



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**RATLARDA DENEYSEL ÇEKUM-ASSENDEN KOLON
VOLVULUSUNDA DETORSİYONDAN SONRA İSKEMİ-
PERFÜZYON HASARININ ÖNLENMESİNDE ATORVASTATİN
VE N-ASETİL SİSTEİNİN ETKİLERİ**

DR. İSMAİL ERDİ

DÜZCE-2015



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**RATLARDA DENEYSEL ÇEKUM-ASSENDEN KOLON
VOLVULUSUNDA DETORSİYONDAN SONRA İSKEMİ-
PERFÜZYON HASARININ ÖNLENMESİNDE ATORVASTATİN
VE N-ASETİL SİSTEİNİN ETKİLERİ**

Dr. İSMAİL ERDİ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. MEHMET YAŞAR

DÜZCE-2015

ÖNSÖZ

Genel Cerrahi eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli öğretim üyeleri; başta Genel Cerrahi A.D.Başkanı Prof. Dr. Mevlüt Pehlivan, Prof. Dr. Emin Sami Gürleyik, Tez danışmanım Doç. Dr. Mehmet Yaşar'a ve Doç. Dr. İsmet Özaydın'a teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım döneminde yapmış oldukları yardımlarından dolayı Patoloji Anabilim dalı öğretim üyesi Doç.Dr. Havva Erdem, Biyokimya Anabilim dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Hilmi Derinin, Farmakoloji Anabilim dalı öğretim üyesi Doç.Dr. Ertuğrul Kaya, Bioistatistik ve Tıbbi Bilişim AD Başkanı Prof. Dr. Handan Ankaralı ve beraber çalıştığım tüm araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma, Genel Cerrahi Anabilim dalı hemşire ve personellerine, ameliyathanede görevli hemşire, teknisyen ve personel arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Dr. İsmail Erdi

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
Önsöz	i
Özet	ii
İngilizce özet	iii
Simgeler ve kısaltmalar dizini	iv
1.Giriş ve Amaç	1
2.Genel Bilgiler	2
2.1.Kolon embriyolojisi	2
2.2.Kolonun histolojisi	2
2.3.Kolonun anatomisi	3
2.3.1. Kolonun bölümleri	3
2.3.2. Kolonun damarları	4
2.3.3. Kolonun lenfatikleri	6
2.3.4. Kolonun sinirleri	8
2.3.5.Ratlarda kolon anatomisi	8
2.4. Kolon fizyolojisi	8
2.5. Volvulus	9
2.5.1. Volvulus Tedavisi	12
2.6. İskemi-Reperfüzyon Hasarı	13
2.7. N-Asetilsistein	14
2.8. Atorvastatin	15
3.Gereç ve yöntem	18
3.1. Deney hayvanları	18
3.2. Cerrahi işlem	19
3.3. Biyokimyasal inceleme	20
3.4. Histopatolojik inceleme	21
3.5. İstatistiksel Analiz	22
4.Bulgular	22
5.Tartışma	27
6.Sonuç	29
7.Kaynaklar	29
8.Ekler	36

ÖZET

AMAÇ VE GİRİŞ: Çalışmamızda Çekum-Assenden kolon volvulusunun detorsiyonundan sonra iskemi-perfüzyon hasarının azaltılmasında atorvastatin ve asetilsisteinin etkileri araştırıldı.

YÖNTEM: Çalışmada yaklaşık 250-300 gr.ağırlığında değişen erkek ve dişi karışık 28 adet,7 li 4 grupta Wistar Albino cinsi rat kullanıldı. Çekum-assendan kolon volvulusu, barsakları saat yönünde 720⁰ döndürülerek oluşturuldu.Bir saat volvulus süresinin sonunda barsaklar detorsiyone edildi. Sham grubu (yalnızca laparotomi,n=7), kontrol grubu (tedavi uygulanmayan, volvulus yapıp detorsiyone edilen,n=7) pozitif kontrol grubu (Detorsiyondan yarım saat önce Asetil Sistein 300 mg/kg İ.P. tek doz verilen,n=7) Tedavi grubu (Detorsiyondan yarım saat önce Atorvastatin enjektabl 30 mg/kg İ.P. verilen, n=7). Gruplardaki deneklerin hepsinden detorsiyondan bir saat sonra, periferik damarlardan kan numuneleri alındı. Santrifüj edildi. Serumda malondialdehit, glutasyon peroxidaz, katalaz, süperoksit dismutaz gibi iskemi parametrelerine bakıldı. 24 saat sonra relaparotomi yapıldı. Histopatolojik tetkik için numuneler alındı. İntrakardiyak kan alınarak ratlar sacrifiye edildi.

BULGULAR: Yapılan histopatolojik incelemede, atorvastatin verilen grupta ve asetil sistein verilen grupta organ lezyonlarının belirgin azaldığı tespit edildi. Fakat istatikselsel olarak sham harici, nekroz ortancaları bakımından anlamlı farklılık görülmemiştir.İskemi parametrelerinde,malondialdehit ve superoksit dizmutaz kontrol grubunda yükselirken,pozitif kontrol ve tedavi grubunda düşmüştür (p=0,005; p=0,008). Glutasyon peroxidaz ortalamaları bakımından anlamlı fark olmadığı (p>0,05),pozitif kontrol grubunun katalaz ortalaması diğer gruplardan yüksek çıkmıştır.(her biri için p<0,001)

SONUÇ: Volvulusdaki detorsiyon sonrası iskemi-perfüzyon hasarına yönelik olarak deneysel olarak atorvastatin kullanımının sonuçlarının,asetil sistein kullanımına benzer sonuçlar olduğu görüldü.Deneylerin daha kapsamlı olarak diğer statinlerle ve maddelerle yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: atorvastatin, asetil sistein, iskemi-perfüzyon hasarı, volvulus

ABSTRACT

The preventive effects of atorvastatin and acetylcysteine in damaged of ischaemia perfusion when after detorsion of the experimental cecum ascending colon volvulus on the rats.

OBJECTIVE: In our study, we performed to assess the impacts of atorvastatin and acetylcysteine in decreasing damaged of ischaemia perfusion when after detorsion of the cecum ascending colon volvulus.

METHODS: 28 male-female Wistar Albino rats (250-300 g) were divided into four equal groups used for this study. Cecal-Ascending colonic volvulus was created the by clockwise 720° rotation. At the end of the one hour volvulus time, bowel detorsioned.

Group I (n=7) was sham (laparotomy) group, Group II (n=7) was control (notreatment, were volvulus and done detorsion) group, Group III (n=7) was positive control (Asetil Sistein 300 mg/kg İ.P. single dose administered intraperitoneally 30 minustes before the detortion) group, and Group IV (n=7) was treatment (Atorvastatin enjektabl 30 mg/kg İ.P. administered intraperitoneally 30 minustes before the detortion) group.

On each group of the rats, blood samples were collected from peripheral veins and centrifuged at one hour after detorsion and then the parameters of ischemia likes malondialdehyd, glutatyon peroxidaz, catalase, superoxide dismutase were observed in the serous fluid. 24 hours later done relaparotomy and samples were taken for histopathologic examination. Blood samples were collected by intracardiac puncture and the rats were sacrificed.

RESULTS: Upon histopathological evaluation has been detected lesioning of the organ reduced at the groups which are given atorvastatin and acetylcysteine, but except Sham Group the differences were not statistically significant in respect to necrosis.

On the parameter of ischemia, malondialdehyd and superoxide dismutase increased at the group of control, whereas reduced at the group of positive control and treatment ($p=0,005$; $p=0,008$).

In respect of the average of glutatyon peroxidaz was not significant difference ($p>0,05$), the catalase average of the positive control group is higher than each of the other three groups ($p<0,001$).

CONCLUSION: The results of using experiential atorvastatin is seen similar as the results of using acetylcysteine at intended to damage of ischaemia perfusion when after detorsion of volvulus.

