup 3 içinde TNF- α ’nın saatlere göre istatistiksel karşılaştırması verilmiştir. TNF- α 0. saat ile 24, 48. ve 72. saat karşılaştırmasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). TNF- α 24. saat ile 48. saat karşılaştırmasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). TNF- α 24. saat ile 48. saat karşılaştırmasında istatistiksel

açından anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). TNF- α 48. saat ile 72. saat karşılaştırmasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ($p<0.05$).

Tablo 25. Grup 3 içinde TNF- α 'nın saatlere göre istatistiksel karşılaştırması

TNF- α saatler	TNF- α 0. saat	TNF- α 24. saat	TNF- α 48. saat
TNF- α 24. saat	p=0.005	—	—
TNF- α 48. saat	p=0.005	p=0.445	—
TNF- α 72. saat	p=0.005	p=0.017	p=0.047

TNF- α : Tümör Nekroz Faktör- α .

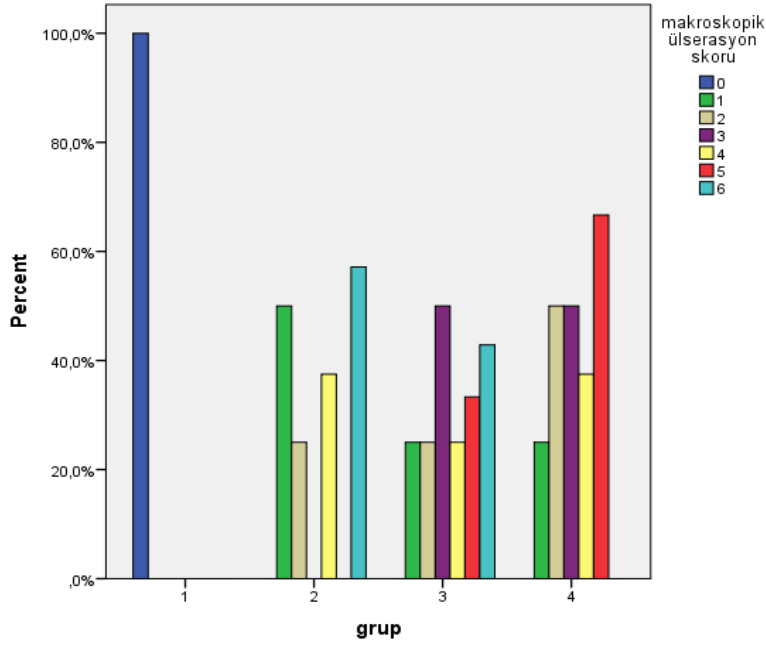
Tablo 26'da Grup 4 içinde TNF- α 'nın saatlere göre istatistiksel karşılaştırması verilmiştir. TNF- α 0. saat ile 24. ve 48. saat karşılaştırmasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). TNF- α 0. saat ile 72. saat karşılaştırmasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). TNF- α 24. saat ile 48. ve 72. saat karşılaştırmasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). TNF- α 48. saat ile 72. saat karşılaştırmasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 26. Grup 4 içinde TNF- α 'nın saatlere göre istatistiksel karşılaştırması

TNF- α saatler	TNF- α 0. saat	TNF- α 24. saat	TNF- α 48. saat
TNF- α 24. saat	p=0.013	—	—
TNF- α 48. saat	p=0.007	p=0.721	—
TNF- α 72. saat	p=0.333	p=0.241	p=0.169

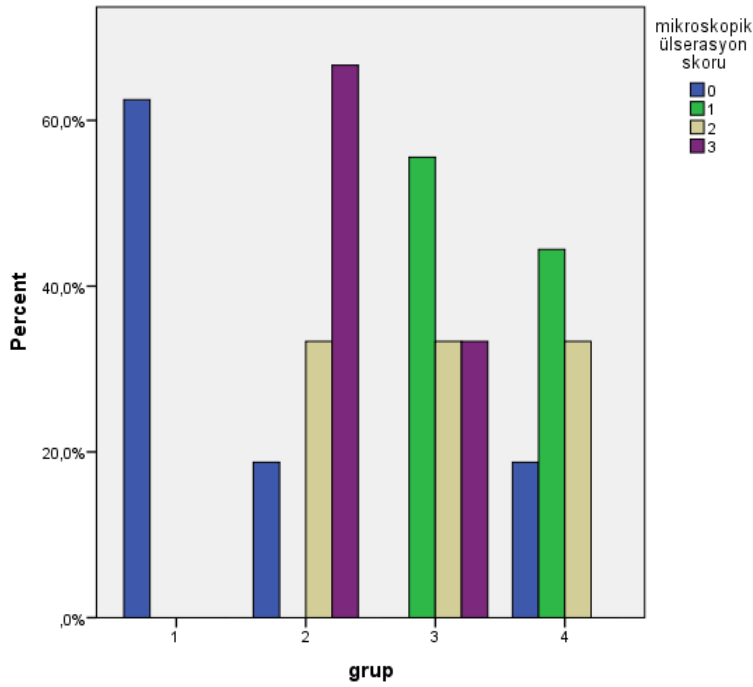
TNF- α : Tümör Nekroz Faktör- α .

Şekil 7'de tüm gruplarda makroskopik ülserasyon skorlarının grup içi dağılımı gösterilmiştir. Grup 2 ve Grup 3'te en yüksek, Grup 1 en düşük skorlar saptandı.



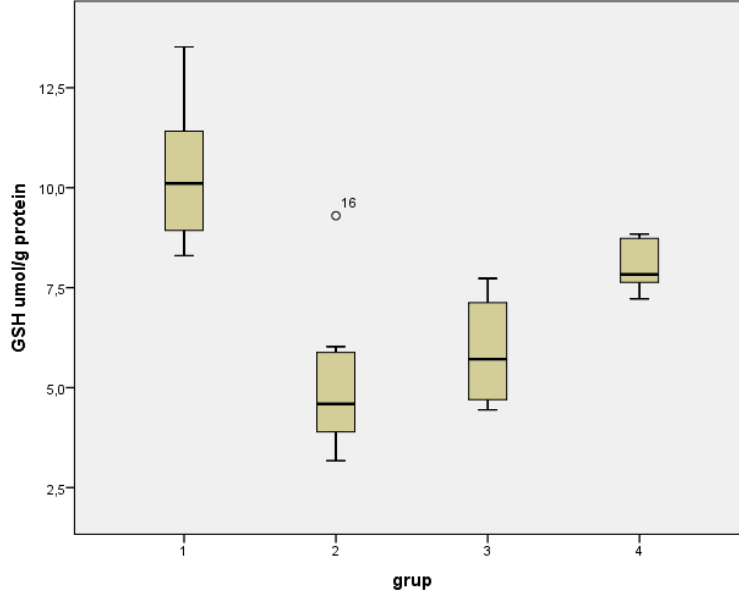
Şekil 7. Makroskopik ülserasyon skorları

Şekil 8’de tüm gruplarda mikroskopik ülserasyon skorlarının grup içi dağılımı gösterilmiştir. Grup 2’de en yüksek, Grup 1 en düşük skorlar saptandı.



Şekil 8. Mikroskopik ülserasyon skorları

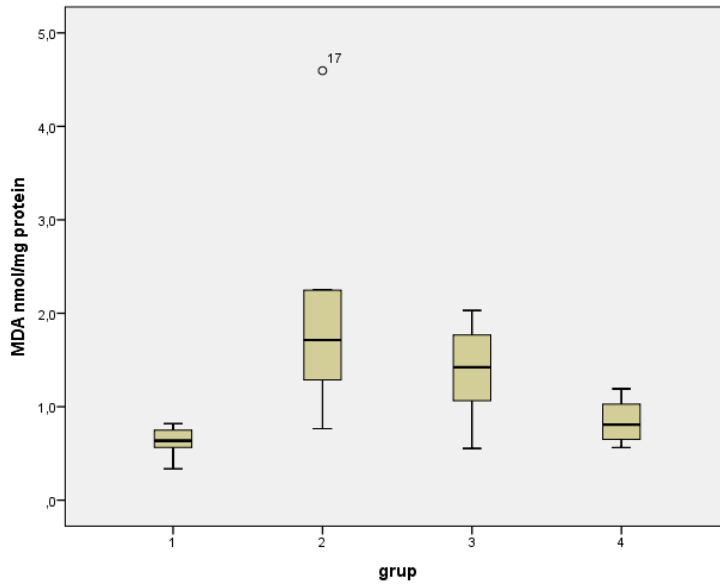
Tüm grupların ortalama GSH değerleri Şekil 9’da verilmiştir. En yüksek GSH değeri Grup 1’de, en düşük GSH değeri ise Grup 2’de saptandı.



GSH: Glutasyon.

Şekil 9. Grupların glutasyon düzeyleri

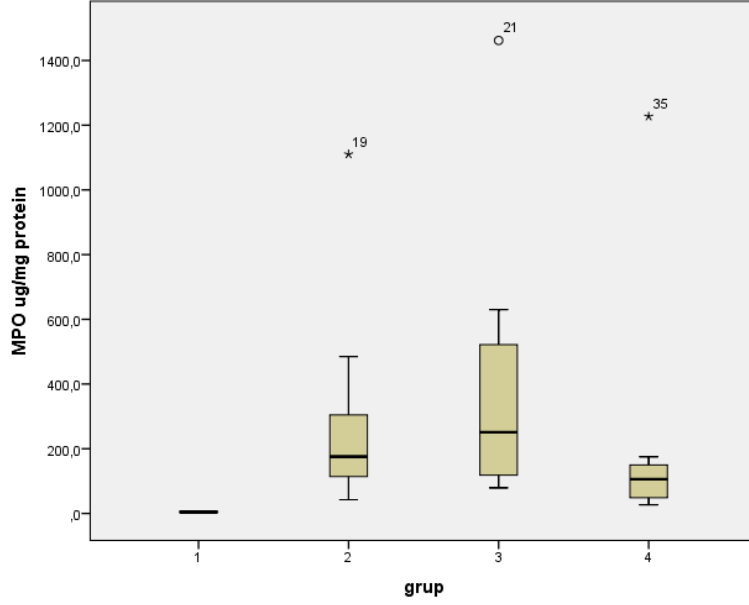
Tüm grupların ortalama MDA değerleri Şekil 10’da verilmiştir. En yüksek MDA değeri Grup 2’de, en düşük MDA değeri ise Grup 1’de saptandı.



MDA: Malondialdehit.

Şekil 10. Grupların malondialdehit düzeyleri

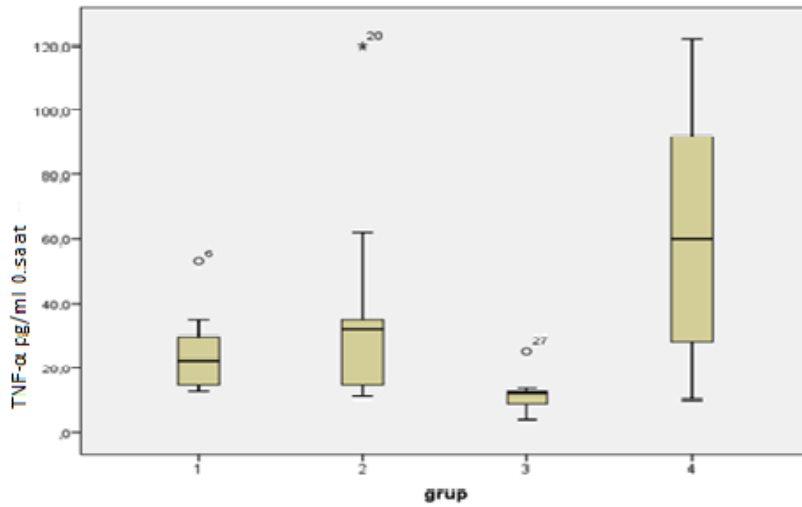
Tüm grupların ortalama MPO değerleri Şekil 11’de verilmiştir. En yüksek MPO değeri Grup 3’te, en düşük MPO değeri ise Grup 1’de saptandı.



MPO: Miyeloperoksidaz.

Şekil 11. Grupların miyeloperoksidaz düzeyleri

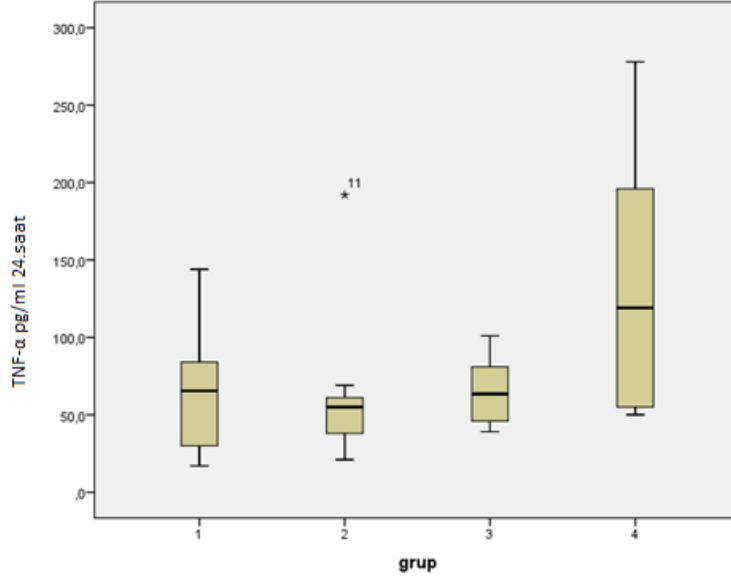
Tüm grupların ortalama 0. saat TNF- α değerleri Şekil 12’de verilmiştir. En yüksek TNF- α değeri Grup 4’te, en düşük TNF- α değeri ise Grup 3’de saptandı.



TNF- α : Tümör nekroz faktör- α .

Şekil 12. Grupların 0. saat tümör nekroz faktör- α düzeyleri

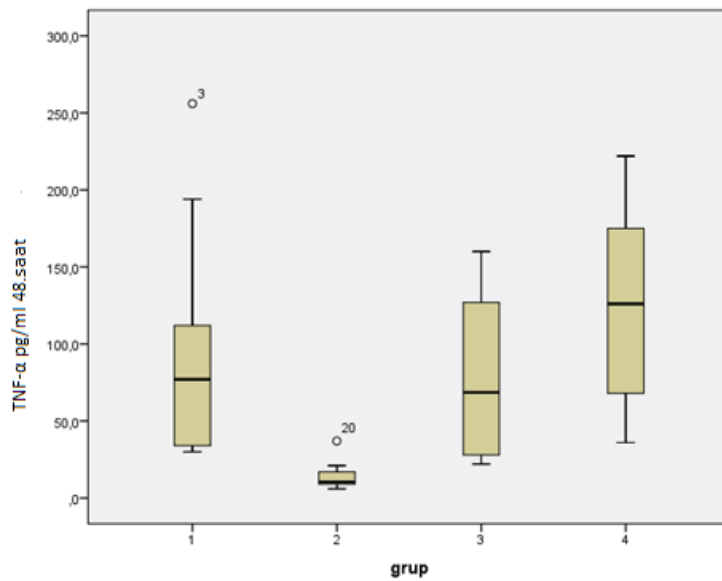
Tüm grupların ortalama 24. saat TNF- α değerleri Şekil 13'te verilmiştir. En yüksek TNF- α değeri Grup 4'te, en düşük TNF- α değeri ise Grup 2'de saptandı.



TNF- α : Tümör nekroz faktör- α .