Experiments are required is done more comprehensive with the other statins and materials.

Keywords: atorvastatin, acetylcysteine, damaged of ischaemia perfusion, volvulus

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ATP- Adenozin trifosfat

ADP-Adenozin difosfat

İ/P –İskemi perfüzyon

GSH-Px - Glutatyon Peroxidaz

H₂O₂ .Hidrojen Peroksid

O₂⁻ - Süperoxid radikali

CAT- Katalaz

MDA-Malonildialdehit

SOD – Süperoksit dizmutaz

SOR –Serbest oksijen radikali

TBA-Tiyobütirik asid

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolon volvulusları kısa zamanda tanısı konup uygun tedavisi yapılması gereken akut batın sebeplerinden biridir. Volvulusda mekanik barsak obstruksiyonuna ilaveten barsakta vasküler tıkanıklık yani iskemide vardır. Çok yaygın bir hastalık olan sigmoid kolon volvusunda kolonoskopik olarak detorsiyon işlemi yapılarak, cevap alınmaktadır. Cevap alınmayan vakalarda cerrahi rezeksiyon, hartman proceduru ve diğer cerrahi işlemler uygulanmaktadır. Volvulusun detorsiyonu sonrası oluşan reperfüzyon işleminde ortaya çıkan oksijen radikallerinin yaptığı doku harabiyetini önleyerek, mortalite oranını mümkün olduğu kadar düşürülmek istenmektedir. Oluşan iskemi-reperfüzyon hasarını azaltmaya yönelik olarak, atorvastatin ve n-asetil sisteinin antiiskemik etkilerini bu işlemde kullanarak, histopatolojik ve laboratuvar tetkikleri ile deneysel olarak ratlarda etkisini araştırmak, kanıtlamak ve kıyaslamak istemekteyiz. N-Asetil sistein verilen grubu pozitif kontrol grubu, atorvastatin verilen grubu da tedavi grubu olarak düşünmekteyiz. Atorvastatinin çekum-assendan kolon volvulusundaki detorsiyon sonrası iskemi-reperfüzyon hasarında etkinliğinin olup olmadığını deneysel olarak araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Kolonun Embriyolojisi

Barsakların umbilikal kord içine herniasyonu sırasında, süperior mezenterik arterin posteriorundaki kısımda hafif yerel bir genişleme olur. Burası gelecekteki çekumu işaret eder. Barsağın karına döndüğü evrede post-arterial bacak büyüme ve diferansiyasyon hızı bakımından, periarterial bacağın gerisinde kalır.

Kolon orta barsak ve son barsak tarafından oluşturulur. Orta barsak, çekum, assenden kolon ve transvers kolonun taransvers 2/3 ünün oluşumundan sorumludur. Son barsaktan, transvers kolonun distal 1/3, desenden kolondan,rektum ve anüsün proksimal kısımları gelişir. Anal kanalın distali embriyolojik olarak son barsakla ilişkili değildir. Bu bölge daha çok ektodermal kökenli olan anal çukurdan gelişmektedir. Anarektumun embriyolojisi hala tartışmalı olup, kloakadan gelişmektedir.¹

2.2.Kolonun Histolojisi

Gastrointestinal kanal bazı yapısal özelliklere sahiptir. Ortada değişebilen çapta lumen mevcuttur. Bu lumen 4 tabakadan oluşan bir duvarla çevrilidir. İçten dışa; mukosa, submukosa, muskularis, serosadır.

Mukosa:Epitelium,lamina propia ve muskularis mukosadan oluşmuştur. Lamina propia kan ve lenf damarlarından zengin bir bağ dokusudur. Muskularis mukoza ise mukozayı submukozadan ayıran içte sirküler dışta longitudinal kastan oluşur. Submukoza çok sayıda kan ve lenf damarları ve submukozal bir sinir pleksusu (Meissner) içeren gevşek bağ dokusudur. Muskularis tabakası lumene yakın kısmı sirküler, dış kısmı longitüdinol olan iki kas tabakasından oluşur. Bu iki kas tabakasinda myenterik (Auerbach) sinir plexusu ile kan ve lenf damarlarını içeren gevşek bağ dokusu vardır. Serosa ise ince ve gevşek bir bağ dokusuyla örtülüdür. Kan, lenf ve yağ dokusundan zengindir.Mezotelyum tek katlı yassı epitelyumla örtülüdür.

Kolonun mukozası distal kısmı (rektum) hariç katman içermez. Barsağın bu bölümünde villus yoktur. İntestinal bezler uzundur ve çok sayıda goblet ve emici hücre az sayıda enteroendokrin hücre ile karakterizedir. Emici hücreler silindirik ve kısa düzensiz mikrovilluslara sahiptir. Bu organın asıl fonksiyonlarına çok uygunluk

gösterir ve suyun emilimi, dışkı kıvamının sağlanması ve mukus salgılamayı sağlar. Mukus sulu jel kıvamındadır ve sadece intestinal yüzeyi kayganlaştırmakla kalmaz, bakteri ve partiküllü maddelerin üzerini örter. Lamina propia lenfatik hücreler ve nodüllerden zengindir. Nodüller genellikle submukosa içinde yer alır. Lenfoid dokunun fazla olmasının sebebi, kalın barsaktaki oldukça yüksek bakteri popülasyonudur. Muskularis longitudinal ve sirküler kas tabakalarından oluşmuştur. İnce barsaktan farklı olarak longitudinal kas lifleri taenia coli denen 3 kalın longitudinal bant halinde toplanmış olmasıdır. Kolonun intraperitoneal kısmında appendiks epiploika denen yağ dokusunun oluşturduğu küçük kabarıklıklar mevcuttur.

Anal bölgede bir dizi longitudinal katlanmalar oluşmuştur, bunlara rektal Morgagni sütunları adı verilir. Anal açıklığın 2 cm de lamina propia büyük bir kan damarı pleksusu içerir, bu kısmın normalin üstünde genişlemesi ile hemoroidler oluşur.

Kolon mukozası bezlerin 1/3 alt kısmındaki hücrelerin farklılaşması ve proliferasyonu yaklaşık her 6 günde bir gerçekleşir.²

2.3. Kolon Anatomisi

Kalın barsaklar ileumun son kısmından anüse kadar uzanır. Ortalama uzunluğu 120-200 cm arasında değişmektedir. Tüm gastrointestinal sistemin yaklaşık 1/5 ini teşkil eder. Ve başlangıçtan itibaren sırasıyla çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektumdan oluşur. İnce barsaklardan, haustra coli denilen boğumlarıyla ve dış tabakada yer alan apendiks epiploika denilen yağ kesecikleri ile ayrılır. Kolonun longitudinal kas lifleri bir araya toplanarak tenia coli denilen 3 bant getirir³.