Şekil 13. Grupların 24. saat tümör nekroz faktör- α düzeyleri

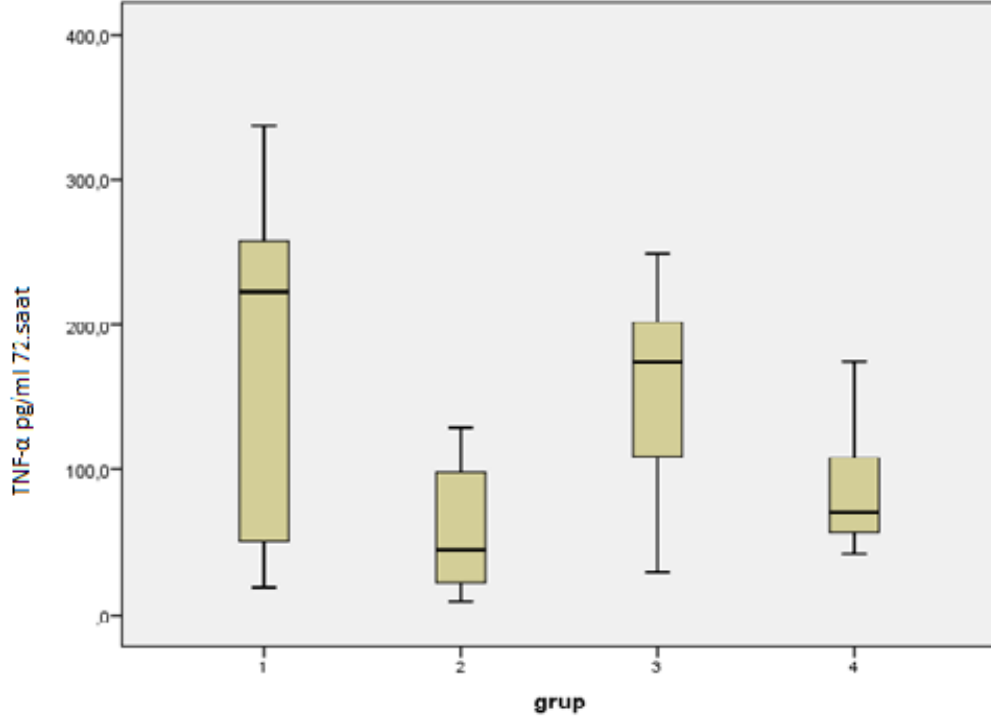
Tüm grupların ortalama 48. saat TNF- α değerleri Şekil 14'te verilmiştir. En yüksek TNF- α değeri Grup 4'te, en düşük TNF- α değeri ise Grup 2'de saptandı.



TNF- α : Tümör nekroz faktör- α .

Şekil 13. Grupların 48. saat tümör nekroz faktör- α düzeyleri

Tüm grupların ortalama 48. saat TNF- α değerleri Şekil 15'te verilmiştir. En yüksek TNF- α değeri Grup 1'te, en düşük TNF- α değeri ise Grup 2'de saptandı.



TNF- α : Tumor nekroz faktör- α .

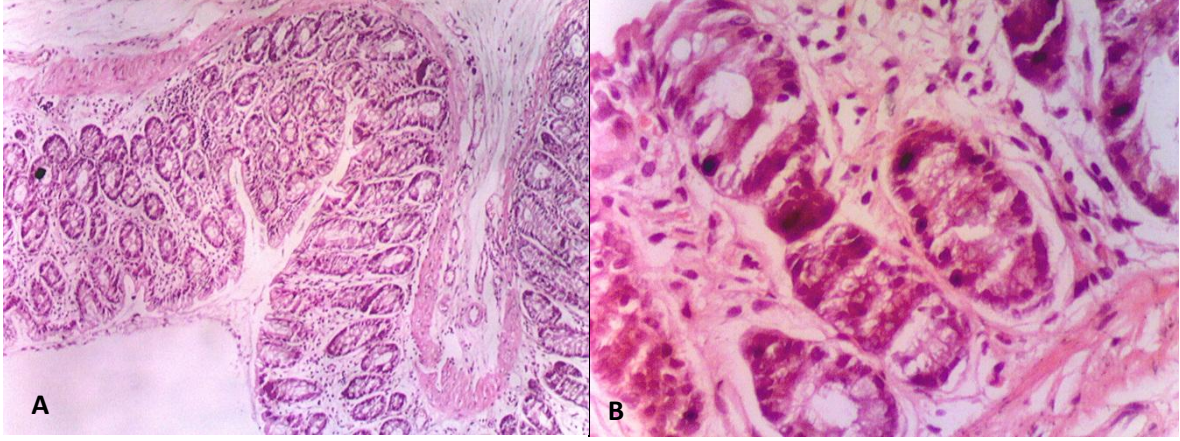
Şekil 15. Grupların 72. saat tümör nekroz faktör- α düzeyleri

Şekil 16'da normal kolonun makroskopik görünümü. Makroskopik skor: Sıfır



Şekil 16. Normal kolon mukozasının makroskopik görünümü

Şekil 17’de normal kolon mukozasının mikroskopik görünümü görülmekte. 40’lık ve 200’lük büyütmede Hematoksilen + Eozinle boyalı(H+E X40, HEx200). Mikroskopik skor: 0



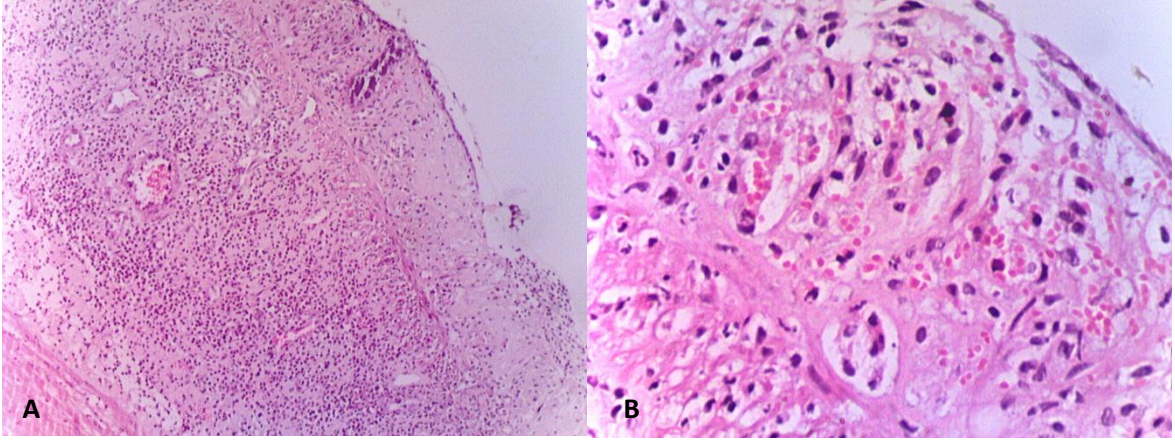
Şekil 17. Patoloji izlenmeyen, normal morfolojide rektum duvarı; a. HEx40, b. HEx200

Şekil 18’de asetik asit ile kolit oluşturulan kolonun makroskopik görünümü. Makroskopik skor: 6



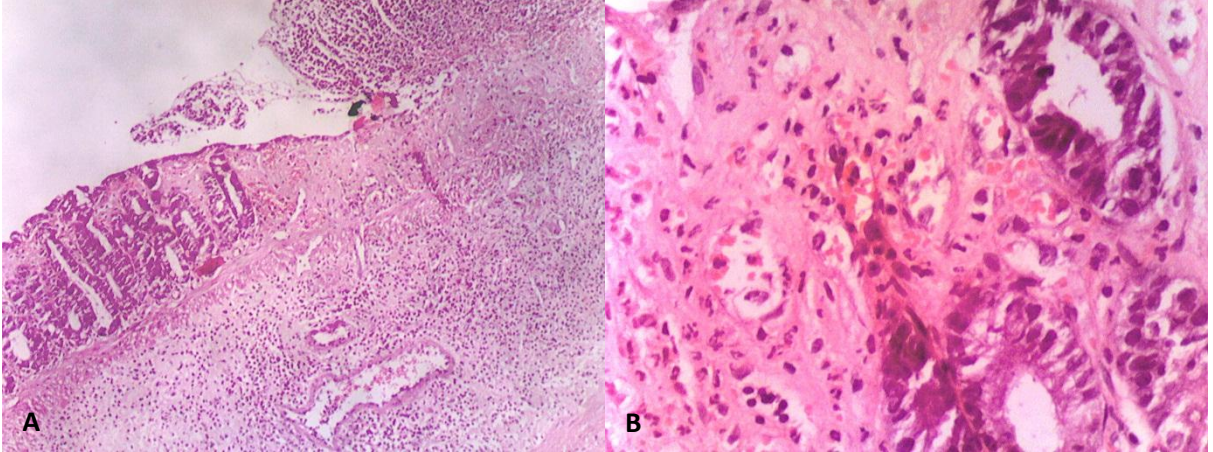
Şekil 18. Asetik asit ile oluşturulmuş kolit, makroskopik görünümü