2.3.1. Kolonun Bölümleri

Çekum; kalın barsağın ilk parçasıdır. Boyu ortalama 4-8 cm, genişliği 6-8 cm arasında değişmektedir. İlioçekal valvin hemen üstünden geçen yatay çizginin altında kalan kalın barsak kısmı çekum olarak adlandırılır. Çıkan kolon; çekumdan başlayıp karaciğer sağ lop alt yüzüne, flexura coli dextrae kadar uzanır ve 15-20 cm uzunluğundadır. Transvers kolon; kolonun en uzun ve en mobil kısmıdır. Fleksura

kolika dextradan flexura kolika sinistraya kadar uzanır. İnen kolon; flexura kolika sinistradan pelvis girimine kadar uzanan kolon segmentidir. Ortalama uzunluğu 25-30 cm kadardır. Sigmoid kolon; pelvis üst açıklığı hizasından başlar ve 3.sacral vertabranın ön yüzünde, rektum ile sonlanır. Ortalama uzunluğu 12-15 cm kadardır ve anal kanala kadar uzanır. Sakrumun konkavitesine uyacak şekilde yerleşmiştir. Anal kanalın ortalama uzunluğu 2,5-4 cm kadardır.⁴⁻⁵

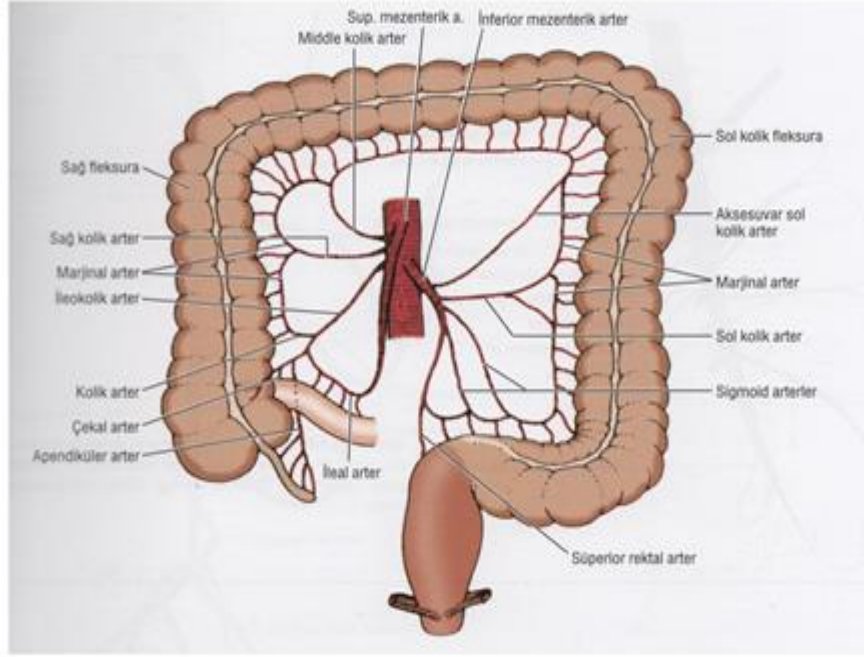
2.3.2 Kolonun Damarları

Arteriyel Dolaşım; Sağ kolon arteriyel beslenmesini, ince barsaklar gibi, superior mezenterik arter (SMA) sağlar.(Resim 1) SMA, L1 seviyesinde Trunkus Çölyakus un distalinden aortun önyüzünden çıkar. Üç ana dalı; A.kolika media, A.kolika dekstra ve A.ileokolikadır. A.kolika media, transvers kolonu besler, yan dalları ile sağ ve sol kolik arterler arasında anastomozları vardır. A.kolika dekstra, A.kolika media nın SMA'dan ayrıldığı yerin 1-3 cm distalinden başlar veya ileokolik arterle beraber SMA'den ayrılır. Hepatik fleksura ile beraber çıkık kolonu besler. A.İleokolika; çekumu ve appendiküler arter dalı ile appendiksi besler. Kolonu besleyen arterler, arkadlar oluşturur ve bunlardan vasa rectiler medial kolon duvarına geçerler. Vasa rektiler iki dala ayrılarak, kısa dalı mesenterik yüzü, uzun dalı lateral ve antimesenterik kısmı besler.

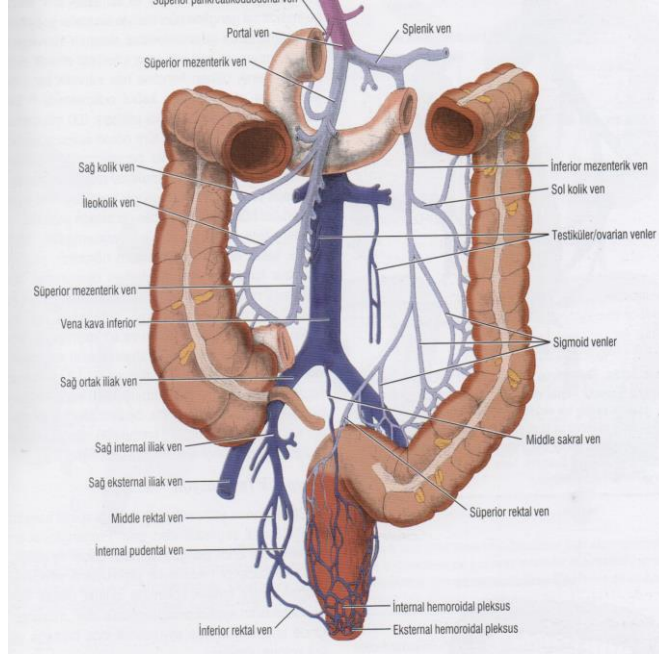
İnferior mezenterik arter (İMA); Sol kolon arteriyel beslenmesini İMA den sağlar. İMA aort bifurkasyonun 2-4 proksimalinden, renal arterlerin distalinden, L3 hizasında, aortun ön yüzünden çıkar, yukarı ve aşağı doğru uzanan iki dala ayrılır. Üsteki dalı transvers mezokolonda seyrederek ve splenik fleksurada veya distal transvers kolon hizasında A.kolika media ile anastomoz yapar. Aşağı doğru uzanan dalı ise sigmoid mezokolon içinde seyrederek, inen kolonu besler ve sigmoid arterle anastomoz yapar. A.sigmoidea ise tak başına çıkabileceği gibi dallara ayrılarak da İMA den ayrılabilir. A.rektalis superior; İMA nin terminal dalıdır, S3 seviyesine kadar uzanır ve rektosigmoid bölgeyi besler.

Drummond'un marjinal arteri; Kolonun mezenterik sınırını paralel olarak takip eden, barsak duvarından 1-8 cm mesafede kollaterallerden oluşur. İleokolik, sağ, orta ve sol kolik arterlerin yaptığı kemerler periferde birleşip, kolonun mezenterik sınırı boyunca uzanıp, kolona vasa rektalar verirler.

Riolan kavsi; Arteryel kemerlerden oluşan, mezenterik köke yakın yerleşimli ve İMA in terminal dalı, A.İlica komunis sinistrayı çaprazladıktan sonra oluşan süperior rektal arterdir, üst ve orta rektumu besler. Orta rektal arter a.iliaca internadan çıkar. İnférieur rektal arter,internal pudental arterden çıkar ve periton arkasından alt lomber vertebraların, sakrumun ve koksiksin ön yüzünden aşağı doğru iner. Rektum arka duvarına birkaç küçük dal verir. ⁴⁻⁵



Resim 1. Kalın barsağın arteriel kanlanması şeması.(Skandalakis JE.Gray SW,Rowe JS Jr.Anatomical Complications of General Surgery.New York:Mc Graw-Hill,1983



Resim 2. Kolon ve rektumun venöz drenajı. Koyu mavi, sistemik venöz drenaj, açık mavi portal venöz drenaj. (Gordon PH, Nivatvongs S (eds). Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum and Anus. St. Louis, MO: Quality Medical Publishing, 1992)

Venöz Dolaşım; Kolonun venleri arterlere yandaş olarak onlara paralel dağılırlar ve aynı isimleri alırlar. (Resim 2) Sonunda hepsi V. porta ya dökülür. Anorektal bölgede V. pudenda interna, V. iliaca interna ve V. iliaca komunis yoluyla V. cava inferiora dökülen V. rektalis superior arasında zengin anastomozlar vardır. Tüm anal kanal ve rektumun alt bölgesindeki bu anastomoz önemli bir portokaval anastomozdur.

2.3.3. Kolonun Lenfatikleri

Lenfatik Drenaj; Kolon submukosa ve muskularis mukosada lokalize lenfatik kanallarla çevrilidir. (Resim 3) Sirküler dizilmiş lenfatikler annüler lezyonlara neden olmaktadır. Bu nedenle tümörler barsağı genellikle çepeçevre sarma eğilimindedir. Bu segmental mimari yapı tümörlerinin longitudinal intramural yayılımını sınırlar. Submukosal ve serosal zonlara dairesel ilerlemeler, annüler lezyonlarla sonuçlanır. Lenfatiklerde arterleri takip eder.

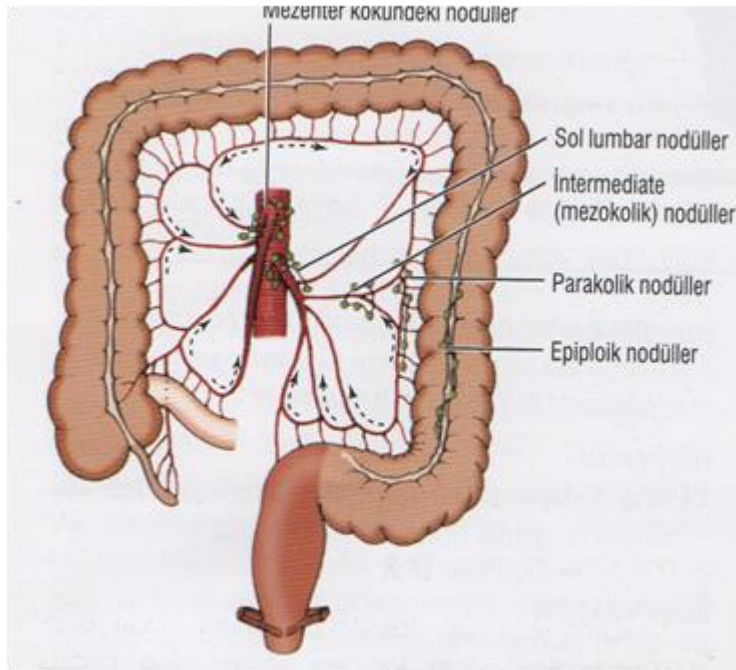
1. Epikolik lenf bezleri; Küçüktür ve hemen kolon duvarı üzerinde seröz membranın altında yerleşmişlerdir.

2.Parakolik lenf bezleri; Kolonun esas damarları SMA,İMA boyunca uzanırlar.

3.Mezokolik (İntermezenterik) lenf bezleri; Kolonun esas damarları SMA, İMA boyunca uzanırlar.

4.Mezenterik kökü (Principal) lenf bezleri; Süperior ve inferior mezenterik arter etrafındaki ve aortik düğümler ile sol lomber düğümleri içerir.

Rektum ve anal kanal lenf yolları, biri pektinat çizginin üstünde, biri de altında olmak üzere iki duvar dışı pleksus oluşturur. Üst pleksus ,arka rektum düğümlerinden süperior rektal arter boyunca bir düğüm zincirine ve İMA boyunca aortik ganglionlara drene olur. Orta ve inferior rektal arteri takip eden lenf ganglionları ise hipogastirik ganglionlara ve pelvis yan duvarlarında iliaca interna len ganglionlarına drene olur. Rektum alt ,anal kanal ve perineal derinin lenfatik drenajı her iki taraf ingüinal lenf bezleri ve A.iliaca interna etrafındaki lenf bezlerine doğru olmaktadır.⁴⁻⁵



Resim 3. Kalın barsağın lenfatikleri, arterleri takip ederek mezenter kökündeki ana nodullere drene olurlar.Lenfatiklerin izlediği yol epiplöik,parakolik ve mezokolik lenf nodulleridir.(Skandalakis JE,Gray SW,Rowe JS Jr.Anatomical complications of General Surgery.New York:Mc Graw-Hill,1983

2.3.4. Kolonun Sinirleri

Peristaltizmi, sempatik sinirler inhibe, parasempatik sinirler ise stimüle ederler. Sağ kolona giden sempatik sinirler, spinal kordun alt 6 torasik segmentlerinden gelir, splanik sinirler içinde önce çölyak pleksusa sonrada superior mezenterik pleksusa ilerlerler. Transvers kolonun sağ tarafının parasempatik sinirlerinin sağ vagustan geldiği kabul edilir. Sol kolonun ve rektumun sempatik inervasyonu ilk üç lumbal sinirden gelir, bu sinirler birleşerek önce preaortik pleksusu sonrada daha aşağıda inferior mezenterik pleksusu oluştururlar. Sol kolonun parasempatik sinirleri sacral sinirlerden gelerek rektumun her iki yanında nevrojenik plexus oluştururlar, sakral parasempatiklerden birtakım uzanımlar yükselerek hipogastrik pleksusu oluşturarak splenik fleksura alanını inerve ederler.³⁻⁶

2.3.5. Ratlarda Kolon Anatomisi

Ratlarda gastrointestinal anatomisi insan anatomisi ile oldukça benzemektedir. Ratlarda safra kesesi yoktur. Duodenum anatomisi de insandaki anatomiden farklıdır. S şeklinde karaciğerin viseral yüzünü takip ederek önce sağa, sonra orta hatta yönelir, transvers kolon ile arasında mevcut olan bağlantı kolonun disseksiyonu sırasında önemlidir. İleum doğrudan kolona açılır, insanda mevcut olan ilioçekal valv yapısını bulundurmaz. Çekum ratlarda da kolonun en geniş kısmını oluşturur ve 6-9 cm uzunluktadır. Daha sonra daralarak insandaki gibi çıkan kolon, transvers kolon ve inen kolon kısımlarını oluşturur. Ortalama uzunluğu 21-24 cm kadardır. Makroskopik olarak ayırt edilebilen tenya yapısı yoktur. Rektum mukosal oblik pilillerinin barsak uzun eksenine paralel hale gelmesiyle kolonun diğer segmentlerinden ayırt edilir. İnsandan farklı olarak kolonun neredeyse tamamı mobildir ve visseral periton ile örtülüdür.⁷⁻⁸

2.4. Kolon Fizyolojisi

Kolon, sindirim artıklarının deposu ve iletim kanalı olmakta daha fazla işleve sahiptir. Bu organ suyu ve klorüme; potasyum, bikarbonat mukus salgılar ki, bu belli karbonhidratların, proteinlerin sindirimi için ve K vitaminin bakteriyel üretimini sağlayan ortamın oluşturulması için gereklidir. Günde yaklaşık 1500 ml kimus ilioçekal valvden kalın barsağa geçer. Bu kimustaki su ve elektrolitlerin çoğu kolonda absorbe olur, genellikle 100 mm den daha az sıvı feçesle atılır. Ayrıca

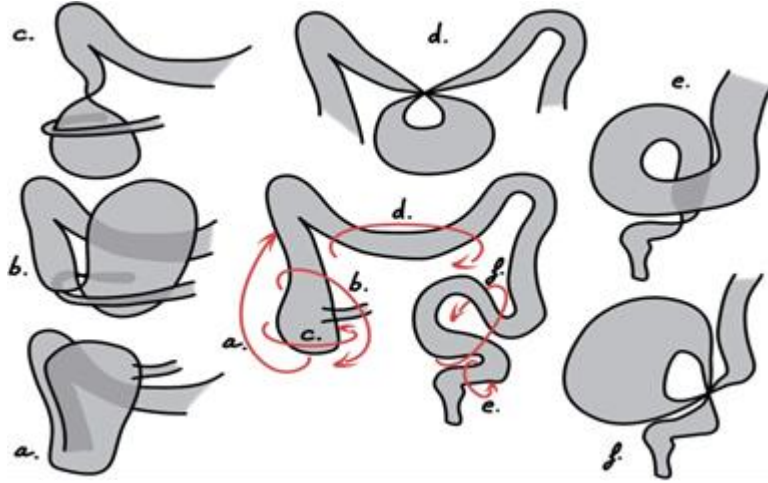
iyonların hemen hepsi absorbe olduğu için, 1 günde yaklaşık 1 mEq az sodyum klorür iyonu feçesle kaybedilebilir. Kalın barsaktaki absorpsiyonun büyük kısmı kolonun proksimal kısmında gerçekleşir ve bu bölüme absorpsiyon yapan kolon bölümü adı verilir. Oysa distal kolonun başlıca fonksiyonu depolama ile ilgilidir ve bu nedenle kolonun bu bölümüne depo kolonu denmektedir.⁹