Şekil 19’da asetik asit ile kolit oluşturulup tedavi verilmeyen grubun (Grup 2) kolon mikroskopik görünümü. 40’lık ve 200’lük büyütmede Hematoksilen + Eozinle boyalı(H+E X40, HEx200). Mikroskopik skor: 0



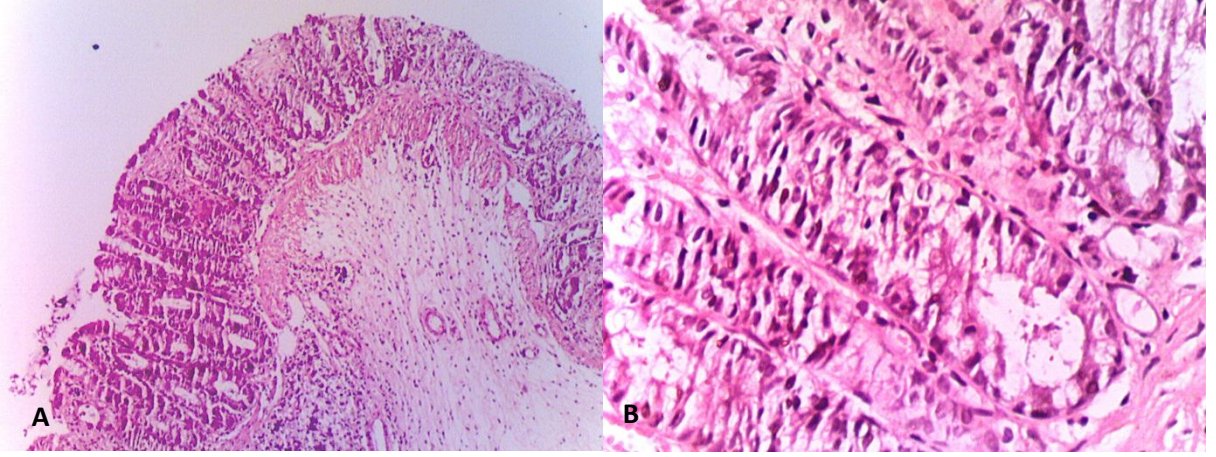
Şekil 19. Mukozası tamamen erozyona uğramış olan ve duvarında tam kat inflamasyon izlenen rektum dokusu; a. HEx40, b. HEx200

Şekil 20’de rosuvastatin tedavisi ile eş zamanlı kolit oluşturulan grubun kolon mikroskopik görünümü verilmiştir. 40’lık ve 200’lük büyütmede Hematoksilen + Eozinle boyalı(H+E X40, HEx200). Mikroskopik skor: 0



Şekil 20. Mukozada ciddi erozyon ile birlikte duvarında belirgin inflamasyon bulunan rektum dokusu; a. HEx40, b. HEx200

Şekil 21’de kolit oluşturulduktan 24 saat sonra rosuvastatin tedavisi verilen grubun kolon mikroskopik görünümü verilmiştir. 40’lık ve 200’lük büyütmede Hematoksilen + Eozinle boyalı (H+E X40, HEx200). Mikroskopik skor: 0



Şekil 21. Hafif dereceli mukozal hasar bulunan, kriptlerde hafif dereceli azalma izlenen ve duvarında hafif dereceli inflamasyon bulunan rektum dokusu; a. HEx40, b. HEx200

TARTIŞMA

Ülseratif kolit, intestinal sistemin etyolojisi bilinmeyen kronik inflamatuvar hastalıdır. Histolojik olarak kolon epitel hücrelerinin ülserasyonu ve nekrozu ile birlikte mukozaya nötrofillerin infiltrasyonu ile karakterizedir. Fizyopatoloji tam anlaşılmasa da birçok çalışmada; proinflamatuvar medyatörlerin, sitokinlerin, araşidonat metabolitlerinin fazla üretilmesi ve nötrofil infiltrasyonu gibi birçok faktörün doku hasarının oluşması üzerine etkisi olduğu ileri sürülmüştür. Bunun yanında süperoksit anyonu, hidroksil radikali ve nitrik oksit gibi SOR de önemli rol oynamaktadır. Aktive nötrofil ve makrofajlar ÜK'de aktif lezyonların majör komponentleridir. Akut inflamasyon sırasında fazla sayıda nötrofil ve makrofaj dolaşımından inflame mukoza ve submukozaya geçerler ve ülseratif kolitli kişilerde ve deneysel kolitli hayvan modellerinde mukozada izlenen artmış lipid peroksidasyonu ile ilişkili görünen SOR'nin aşırı üretimine yol açarlar (68). Değişen T hücre apoptozu ve proinflamatuvar sitokin TNF- α 'nın anormal üretimi intestinal inflamasyon ve İBH'lı hastalarda önemli rollerden birine sahiptirler. TNF- α inhibisyonuna dayanan yeni tedavi stratejilerinin hem deneysel kolit modellerinde hem de ÜK'li bireylerde remisyon indüksiyonunda etkin olduğu gösterilmiştir (69). Ancak oldukça yüksek maliyetli bu tedaviler yakın gelecekte karşılanamaz ekonomik yüke yol açabilir. Bu durum da araştırmacıları daha ucuz ve etkin tedavi ajanları aramaya itmektedir.

Üç hidroksi 3 metilglutaril koenzim A redüktaz inhibitörleri; günümüzde koroner arter hastalığı ve hiperlipidemi tedavisinde kullanılmaktadır. Diğer statinlerde izlendiği gibi rosuvastatin de HMG-CoA redüktaz inhibisyonundan bağımsız pleotrofik etkilere sahiptir. Pleotrofi mekanizmaları; endotel fonksiyonlarında iyileşmeyi (eNOS upregülasyonu, reendotelizasyonu hızlandırma, vazokonstriksiyonu inhibe etme), antiinflamatuvar (CRP,

TNF- α , IL-6, NF- κ B düzeylerinde azalma), sitokin ve kemokinlerin downregülasyonunu, pıhtılaşma kaskadının aktivasyonunda düşüşü, sempatik sistem uyarılarının normalizasyonunu, otofajinin indüksiyonu ve kanser hücrelerinde anjiogenezin inhibisyonunu, antitrombotik ve antioksidan etkileri içermektedir (52). Statinler; Rho geranilgeranilasyonu bloke ederek endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) ekspresyonunu arttırmakta, lymphocyte function-associated antigen-1 (LFA-1)-intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) etkileşimini L bölgesine bağlanarak bloke etmektedirler. Bunun sonucunda lökosit adezyonunu, ekstrasvazasyonunu ve antijen sunan hücrelerin aktive ettiği T hücre aktivasyonunu engellemektedirler (2,70).

Ülseratif kolitin patogenezinin araştırılması için son yarım asırda birçok deneysel çalışma yapılmıştır. Günümüzde yapılan çalışmalar serbest radikaller ve inflamasyon kaskadı üzerinde yoğunlaşmaktadır. Deneysel kolit modelleri geliştirilirken morfolojik inflamatuvar ve semptomatik açıdan insandaki kolitle benzerlik göstermesi amaçlanmıştır. % 4'lük asetik asit ile indüklenen kolit modelinde 4. günde insandaki ÜK'ye benzer morfolojik özellikler olduğu gözlenmiştir. 7. günde mukozada iyileşme ve rejenerasyon bulguları izlenmiş olup, 14. günde mukozanın hemen hemen normale döndüğü görülmüştür (71). Biz çalışmamızda daha önce defalarca yapılan ve kolit oluşturduğu bildirilen % 4'lük asetik asiti rektal yoldan 6F katater ile uygulayarak akut kolit modeli oluşturduk.