2.5 Volvulus

İlk defa Rokitansky tarafından 1836 yılında tanımlanan kolon volvulusu, kalın barsak segmentinin kendi mezenterik aksı etrafına, anormal olarak dönerek akut kapalı loop obstrüksiyonu meydana getirmesine denir.¹⁰ Volvulus sonucu oluşan obstrüksiyonun sonucu olarak endoluminal basınç artar ve kolonda iskemi, gangren ve son olarak perforasyon gelişir. Kolon volvulusu hayatı tehdit edici olup kısa sürede ve doğru tanı konulup en uygun şekilde tedavi edilmelidir.¹⁰⁻¹¹ Volvulus kolonda ve en sık olarak sigmoid de olmak üzere, çekum, inen kolon ve transvers kolon da görülür. Batı Avrupa ve Amerika gibi gelişmiş ülkelerde kolon obstrüksiyonlarının % 1-7 'sinin nedeni volvulus iken, gelişmekte olan ülkemiz ve Afrika, Asya, Ortadoğu, Doğu Avrupa ile Güney Amerika ülkelerinde ise bu oran %50 gibi yüksek oranlara çıkmaktadır.¹¹⁻¹² Volvulus oluşumuna bol posalı selülozdan zengin diyet alışkanlığı sorumlu tutulmuştur.¹³⁻¹⁴ Volvulus patolojisindeki en önemli predispozan faktör olarak dar mezenterik tabanlı, mobil ve uzun kolon segment yapısının olduğu kabul edilmektedir. Diğer predispozan faktörler olarak kronik konstipasyon, uzun süren yatak istirahati, kolonik motilite bozuklukları, megakolon, yaşlılık, nöropsikiyatrik hastalıklar, anatomik predispozan faktörler, geçirilmiş abdominal cerrahi, gebelik, yüksek rakımlı bölgede yaşama, Chagas hastalığı, Hirschsprung hastalığı ve skleroderma bulunmaktadır.¹⁴⁻¹⁵

Sigmoid volvulus, tüm kolon volvuluslarının %60-70'ni oluşturur. Çekal volvulus ise tüm kolon volvuluslarının % 20-30'nu oluşturmakta olup sigmoid volvulusa göre daha nadir ve daha çok gençlerde görülmektedir. Zayıf kolonik kas tonisitesi ve çekum mezenterinin posterior parietal peritona gevşek bağlılığı nedeniyle oluşan pelvik adezyonlar sonucu oluşan sol kolon obstrüksiyonlarına bağlı çekal distansiyon ve malrotasyon sonucu çekal volvulus daha sık olarak gözlenmektedir. Transvers ve inen kolon volvulusları ise tüm volvulusların %10' undan azını oluşturmaktadır.¹⁴

Çekal volvulus gelişim süresinde çekal mezenterin arkadaki parietal periton ile uygunsuz birleşmesine bağlı oluşan anormal mobilite sonucu oluşmaktadır¹⁶. Abdominal kitleler, geçirilmiş operasyonlar sonucu oluşan adezyonlar, kalsifiye lenf nodları ve gebelikte literatürde predispozan faktörler olarak raporlanmıştır¹⁷⁻¹⁸⁻¹⁹. Literatürde kolektomi kolesistektomi gastrik rezeksiyon inkarsere Femoral herni onarımı, apendektomi gibi operasyonlardan sonra çekal volvulus gelişen olgular bildirilmiştir.²⁰⁻²¹ Çekal volvulusun tek etkin tedavisi cerrahidir.¹⁴ Bu yüzden hızlı ve doğru tanı hastanın tedavisinin uygulanmasında ve olası komplikasyonların önlenmesinde önem arzeder. Çekal volvulusun oluş mekanizmasına göre 3 tipi bulunmaktadır. (Resim 4)



Resim. 4. En sık karşılaşılan kalın barsak volvulus şematik çizimleri a) a bascule type cecal volvulus (CV), b) a loop type CV, c) an axial type CV, d) a transverse colon volvulus, e) an organo-axial sigmoid volvulus and f) a typical sigmoid volvulus. C Vandendries ve arkadaşları. Diagnosis of colonic volvulus: findings on multidetector ct with three-dimensional reconstructions.Br J Radiol.2010 Nov;83(995):983-990.

Bunlar aksiyel torsiyon tipi (tip 1, loop tipi (tip 2) ve baskül tipi (tip 3)'dür).²² Aksiyel ve loop tipi volvulus vakaların çoğunluğunu oluşturmakta olup baskül tipi çekal volvulus nadir görülmektedir.²³ Aksiyel tip volvulusda; çekum kendi uzun eksenini boyunca dönerek aksiyel planda kıvrılır. Loop tipi çekal volvulusda, distandü çekum ters döner ve kıvrılır.²²

Çekal baskül tipi volvulusda ise çekum anteriora doğru torsiyon olmadan katlanır. Kıvrılma vasküler strangülasyonu indüklediği için baskül tipine oranla aksiyel ve loop tipinde strangülasyona yatkınlık fazladır.²⁴

BT ile akut karına yol açan çeşitli nedenler kolaylıkla saptanabilmektedir. Özellikle USG nin yetersiz kaldığı obesite durumlarında, retroçekal yerleşimli apandisit, derin yerleşimli sigmoid divertikülit, retroperitoneuma olan gastrointestinal perforasyon ve kapalı ans barsak obstrüksiyonu gibi durumlarda oldukça yararlıdır.²⁵ Çekal volvulusda, klinik ve muayene bulgularının spesifik olmaması nedeniyle BT bulgularının tanınması kritik bir öneme sahiptir.²²

.Çekal volvulusda ilgili olarak BT de girdap işareti tanısaldır.²⁶ Aksiyel ve loop tipi volvulusda kıvrılma olduğu için girdap işareti görülür. Buna karşın baskül tipi volvulusda kıvrılma olmadığı için girdap işareti görülmez.

Hastalar en sık olarak karın ağrısı, şişkinlik, gaz ve gaita çıkartamama, bulantı ve kusma şikayetleri ile hastaneye başvurmaktadır. Kolon volvulusu tanısı için fizik muayene, direkt karın grafileri, endoskopik incelemeler, baryum enema, bilgisayarlı tomografi ve MRI önemli yer tutmaktadır. Baryum enema, hem tanı hem de tedavi amaçlı kullanılabilen olup bazı klinikler tarafından yalnızca ertelenmiş definitif cerrahi öncesi kullanılabilen söylemektedir.²⁷ Baryumlu grafilerde kuş gagası veya mukosal spiral patern bulgusu gözlenebilmektedir. Direkt grafilerde, dilate ince barsak segmentlerinde hava sıvı seviyeleri görülür.

Aşırı dilate kolonun omega , coffe bean ve nonhaustral loop bulgusu (iç lastik bulgusu) volvulusların yaklaşık % 30'unda direkt grafilerde mevcuttur. Ayrıca günümüzde akut abdomenin değerlendirilmesinde daha sık olarak kullanılan bilgisayarlı tomografi tetkiklerinde, hava –sıvı seviyesi veren dilate barsak ansları ve whirl sign (girdap belirtisi) denilen torsiyon bölgesinde yuvarlak, yumuşak doku kitlesi gözlenebilir.²⁶

2.5.1. Volvulus Tedavisi

Kolon volvuluslarının tedavisi operatif ve non-operatif yöntemler olmak üzere iki ana başlık altında incelenebilir.

Hastaların genel durumu, yandaş hastalıklar ve diğer faktörler göz önüne alınarak non-operatif detorsiyon (baryum ya da saline enema, sigmoideskopi ya da kolonoskopi ve rektal tüp yerleştirilmesi) gangren ya da peritonit bulguları olmayan olgularda primer tedavi olmalıdır.²⁸⁻²⁹

Her ne kadar endoskopik girişim ile sigmoid volvulus olgularının %76-89'unda, çekal volvulus olgularının ise %50'sinde, başarılı bir şekilde detorsiyone olduğu bildirilse de, %21-57 oranında nüks gelişmektedir.²¹⁻³¹⁻³²⁻³³

Bu nedenle endoskopik detorsiyon işlemi başarılı olan tüm olgularda elektif şartlarda cerrahi girişim önerilmelidir.³¹⁻³⁴

Uygulanacak cerrahi girişimin türü konusunda bir fikir birliği yoktur ve birçok yöntem tanımlanmıştır. Basit detorsiyon ve detorsiyonla birlikte kolonun batın duvarına fiksasyonu, barsak beslenmesi iyi olan hastalar için önerilen yöntemler arasındadır. Fakat uygulanan bu yöntemler ile yüksek oranlarda nüks ve mortalite geliştiği bildirilmiştir. Extraperitonealizasyon, mezokoloplasti gibi başka yöntemlerde tarif edilmiştir, fakat bunlarında nüksü önlemedeki rolü kanıtlanamamıştır.³⁵⁻³⁶

Nüksü önlemede en etkili olduğu belirtilen yöntem rezeksiyondur. Rezeksiyon sonrası anastomos veya kolostomi/ileostomi uygulanması tartışma konusudur. Bir çok çalışmada iskemik olmayan kolonda primer rezeksiyon ve anastomos sonrası düşük morbidite ve mortalite oranları bildirilmektedir.³⁷⁻³⁸

Bazı çalışmalarda ise barsak temizliği yapılmamış kolonda anastomosun güvenli olmadığı, ameliyat esnasında yapılan kolonik lavajın buna bağlı komplikasyonların azaltılmasında etkili olabileceği belirtilmiştir.³⁹⁻⁴⁰ Rezeksiyon+anastomos uygulamasının avantajları tek aşamada kesin tedavinin uygulanması, ikinci ameliyat gerektirmemesi, hastanede kalış süresini kısa olmasıdır. Dezavantajı ise anastomos kaçağıdır. Mortalite oranı semptomların başlamasından tanının konmasına ve tedavinin uygulanmasına kadar geçen süreye, ilerlemiş yaşa ve yandaş hastalıklara bağlı olarak değişiklik gösterir. Mortalite oranı gangren

gözlemeyen olgularda %6-24, gangren saptanan olgularda ise %11-80 olarak rapor edilmiştir .

2.6.İskemi-Reperfüzyon Hasarı

Dokulara kan sağlayan damarların, bir pıhtı veya mekanik etkenle tıkanması sonucu dokunun beslenmesinin bozulmasına iskemi, doku kanlanmasının ilaçlarla veya mekanik müdahelerle yeniden sağlanmasına reperfüzyon denir. İskemi, organı veya dokuyu perfüze eden kan akımındaki yetersizliğe bağlı olarak gelişen geriye dönüşümlü veya dönüşümsüz hücre ve doku zedelenmesine neden olmaktadır.⁴³ İskemi sonrasında hücrelerde pek çok metabolik ve yapısal değişiklikler olmaktadır. Bunlardan biri; iskemin hücrede oksidatif fosforilasyonu bozarak hücre içinde adenozin trifosfat (ATP) ve fosfokreatin sentezinde azalmaya yol açmasıdır.

Bu durum hücre membranının ATP ye bağımlı iyonik pompa fonksiyonunu bozarak hücreye hücreye daha fazla kalsiyum, sodyum ve su girmesi ile sonuçlanmaktadır. İyonik pompa fonksiyon bozukluğunu takiben mitokondrial ve lizozomal harabiyet meydana gelir. Lizozomal proteolitik enzimlerin sitoplazmayı sindirmeleriyle hücre ölümü meydana gelir .⁴⁴ İskemi sonrasında o bölgedeki kan akımının yeniden sağlanması (reperfüzyon) ve hücre içine moleküler oksijenin yeniden sunulması ile birlikte serbest oksijen radikali(SOR) türevleri hızla oluşmaktadır. İskemi aynı zamanda endotel hücrelerinde bazı proinflamatuvar gen ürünlerinin (lökosit adezyon molekülü, sitokinler vb) ve biyoaktif bileşiklerin (endotelin, tromboksan A2 vb) sentezini arttırırken, bazı koruyucu gen ürünlerinin (yapısal nitrikoksit sentaz ,siklooksijenaz-2) ve bu enzimlerin ürünlerinin (nitrik oksit, prostosiklin) ekspresyon ve sentezini baskılamaktadır .⁴⁴⁻⁴⁵

Geri dönüşsüz hücre hasarını önleyebilmek için organa ve dokuya yeniden kan akımının sağlanması gerekmektedir. Ancak reperfüzyonun gerçekleştirilmesi, iskemik dokularda iskeminin dokuda ve organda oluşturduğu hasardan daha fazla bir hasara yol açabilmektedir .⁴⁶

İntestinal kan akımının belirli bir süre kesilmesi veya azalması sonrasında yeniden normal akımın sağlanması durumunda, İ-R hasarı meydana gelmektedir.⁴⁷⁻⁴⁸ İntestinal İ-R sonucunda reaktif oksijen türlerinin üretildiği ve bunların iskemik hasarda önemli rol oynadığı bilinmektedir.⁵⁰ İskemi sırasında hücresel enerji

depolarının tükenmesi, iskemik kaskat olarak bilinen olaylar zincirini tetiklemektedir. İskemik dokunun reperfüzyonu ise bir taraftan iskemi sırasında kaybolan bazı fonksiyonların geri gelmesini sağlarken diğer taraftan oksijen kaynaklı serbest radikallerin oluşumunu hızlandırarak daha ileri hasarlar oluşmasına yol açmaktadır.⁵⁰ İskemi sırasında oksijen yokluğuna bağlı olarak mitokondrial elektron transportu ve oksidatif fosforilasyon kapasitesi giderek azalmaktadır. ATP sentezi durmasına karşın, ATP kullanımı ve ATP hidrolizi sonucu oluşan ADP düzeyi artmaktadır.⁵⁰⁻⁵¹ Hücre içi ATP düzeyindeki azalma, pentoz fosfat metabolik yolunu etkileyerek NADPH+ H üretimini düşürmektedir. Pentoz fosfat yolunda üretilen NADPH+H lar hücrede yağ asidi, redükte glutatyon, kolesterol ve steroid hormon sentezi gibi birçok biosentetik yolda indirgeyici görevi yapmaktadır. Pentoz fosfat yolu, dolayısıyla da NADPH +H üretimindeki azalma oksidatif stresi artırarak iskemik kaskatı genişletmektedir. İskemi sırasında oksidatif mekanizmaların devreye girmesi, bu klinik problemin çözümünde antioksidanların kilit oynayabileceğini düşündürmüştür.⁵²

Reperfüzyonun dokular üzerinde, iskemiden daha fazla zararlı olduğunu ve bu zararların reperfüzyon süresi arttıkça arttığını bilinmektedir.⁵³

Organizmada oksidatif mekanizmalar sonucu oluşan SOR aşırı üretim veya vücuttaki oksidan/antioksidan dengenin bozulması durumunda, protein, lipid, karbonhidrat ve nükleotid gibi biyomolekülleri etkileyerek zararlı etki göstermeye başlar. Özellikle çoklu doymamış yağ asitleri, SOR nin zararlı etkisinden daha kolay etkilenir. Lipid yapısında bozukluk ve parçalanma lipid peroksidasyonuna neden olur. Membranlar çoklu doymamış yağ asitlerinden zengin oldukları için SOR etkisine açıktırlar ve membranda yapı ve fonksiyon bozuklukları oluşmaktadır.⁵⁴⁻⁵⁵