Çalışmamızda, sağlıklı kontrol grupta (Grup 1) beklendiği gibi kolon makroskopik ve mikroskopik değişiklik saptanmadı. Hastalıklı kontrol grubunda (Grup 2) makroskopik ve mikroskopik ülserasyon saptanmayan ancak hiperemik ve ödemli kolon mukozasına sahip sıçanlar olmakla birlikte sıçanların çoğunda yaygın ülserasyonlar izlendi. Biyokimyasal parametreleri karşılaştırdığımızda; sağlıklı kontrol grubunda inflamatuvar göstergeler olan MPO ve MDA düzeylerinin hastalıklı kontrol grubuna göre istatistiksel yönden anlamlı olarak daha düşük düzeyde olduğunu (MPO p=0.000, MDA p=0.000) saptadık. Sağlıklı kontrol grubu TNF- α düzeylerini beklentimizin aksine hastalıklı kontrol grubundan daha yüksek ve iki grup arasında sadece 48. saat TNF- α seviyelerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptadık. Antioksidan olan GSH düzeylerini karşılaştırdığımızda sağlıklı kontrol grubunu hastalıklı kontrol grubuna göre istatistiksel yönden anlamlı (GSH p=0.001) olarak daha yüksek saptadık.

Hastalıklı kontrol grubunu (Grup 2), rosuvastatin uygulanan hastalıklı ön tedavi grubu (Grup 3) ile karşılaştırdığımızda kolon mukozasında makroskopik ve mikroskopik incelemede gruplar arasında bir fark saptamadık. Biyokimyasal parametreleri karşılaştırdığımızda; GSH, MPO ve MDA düzeyleri gruplar arası istatistiksel açıdan anlamlı fark saptamadık. 48. ve 72.

saat TNF- α düzeyleri grup 3'te beklentimizin aksine istatistiksel yönden anlamlı (48. saat TNF- α p=0.000, 72. saat TNF- α p=0.005) olarak daha yüksek saptadık.

Hastalıklı kontrol grubunu (Grup 2), Grup 4 ile karşılaştırdığımızda kolon mukozasında makroskopik ve mikroskopik incelemede gruplar arasında istatistiksel açıdan bir fark saptamadık. Biyokimyasal parametreleri karşılaştırdığımızda; MPO düzeyleri niceliksel olarak Grup 4'te daha düşük saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulmadık. Grup 4'te GSH, 24., 48. ve 72. saat TNF- α düzeylerini istatistiksel açıdan anlamlı yüksek, MDA düzeylerini istatistiksel açıdan anlamlı düşük saptadık (GSH p=0.002, 24. saat TNF- α p=0.049, 48. saat TNF- α p=0.000, 72. saat TNF- α p=0.034, MDA p=0.002).

Rosuvastatin tedavisi alan Grup 3 ile Grup 4'ü karşılaştırdığımızda kolon mukozasında makroskopik ve mikroskopik incelemede gruplar arasında istatistiksel açıdan bir fark saptamadık. Biyokimyasal parametreleri karşılaştırdığımızda; Grup 4'te MDA, MPO ve 72. saat TNF- α düzeylerini istatistiksel açıdan anlamlı düşük (MDA p=0.010, MPO p=0.034, 72. saat TNF- α p=0.049), GSH düzeylerini istatistiksel açıdan anlamlı yüksek saptadık (GSH p=0.001). 24. ve 48. saat TNF- α düzeyleri Grup 4'te niceliksel olarak yüksek olmakla birlikte istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirmedik.

Tümör nekroz faktör- α düzeylerini Grup 1 içinde saatler arasında karşılaştırdığımızda; 0. saatten itibaren progresif bir artış izledik. TNF- α 0. saat ile 24., 48. ve 72. saat karşılaştırmasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu (p<0.05). TNF- α 24. saat ile 48. ve 72. saat karşılaştırmasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu (p<0.05). TNF- α 48. saat ile 72. saat karşılaştırmasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Kontrol grubunda TNF- α düzeylerindeki progresif artışın; psikolojik strese, sıçanlara yapılan girişimlere, kan alma işlemi sırasındaki manipülasyonlara bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Tümör nekroz faktör- α düzeylerini Grup 2 içinde saatler arasında karşılaştırdığımızda; TNF- α 0. saat ile 48. saat karşılaştırmasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu (p<0.05). TNF- α 0. ile 24. ve 72. saat karşılaştırması istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). TNF- α 24. saat ile 48. saat karşılaştırmasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu (p<0.05). TNF- α 24. saat ile 72. saat karşılaştırmasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). TNF- α 48. saat ile 72. saat karşılaştırmasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu (p<0.05).

Tümör nekroz faktör- α düzeylerini Grup 3 içinde saatler arasında karşılaştırdığımızda; TNF- α 0. saat ile 24., 48. ve 72. saat karşılaştırmasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu (p<0.05). TNF- α 24. saat ile 48. saat karşılaştırmasında istatistiksel açıdan anlamlı

fark saptanmadı ($p>0.05$). TNF- α 24. saat ile 48. saat karşılaştırmasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). TNF- α 48. saat ile 72. saat karşılaştırmasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ($p<0.05$).

Tümör nekroz faktör- α düzeylerini Grup 4 içinde saatler arasında karşılaştırdığımızda; TNF- α 0. saat ile 24. ve 48. saat karşılaştırmasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). TNF- α 0. saat ile 72. saat karşılaştırmasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). TNF- α 24. saat ile 48. ve 72. saat karşılaştırmasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). TNF- α 48. saat ile 72. saat karşılaştırmasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

İnflamatuvar barsak hastalıkları tedavisinde statin kullanımının bazı etkileri insan çalışmalarında gösterilmiştir. Crockett ve ark. statin kullanımının daha az steroid gereksinimiyle ilişkili olduğunu, Grip ve ark. ise tedaviye atorvastatin eklenmesinin CRP değerlerinde düşme sağladığını belirtmişlerdir (72,73). Naito Y ve ark. ratlarda intestinal iskemi reperfüzyon modelinde rosuvastatinin doku düzeyinde TNF- α artışını ve nötrofillerin inflamasyon sahasında toplanmasını engellemek vasıtasıyla hasarı önlediğini kanıtlamışlardır (5). Azza S. Awad ve Rehab Kamel sıçanlarda kolestat ile indüklenen karaciğer hasarında rosuvastatinin oksidatif stresi ve lipid peroksidasyonunu azalttığını göstermişlerdir (74). N. Kanagarajan ve ark. farelerde dekstran sülfat sodyum ile indüklenen kolit modelinde statin kullanımının anti-TNF- α antikoruna yakın hastalık kontrolü sağladığını bildirmişlerdir (75). Sasaki ve ark. farelerde dekstran sülfat sodyum ile indüklenen kolit modelinde pravastatinin endotelial nitrik oksit sentaz ekspresyonunda artış ve mukozal MAdCAM-1 ekspresyonunda azalma ile doku hasarı önlediğini rapor etmişlerdir (76). Andreou I ve ark. plasebo kontrollü randomize çalışmada kronik kalp yetersizliği olan 60 hastada rosuvastatinin kullanımının MPO üzerine etkisini araştırmışlardır. Yapılan çalışmada uzun süreli düşük doz rosuvastatin kullanımının serum MPO düzeylerini anlamlı olarak düşürdüğü bulunmuştur (62). Naito Y ve ark. dekstran sülfat sodyum ile yapılan deneysel kolitte rosuvastatinin doku düzeyinde SOR süpürücü etkisinden ziyade TNF- α artışını ve nötrofillerin inflamasyon sahasında toplanmasını engellemek vasıtasıyla hasarı önlediğini ileri sürmüşlerdir (57). Abe M ve ark. rosuvastatin kullanımıyla MDA'da anlamlı düşüş sağlamışlardır (77). Schupp N ve ark. hücre kültüründe rosuvastatinin glutatyon metabolizmasındaki enzimlerin ekspresyonunu arttırmak suretiyle oksidatif stresi azalttığını göstermişlerdir (55).