2.7. N-Asetilsistein (NAC)

NAC, intrasellüler glutatyon (GSH) prekürsörüdür ve karaciğerde glutatyon S-trasferaz aktivitesini belirgin olarak artırır. Bu aktivite, ajanın anti-oksidan, antikarsinojenik ve anti-mutajenik etkilerinin temelidir. NAC'ın, bakteriyel test sistemleri üzerindeki antimutajenik etkisi gösterilmiştir.⁵⁶ Bu ajanın mukolitik ve anti-oksidan etkileri uzun süredir bilinmektedir. Asetaminofen zehirlenmesi sonrası karaciğer hasarının ve radyografik kontrast maddelerinin üriner sistem üzerindeki

zararlı etkisinin önlenmesi amacıyla uzun süredir kullanılmaktadır.⁵⁷⁻⁵⁸ Yapılmış olan klinik çalışmalarda son derece güvenilir bir ilaç olduğu gösterilmiştir.⁵⁹

Non-enzimatik endojen antioksidanların önemlilerinden biri GSH'dır.⁶⁰ NAC SOR tarafından oluşturulan doku hasarına karşı koruyucu etkisi olduğu ve bu etkisini GSH düzeyini arttırarak, direkt scavenger olarak etki göstererek veya stabil nitrozotil türevleri oluşturarak gerçekleştiği bildirilmektedir.⁶¹⁻⁶² NAC'ın içinde olduğu birçok deneysel böbrek yetmezliği modeline karşı koruyucu rol oynadığı gösterilmiştir. Bir tripeptid (glutamil sisteinil-glisin) olan GSH; hidrojen peroksit ve organik peroksitlerin glutatyon peroksidaz etkisi ile indirgenmesinde ve ksenobiyotiklerin merkaptürat yolu ile detoksifikasyonunda yer almaktadır. Ayrıca, GSH direkt olarak serbest sülfidril grubu aracılığıyla hidrojen peroksit, süperoksit, hidroksil ve alkoksil radikalleri ile radikalleri ile etkileşime girebilmekte, böylece hücreyi oksidanların, elektrofilik maddelerin, serbest radikallerin hasarına karşı korumada önemli bir rol üstlenmektedir. Ayrıca doku için GSH konsantrasyonunun düştüğü durumlarda glikolitik enzim olan gliseraldehit-3-fosfat dehidrogenaz aktivitesinin ve doku ATP içeriğinin azaldığı gösterilmiş ve GSH un hücrel enerji durumunu etkileyebileceği ileri sürülmüştür. Hipoksik koşullarda kan ve doku GSH düzeylerinin azaldığı, lipid peroksidasyon ürünlerinin ise arttığı bildirilmektedir.⁶⁰

2.8. Atorvastatin

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri olan statinler HMG-CoA'nın mevalonata dönüşümünü engelleyerek kolesterol biyosentezini azaltır (Ek Tablo 1).

Total kolesterol ve Low density lipoprotein (LDL) kolesterol düzeylerini doza bağımlı olarak düşürür.⁶³ Başta statinler olmak üzere antihiperlipidemik ilaçların özellikle LDL kolesterol seviyesini düşürmek ve koroner arter hastalığı ile ilişkili mortalite ve morbite üzerine olan etki ve güvenirlikle pek çok randomize klinik çalışmada gösterilmiştir.⁶³⁻⁶⁴ Sonuç olarak lipid düşürücü tedavilerin, özellikle statinlerin kullanımı son yıllarda hızla artmıştır. Potent lipid düşürücülerden statinlerin bir üyesi olan ve en çok tercih edilen atorvastatin 1997'de kullanılmaya başlanmış ve bir yıl sonra yapılan karşılaştırmalı doz-etkinlik çalışmasında diğer HMG-COA redüktaz inhibitörlerine göre lipid ve lipoprotein düzeylerini daha fazla

düşürdüğü gösterilmiştir. Hiperlipidemide primer ve sekonder koruma amacı ile kullanılmakta ve kardiovasküler hastalıklara bağlı mortaliteyi azaltmaktadır.⁶⁵

Statinlerin aterosklerozda protektif ve serum lipid düzeylerini düşürücü etkilerine ek olarak anti-inflamatuar, sitokinleri ve adezyon moleküllerinin sekresyonunu ve düz kas hücrelerinin proliferasyonunu azaltıcı etkilerinin de olduğu ortaya konulmuştur.⁶⁶⁻⁶⁷⁻⁶⁸

Statinlerin Pleotropik Etkileri (Ek Tablo No: 2)

Bir ilacın amaçlanan etkisi dışında diğer sistemler üzerine olan farklı etkilerine pleotropik etki denir. Klinik çalışmalarda kardiovasküler olaylardaki azalma ile LDL kolesterol düzeyinin düşmesi arasındaki ilişkinin zayıf olması bu duruma sebep olabilecek başka mekanizmaların da olabileceğini düşündürmüştür. Statinlerin pleotropik etkileri vasküler inflamasyonu azaltması, endotel fonksiyonlarını düzeltmesi, antitrombik etki, aterosklerotik plağın regresyonu ve stabilizasyonunu sağlamasıdır. Diğer pleotropik etkileri arasında kardiyak transplant hastalarında rejeksiyon ve koroner vaskülopatinin azalması, onkoprotektif etkiler, arteriyel kompliansda azalma, insülin rezistansında düzelmedir.⁶⁹ Statinlerin pleotropik etkilerinin tümü 2 no'lu tabloda özetlenmiştir.

Statinlerin endotel üzerine etkisi: Statinlerin endotel fonksiyonlarındaki iyileştirici etkisinin lipid düşürücü etkisinden bağımsız olduğunu ileri süren birçok mekanizma gösterilmiştir. Bu mekanizmalar sonucunda:

1. Statinler endotelyel nitrik oksit sentetazı (eNOS) stimüle ederek ve up regülasyonunu sağlayarak endotelyel nitrik oksit (NO) üretimini arttırırlar.⁷⁰

2. Artmış LDL kolesterol seviyeleri endotelyal NO nun biyoyararlanımını azaltır. Endotelyal ENOS u dow regülasyona uğratar. Statinlerin bu eNOS dow regülasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir.⁷¹

3. Statinler eNOS mRNA stabilitesini arttırırlar bu da okside LDL varlığında eNOS ekspresyonunun korunmasını sağlar.⁷¹

4. Rho/Rho kinaz yolunun aktivasyonu Enos mRNA stabilizasyonunu azaltır. Statinler geranilgeranil pirofosfat oluşturarak, Rho/Rho kinaz sinyalizasyon aktivitesini inhibe ederler.⁷⁰

5. Statinler dolaşan adezyon molekülü P-selektin ve hücre içi adezyon molekülü (İCAM-1) İ Hiperkolesterolemik bireylerde azaltır. Statinlerin bu etkisi NO artışına yol açar .⁷² Bu bulgular statinlerin platelet ve lökosit adezyonunu azalttığı ve endotel hücre fonksiyonunu iyileştirdiğini gösterir.

6. Serin/treonin protein kinaz Akt (protein kinaz B), eNOS un aktivasyonunu sağlayarak NO üretimini artırır. Statinlerin Akt 1 endotel hücrelerde aktive ettiği tespit edilmiştir .⁷²

7. Statinler, doku plasminojen aktivatörü (t-PA) ekspresyonunu artırır. Potent vazokonstriktör ve mitojen olan endotelin-1 ekspresyonunu inhibe eder .⁷²

Statinler lipoproteinlerin aterojenik potansiyellerini azaltır; LDL, Very Low-Density Lipoprotein ,High-density lipoprotein (HDL) oksidasyonunu inhibe ederler. Aynı zamanda ateroskleroz gelişiminde anahtar rol oynayan okside LDL in monositler tarafından hücrede içine alınmasını engelleyerek etki gösterir.