Tüm sonuçları birlikte değerlendirdiğimizde; asetik asit diğer çalışmalarda da olduğu gibi kolit oluşturmaktadır. Ancak rosuvastatin uygulanan gruplar ile hastalıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında makroskopik ve mikroskopik olarak anlamlı bir fark yoktur. Sıçanları

kolitin en şiddetli olduğu 96. saatten önce sakrifiye ettiğimizden spontan iyileşmenin önüne geçtik. Bu durum rosuvastatinin erken dönemde kolit oluşumunu baskılayacak kadar etkin olmadığını gösterdi. Grup 4’te istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte ülserasyonların daha az olması uzun süreli rosuvastatin tedavisinde iyileşme sürecinin daha kısa sürebileceğini düşündürmektedir.

Rosuvastatin uygulanan gruplardan Grup 4 ile hastalıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında GSH ve MDA gibi oksidatif stresi ve inflamasyonu gösteren parametrelerde anlamlı fark saptadık. GSH’nın tedavi grubunda daha yüksek olması rosuvastatinin antioksidan enzimleri arttırdığını belirten daha önceki çalışmaları desteklemektedir. MDA’nın rosuvastatin tedavisi alan grupta daha düşük saptanması literatür ile uyumlu bulunmuştur. Asetik asit ile oluşturulan kolit modelinde rosuvastatinin inflamasyonu, ortamda hidrojen peroksit ve hidroksil radikalinin artmasını engelleyen antioksidan enzimlerin üretimini uyararak dolaylı yoldan azalttığını düşündürmektedir. TNF- α değerlerini rosuvastatin tedavisi alan gruplarda daha önce yapılan çalışmalarla uyumsuz olarak hastalıklı kontrol grubundan daha yüksek saptadık. Dahası kontrol grubunda TNF- α değerlerini hastalıklı kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek saptadık. Bu nedenle TNF- α değerlerinin yüksekliğinin sadece kolit oluşumuna bağlı olmadığı düşünülebilir. Psikolojik stres, enjeksiyon yapma ve kan alma sırasındaki manipülasyonlar gibi ek faktörlerin de etkili olabileceği akla gelmektedir. Kontrol grubunda grup içi TNF- α değerlerinin saatlere göre anlamlı olarak farklı olması ve progresif artış göstermesi bu düşüncemizi desteklemektedir.

Tümör nekroz faktör- α değerlerinin literatürle uyumsuz bulunma nedenlerinden biri olarak, çalışmamızda kolon dokusu yerine serumda TNF- α ölçülmesi öne sürülebilir. Böylece kolit dışı etmenlerden etkilenmeye daha açık hale gelmiş olabilir. MPO değerlerinde anlamlı fark saptanmama nedenlerinden biri de kolit oluşturulan dokunun erken dönemde kanamalı olması ve bundan dolayı kolona infiltre nötrofillere ek olarak kandaki nötrofillerden salınan MPO’nun da ölçüme katkıda bulunduğu söylenebilir. Rosuvastatinin biyoyararlanımının % 20 olduğunu biliyoruz. Gavaj yoluyla uygulandığında emilmeyen kısmının hasarlı dokuya topikal ulaşması sonucunda da etkinliği artabilir mi diye düşünülebilir. Bir başka çalışmada TNF- α ’nın doku düzeyinde ölçülmesi, daha uzun bir çalışma planlanarak rosuvastatinin uzun süreli kullanımda etkileri IL-2, IL-6, IL-12, IFN- γ gibi parametreler eklenerek araştırılabilir.

Sonuç olarak; çalışmamızda rosuvastatinin GSH’ı artırarak serbest radikal süpürücü etkileri olduğunu, tedavi grubunda MDA düzeylerini düşürerek antiinflamatuvar etkileri olduğunu gösterdik. Ülseratif kolitte inflamatuvar süreci aydınlatmak için daha geniş

alıřmalar yapılması gerektiđini dūřunmekteyiz. Rosuvastatinin antioksidan ve antiinfalamtubar etkileri nedeniyle mevcut tedavi prtokollerine destekleyici olarak eklenebileceđini dūřunmekteyiz.

SONUÇLAR

Çalışmamız Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı, Hematoloji Bilim dalı, Biyokimya Anabilim Dalı, Patoloji Anabilim Dallarının iş birliği ile Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızın sonucunda;

1. Kolit oluşturulan grupların makroskopik incelemesinde gruplar arası istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.
2. Kolit oluşturulan grupların mikroskopik incelemesinde gruplar arası istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.
3. Hastalıklı kontrol grubunda (Grup 2) GSH düzeylerinin belirgin olarak azaldığı, kolit oluşturulup rosuvastatin uygulanan gruplardan Grup 4'te ise GSH düzeylerinin istatistiksel açıdan anlamlı olarak yükseldiği saptandı.
4. Hastalıklı kontrol grubunda (Grup 2) MDA düzeylerinin belirgin olarak arttığı, kolit oluşturulup rosuvastatin uygulanan gruplardan Grup 4'te ise MDA düzeylerinin istatistiksel açıdan anlamlı olarak gerilediği görüldü.

ÖZET

Çalışmamızda asetik asit ile deneysel kolit oluşturulan sıçanlarda, rosuvastatinin inflamatuvar sürece etkisini, makroskopik, mikroskopik ve biyokimyasal olarak araştırdık.

Kırk adet dişi Wistar Albino cinsi sıçan 10'arlı 4 gruba ayrıldı. 1. grup kontrol grubu, 2. grup hasta grubu, 3. grup kolit oluşumuyla eş zamanlı rosuvastatin tedavisi verilen grup, 4. grup kolit oluşumundan 24 saat sonra rosuvastatin tedavisi başlanan grup.

Makroskopik olarak; kolit oluşturulan gruplar arasında istatistiksel yönden anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Mikroskopik yönden; gruplar arasında istatistiksel yönden anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Hastalıklı kontrol grubunda (Grup 2) glutasyon düzeylerinin belirgin olarak azaldığı, kolit oluşturulup rosuvastatin uygulanan gruplardan Grup 4'te ise glutasyon düzeylerinin istatistiksel açıdan anlamlı olarak yükseldiği saptandı ($p<0.05$).

Hastalıklı kontrol grubunda (Grup 2) malondialdehid düzeylerinin belirgin olarak arttığı, kolit oluşturulup rosuvastatin uygulanan gruplardan Grup 4'te ise malondialdehid düzeylerinin istatistiksel açıdan anlamlı olarak gerilediği görüldü ($p<0.05$).

Sonuç olarak; rosuvastatinin ülseratif kolit tedavisinde antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri nedeni ile destekleyici tedavide kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Ülseratif kolit, rosuvastatin, antioksidan, antiinflamatuvar

THE EFFECTS ON INFLAMMATORY PROCESS OF USING ROSUVASTATIN IN RATS WITH EXPERIMENTAL COLITIS INDUCED BY ACETIC ACID

SUMMARY

In our trial we investigated the effects of rosuvastatin on the anti-inflammatory process macroscopically, microscopically and biochemically within rats that were made experimental colitis with acetic acid.

Forty Wistar albino female rats were separated into four groups of ten in number. First group was named as control group, second group of rats that were developed colitis but not treated, rats in the third group were the ones that were treated with rosuvastatin simultaneous with colitis formation and the rats in the fourth group were the ones that were started rosuvastatin treatment after twenty four hours of colitis formation.

Macroscopically there was no statistical difference between the colitis formed groups ($p > 0.05$).

Microscopically there were no statistical difference between all the groups ($p > 0.05$). Glutathione levels were significantly decreased in the ill control group (group 2).

In the group 4 that colitis were formed and then treated with rosuvastatin, there were statistically important increase at the glutathione levels ($p < 0.05$).

In the control group with colitis (group 2) malondialdehyde levels were increased significantly and in the group 4 that colitis were formed and then treated with rosuvastatin,

malondialdehyde levels were significantly decreased and this decrease was statistically important ($p < 0.05$).

Consequently we consider rosuvastatin as a supportive therapy in ulcerative colitis treatment for its anti-oxidant and anti-inflammatory effects.

Key words: Ulcerative colitis, rosuvastatin, anti-oxidant, anti-inflammatory

KAYNAKLAR

1. Stenson WB, Hanauer SB, Cohen RD. Inflammatory bowel disease. In: Yamada T (Ed). Textbook of Gastroenterology. 5th ed. Oxford: Blackwell Publishing;2009. p.1386-472.
2. Schmidt GW, Welzenbach K, Brinkmann V, Kamata T, Kallen J, Bruns C et al. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. Nat Med 2011;7;(6):687-92.
3. Aktunc E, Kayhan B, Arasli M, Gun BD, Barut F. The effect of atorvastatin and its rol on systemic cytokine network in treatment of acute experimental colitis. Immunopharmacol Immunotoxicol 2011;33(4):667-75.
4. Grip O, Janciauskiene S, Bredberg A. Use of atorvastatin as an anti-inflammatory treatment in Crohn's disease. Br J Pharmacol 2008;155:1085-92.
5. Naito Y, Katada K, Takagi T, Tsuboi H, Kuroda M, Handa O et al. Rosuvastatin reduces rat intestinal ischemia-reperfusion injury associated with the preservation of endothelial nitric oxide synthase protein. World J Gastroenterol 2006;12(13):2024-30.
6. Goldmann L, Ausiello D, Ülseratif Kolit (çeviri: Sonsuz A.) Cecil Medicine 23th. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevi; 2011.s.1044-50.
7. Cho HJ. Inflammatory bowel disease: Genetic and epidemiologic considerations. World J Gastroenterol 2008;14(3):338-47.
8. Satsangi J, Grootsholten C, Holt H, Jewell DP. Clinical patterns of familial inflammatory bowel disease. Gut 1996;38(5):738-41.
9. Orholm M, Binder V, Sorensen TI, Rasmussen LP, Kyvik KO. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins: results of nationwidw study. Scand J Gastroenterol 2000;35(10):1075-81.
10. Gaya DR, Russell RK, Nimmo ER, Satsangi J. New genes in inflammatory bowel disease: lesson for complex disease? Lancet 2006;376(9518):1271-84.

11. Silverberg MS, Mirea L, Bull SB, Murphy JE, Steinhart AH, Greenberg GR et al. A population –and family- based study of Canadian families reveals association of HLA DRB1*0103 with colonic involvement in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9(1):1-9.
12. Van Limbergen J, Russell RK, Nimmo ER, Drummond HE, Smith L, Davies G, et al. IL23R Arg381Gln is associated with childhood onset inflammatory bowel disease in Scotland. *Gut* 2007;56(8):1173-4.
13. Torres MI, Rios A. Current view of the immunopathogenesis in inflammatory bowel disease and its implications for therapy. *World J Gastroenterol* 2008;14(13):1972-80.
14. Blumberg RS, Snapper SB. Inflammatory Bowel Disease: Immunologic Considerations & Therapeutic Implications. In: Greenberger N, Blumberg R, Burakoff R (Eds). *Current Diagnosis & Treatment Gastroenterology, Hepatology, & Endoscopy*. 2nd ed. USA: Mc Graw Hill Co; 2012.p.12-22
15. Hibi T, Ogata H. Novel pathophysiological concepts of inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 2006;41(1):10-6.
16. Sakamoto N, Kono S, Wakai K, Fukuda Y, Satomi M, Shimoyama T et al. Epidemiology Group of the Research Committee on Inflammatory Bowel Disease in Japan. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11(2):154-63.
17. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007;448:427-34.
18. Fava F, Danese S. Intestinal microbiota in inflammatory bowel disease: Friends or foes? *World J Gastroenterol* 2011;17(5):557-66.
19. Shih DQ, Targan S. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008;14(3):390-400.
20. Seksik P, Sokol H, Lepage P, Vasquez N, Manichanh C, Mangin I et al. Review article: the role of bacteria in onset and perpetuation of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24 Suppl 3:11-8
21. Tezel A. Etiopathogenesis of Ulcerative Colitis. *Turkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol Special Topics* 2009;2(1):7-12.
22. Friedman S, Blumberg RS. Inflammatory Bowel Disease. In: Longo DL, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson JL, Loscalzo J (Eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th Ed. USA: Mc Graw Hill Co; 2012.p.4961-83.
23. Bouguen G, Chevaux JB, Peyrin-Biroulet L. Recent advances in cytokines: Therapeutic implications for inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2011;17(5):547-56.
24. Dignass AU, Baumgart DC, Strum A. Review article: the etiopathogenesis of inflammatory bowel disease – immunology and repair mechanisms. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20 Suppl 4:9-17.

25. Dignass AU. Mechanisms and modulation of intestinal epithelial repair. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7(1):68-77.
26. Chamaillard M, Dessein R. Defensins couple dysbiosis to primary immunodeficiency in Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2011;17(5):567-71.
27. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory Bowel Disease: cause and immunobiology. *Lancet* 2007;369:1626-40.
28. Brown SJ, Mayer L. The immune response in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102(9):2058-69.
29. Pravda J. Radical induction theory of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2005;11(16):2371-84.
30. Rezaie A, Parker RD, Abdollahi M. Oxidative stress and pathogenesis of inflammatory bowel disease: An Epiphenomenon or the cause? *Dig Dis Sci* 2007;52(9):2015-21.
31. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Review article: Infliximab therapy for inflammatory bowel disease-seven years on. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23(4):451-63.
32. Levine JS, Burakoff R. Inflammatory Bowel Disease: Medical Considerations. In: Greenberger N, Blumberg R, Burakoff R (Eds). *Current Diagnosis & Treatment Gastroenterology, Hepatology & Endoscopy*. 2nd ed. USA: Mc Graw Hill Co; 2012.p.23-35
33. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10(5):661-5.
34. Blonski W, Buchner A, Lichtenstein GR. Clinical predictors of aggressive/disabling disease: ulcerative colitis and crohn disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2012; 41(2): 443-62.
35. Martins NB, Peppercorn MA. Inflammatory Bowel Disease. *Am J Manag Care* 2004;10(8):544-52.
36. Su CG, Judge TA, Lichtenstein GR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31(1):307-27.
37. Kwon JH, Peppercorn MA, Farrell RJ. Diagnostic features of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Endosc News* 2002;53:28-9.
38. Friedman SL, McQuaid KR, Grendell JH. İtihabi Barsak Hastalıkları (çeviri: Osmanoğlu N). *Current Gastroenteroloji Tanı ve Tedavi*. 2. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi;2007.s.108-30.
39. Çavuşoğlu H. İnflamatuvar Barsak Hastalığı. İliçin G, Biberöglü K, Süleymanlar G, Ünal S (Editörler). *İç Hastalıkları*. 2.baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2005. s.1577-91.
40. Siegel CA. Explaining risk of inflammatory bowel disease therapy to patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33(1):23-32.

41. Siegel CA. An evidence based treatment algorithm for ulcerative colitis. Ulcerative colitis maintenance algorithm 2011.
http://www.cochrane.uottawa.ca/ibd/DDW_2011_UC%20Algorithm.pdf
42. Kaplan GG, Seow CH, Ghosh S, Molodecky N, Rezaie A, Moran GW et al. Decreasing colectomy rates for ulcerative colitis: a population-based time trend study. *Am J Gastroenterol* 2012;107(12):1879-87.
43. Rahman K. Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. *Clin Interv Aging* 2007;2(2):219-36.
44. Martin AR, Villegas I, La Casa C, Alarcon de la Lastra C. The cyclo-oxygenase-2 inhibitor, rofecoxib, attenuates mucosal damage due to colitis induced by trinitrobenzene sulphonic acid in rats. *Eur J Pharmacol* 2003;481:281-91.
45. Halliwell B. Tell me about free radicals, doctor: a review. *J R Soc Med* 1989;82(12):747-52.
46. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Turk Neph Dial Transpl* 1997;6(3-4):92-5.
47. Aruoma O, Halliwell B, Loughton MJ, Quinlan GJ, Gutteridge JM. The mechanism of initiation of lipid peroxidation. Evidence against a requirement for an iron(II)-iron(III) complex. *Biochem J* 1989;258(2):617-20.
48. Krawisz JE, Sharon P, Stenson WF. Quantitative assay for acute intestinal inflammation based on myeloperoxidase activity. Assessment of inflammation in rat and hamster models. *Gastroenterology* 1984;87(6):1344-50.
49. Buell MG, Berin MC. Neutrophil-independence of the initiation of colonic injury. Comparison of results from three models of experimental colitis in the rat. *Dig Dis Sci* 1994;39(12):2575-88.
50. Pfeiffer S, Leopold E, Schmidt K, Brunner F, Mayer B. Inhibition of nitric oxide synthesis by NG-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME): requirement for bioactivation to the free acid, NG-nitro-L-arginine. *Br J Pharmacol* 1996;118(6):1433-40.
51. Strober W. Animal models of inflammatory bowel disease-an overview. *Dig Dis Sci* 1985;30(12 Suppl):3-10.
52. Luvai A, Mbagaya W, Hall A.S, Barth JH. Rosuvastatin: a review of the pharmacology and clinical effectiveness in cardiovascular disease. *Clin Med Insights Cardiol* 2012;6:17-33.
53. Kilic U, Bassetti CL, Kilic E, Xing H, Wang Z, Hermann DM. Post-ischemic delivery of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor rosuvastatin protects against focal cerebral ischemia in mice via inhibition of extracellular-regulated kinase-1/2. *Neuroscience* 2005;134(1):901-6.
54. Prinz V, Laufs U, Gertz K, Kronenberg G, Balkaya M, Leithner C et al. Intravenous rosuvastatin for acute stroke treatment an animal study. *Stroke* 2008;39(2):433-8.

55. Schupp N, Schmid U, Heidland A, Stopper H. Rosuvastatin protects against oxidative stress and DNA damage in vitro via upregulation of glutathione synthesis. *Atherosclerosis* 2008;199(2):278-87.
56. Abeles AM, Pillinger MH. Statins as antiinflammatory and immunomodulatory agents: a future in rheumatologic therapy? *Arthritis Rheum* 2006;54(2):393-407.
57. Naito Y, Katada K, Takagi T, Tsuboi H, Isozaki Y, Handa O et al. Rosuvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor, reduces the colonic inflammatory response in dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *Int J Mol Med* 2006;17(6):997-1004.
58. Kagami S, Owada T, Kanari H, Saito Y, Suto A, Ikeda K et al. Protein geranylgeranylation regulates the balance between Th17 cells and Foxp3+ regulatory T cells. *Int Immunol* 2009;21(6):679-89.
59. Chan KY, Boucher ES, Gandhi PJ, Silva MA. HMG-CoA reductase inhibitors for lowering elevated levels of C-reactive protein. *Am J Health Syst Pharm* 2004;61(16):1676-81.
60. Epstein M, Campese VM. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors on renal function. *Am J Kidney Dis* 2005;45(1):2-14.
61. Kim YS, Ahn Y, Hong MH, Kim KH, Park HW, Hong YJ et al. Rosuvastatin suppresses the inflammatory responses through inhibition of c-Jun N-terminal kinase and nuclear factor- κ B in endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007;49(6):376-83.
62. Andreou I, Tousoulis D, Miliou A, Tentolouris C, Zisimos K, Gounari P et al. Effects of rosuvastatin on myeloperoxidase levels in patients with chronic heart failure: a randomized placebo-controlled study. *Atherosclerosis* 2010;210(1):194-8.
63. Schmeer C, Kretz A, Isenmann S. Statin-mediated protective effects in the central nervous system: general mechanisms and putative role of stress proteins. *Restor Neurol Neurosci* 2006;24(2):79-95.
64. Aguilar-Nascimento JE, França-da-Silva LR, De-Oliveira AF, Gomes-da-Silva MH. Enhanced mucosal re-epithelialization induced by short chain fatty acids in experimental colitis. *Braz J Med* 1999;32(8):961-6.
65. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979;95(2):351-8.
66. Sedlak J, Lindsay RH. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Anal Biochem* 1968;25(1):192-205.
67. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951;193(1):265-75.
68. Xing J, Sun J, You H, Lv J, Sun J, Dong Y. Anti-inflammatory effect of 3,4-oxo-isopropylidene-shikimic acid on acetic acid-induced colitis in rats. *Inflammation* 2012;35(6):1872-9.

69. Barollo M, Medici V, D'Inca R, Banerjee A, Ingravallo G, Scarpa M et al. Antioxidative potential of a combined therapy of anti TNF α and Zn acetate in experimental colitis. *World J Gastroenterol* 2011;17(36):4099-103.
70. Mihos CG, Santana O. Pleiotropic effects of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Int J Gen Med* 2011;4:261-71.
71. Fabia R, Willén R, Ar'Rajab A, Andersson R, Ahrén B, Bengmark S. Acetic acid-induced colitis in the rat: a reproducible experimental model for acute ulcerative colitis. *Eur Surg Res* 1992;24(4):211-25.
72. Crockett SD, Hansen RA, Stürmer T, Schectman R, Darter J, Sandler RS et al. Statins are associated with reduced use of steroids in inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Inflamm Bowel Dis* 2012 Jun;18(6):1048-56.
73. O Grip, S Janciauskiene, A Bredberg. Use of atorvastatin as an anti-inflammatory treatment in Crohn's disease. *Br J Pharmacol* 2008;155(7):1085-92.
74. Awad AS, Kamel R. Effect of rosuvastatin on cholestasis-induced hepatic injury in rat livers. *J Biochem Mol Toxicol* 2010;24(2):89-94.
75. Kanagarajan N, Nam JH, Noah ZA, Murthy S. Disease modifying effect of statins in dextran sulfate sodium model of mouse colitis. *Inflamm Res* 2008;57(1):34-8.
76. Sasaki M, Bharwani S, Jordan P, Joh T, Manas K, Warren A et al. The 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitor pravastatin reduces disease activity and inflammation in dextran-sulfate induced colitis. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;305(1):78-85.
77. Abe M, Maruyama N, Yoshida Y, Ito M, Okada K, Soma M. Efficacy analysis of the lipid-lowering and renoprotective effects of rosuvastatin in patients with chronic kidney disease. *Endocr J* 2011;58(8):663-74.

EKLER

Ek 1

T.C.

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ


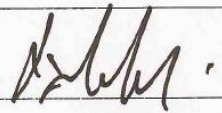
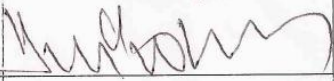

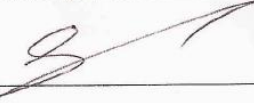
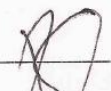

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARLARI

Oturum Sayısı: 07

Karar Tarihi: 23.08.2011

KARAR NO: 2011.07.08

Yürütücülüğünü Tıp Fakültesi öğretim üyesi PROF.DR.AHMET TEZEL'in yaptığı ARAŞ.GÖR.DR.ADNAN ATA Tıpta Uzmanlık tezi olarak planlanan TÜHDYEK-2011/48 protokol nolu "ASETİK ASİT İLE OLUŞTURULAN DENEYSEL KOLİTLİ SIÇANLARDA ROSUVASTATİN KULLANIMININ İNFLAMATUAR SÜRECE ETKİSİ" başlıklı çalışma hakkında görüşüldü; araştırmanın amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler dikkate alınarak incelenmesi sonucunda: Hayvan Hakları Evrensel Bildirgesi ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına ve çalışmanın yapılabileceğine mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Ünvanı/Adı/Soyadı	Araştırma ile İlişki	Toplantı Katılımı	İmza
Doç.Dr. Burhan AKSU Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç. Dr. Hayati ARDA Fen-Edebiyat Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Vet.Hek. Ziya ÇUKUR Veteriner Hekim	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Hüseyin KOÇ Sivil Toplum Örgütü Üyesi Sivi Üye	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
İlyas ÖZMEN Sivil Üye	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç.Dr. Beytullah ÖZKAN Fen-Edebiyat Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Doç.Dr. S. Arzu VARDAR Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Doç. Dr. Nilda TURGUT Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç.Dr. Ruşen COŞAR-ALAŞ Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç.Dr. Y. Atakan SEZER Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	