HMG CoA redüktaz inhibisyonu ile mevalonat oluşumu önlenir. Mevalonat sadece kolesterolün değil çeşitli nonsteroid isoprenoid bileşimlerin (farnesyl-geranyl-geranylpyrophosphate) prekürsörü oldukları için HMG CaA redüktaz inhibitörleri pleotropik etki yapar. Mevalonat türevi isoprenoidlere kovalent bağlanması ile posttranslasyonel modifikasyona uğrayan pek çok protein tanımlanmıştır. Bu proteinler membran ilişkisi için zorunlu şekilde önceden pirenile olmalıdır. Bu ailenin üyeleri, hücre farklılaşması ve profilasyonu, hücre sinyalleri, hücre iskeleti hareketleri, inflammatör mediatörlerin yapımı ve endotel fonksiyonu gibi çok sayıda hücre işlevine katılmaktadır. Statinler sadece hipokolesterolemi yapmayıp aynı zamanda prenilasyon yolunu indirek olarak engelleyerek antioksidan ve antiinflamatuvar etki gösterirler .⁷³

Statinlerin antiinflamatuvar etkileri:

Son dekatta aterosklerotik lezyonların başlamasında inflamsyonun çok önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Statinlerin antiinflamatuvar etkileri multifaktöryeldir. Pravastatin, simvastatin, atorvastatin, fluvastatin ve serivastatin ile tedaviyle kültüre vasküler hücrelerde proinflamatuvar sitokinlerin (İL-1B,TNF A,İL-6) sentezi azalır. Benzer şekilde lökositlerde de hem sitokinlerin hem de matrix metalloproteinazların sekresyonunu azalttığı rapor edilmiştir.

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri etkinliklerinin yüksek oluşu ve diğer ilaçlara göre yan etkilerinin daha az oluşu nedeni ile genellikle belirgin bir uyum sorunu yaratmazlar. En sık görülen yan etkileri bulantı, kusma, diyare gibi gastrointestinal bozukluklar, başağrısı döküntü,periferik nöropati olarak belirtilmektedir. Statinler teratojenik etkileri nedeni ile gebelikte kontraendikedirler. Doğurganlık çağındaki kadınların bu ilaçları alırken ve bıraktıktan sonra bir ay sonrasına kadar kontraseptif ilaç almaları gerekir. Kıkırdak ve kemik gelişmesi üzerindeki potansiyel bozucu etkileri nedeniyle emziren kadınlarda da kontraendikedir. Klinik açıdan en önemli yan etkileri ise hepatotoksisite, rabdomyoliz ve ilaç etkileşimleridir.

Bugün için kullanımda olan atorvastatin, fluvastatin sodyum, pravastatin sodyum, simvastatin ve rosuvastatin HMG-CoA redüktaz inhibitörü ve hipokolesteromik bir ajan olarak yaygın kullanımı olan bir moleküldür. Farmakolojik ve biyokimyasal özellikleri itibari ile diğer statinlere benzemektedir. Ancak atorvastatinin diğer statinlere oranla hiperkolesterolemik etkisinin daha yüksek, rabdomyoliz ve transaminazları yükseltme oranının ise daha düşük olduğu yönündeki bilgilerden dolayı insanlar için protip olabileceği düşünerek araştırmamız için tercih ettik.⁷⁴ Statinler peritoneal fibrinolitik aktiviteyi artırarak peritoneal fibrin depolanmasını ve adezyon gelişimini önler.⁷⁵ Statinler bu etkilerini fibrinolitik aktiviteli t-PA arttırarak ve plazminojen aktivtör inhibitör-1 yapımını azaltarak yapmaktadır ve peritoneal fibrin depolanmasını önlemektedir.⁷⁵

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Deney Hayvanları

Bu deneysel çalışmamız için Abant İzzet Baysal Üniversitesi Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu tarafından 2013/44 no. ile 12.02.2014 tarihli kararı ile gerekli izin ve onay alınmıştır. Deney hayvanları çalışmamız ,Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Merkezinde, diğer çalışmalarımız ise Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi biokimya ,patoloji, farmakoloji laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir.

Uygun ısı ve beslenme şartlarına sahip sağlıklı yaklaşık 250-300 gram ağırlığında değişen 28 adet erkek ve dişi karışık Wistar albino cinsi rat seçilerek, 7'li

gruplar halinde 4 gruba rastgele ayrıldı. Ratlar deneyin başlamasından 10 gün önce tek tek kafeslerde standart yem ve su ile beslenip ortam koşullarına uyum göstermeleri sağlanmıştır.

Deney Grupları	Hayvan Sayısı/Grup
Laparotomi yapılan grup	Grup 1 N-7 (SHAM)
Volvulus+Detorsiyon, tedavi yapılmadı.	Grup 2 N-7 (KONTROL)
Volvulus+Detorsiyon+300 mg/kg N-Asetil Sistein İ.P. Detorsiyondan yarım saat önce.	Grup 3 N-7 (POZİTİF KONTROL)
Volvulus+Detorsiyon+ atorvastatin enjektabl 30mg/kg İ.P Detorsiyondan yarım saat önce.	Grup 4 N-7 (TEDAVİ GRUBU)

3.2 Cerrahi işlem

1. grup sham grubu oldu. Bu gruba uygun sterilizasyon ve saha temizliği %10'luk povidon iyodür (Baticon® solüsyon, Adeka, Türkiye) ile sağlandıktan sonra Ketamin hidroklorür 50mg/kg İ.P.(Ketalar Eczacıbaşı, İstanbul Turkey) ve Ksilazin flakon 10 mg/kg (Rompun Bayer İlaç) ile anestezi altında orta hattan yaklaşık 3 cm'lik insizyonla laparotomi yapıldı, 3-0 ipekle kapatıldı. Periferik venlerinden yaklaşık 1 cc kadar kan numunesi alındı. .2.grup kontrol grubuna sterilizasyon ve anestezi sağlandıktan sonra laparotomi+volvulus+detorsiyon yapıldı. Reperfüzyondan 1 saat sonra kan alınıp laparotomi kapatıldı. 3.gruba sterilizasyon ve anestezi sonrası laparotomi +volvulus+detorsiyon+n-asetil sistein ampul 300 mg/kg (Asist ampul, Hüsnu Arsan, Türkiye) intraperitoneal detorsiyondan yarım saat önce verildi, reperfüzyondan 1 saat sonra kan alınıp laparotomi 4-0 ipekle kapatıldı.4.gruba atorvastatin enjektabl 40mg/kg intraperitoneal detorsiyondan yarım saat önce verildi. Bu gruba sterilizasyon sağlandıktan sonra anestezi altında laparotomi+volvulus+detorsiyon yapıldı, reperfüzyondan 1 saat sonra kan alınıp, laparotomi 4-0 ipekle kapatıldı.

Post operatif devrede ratlara aneljezik olarak paracetamol ampul 100-300 mg/kg sc (Parol flakon,Türkiye) 4 saatte 1 yapıldı. Oral beslenme yapıldı.

Bir gün sonra sterilizasyon sağlandıktan sonra, anestezi altında tüm gruplara relaparotomi yapıldı, patolojik numuneler alındı ve kontrol kan numuneleri için intakardiak kan alınarak sakrifiye edildiler.

Atorvastatin enjektabl hazırlanması, Düzce Tıp Fakültesi Farmakoloji Laboratuvarlarında hazırlanmıştır. Atorvastatin Calsiyum (Bilim İlaç,Türkiye) temin edildi. Atorvastatin calsiyum,.D.M.S.O (dimetil sulfaxyl) içinde %66'da çözüldü. Final de D.M.S.O konsantrasyonu %1 olacak şekilde serum fizyolojik ile sulandırıldı. Gruptaki ratlara 40 mg/kg İ.P. verildi.

Yaptığımız deneysel volvulus modelinde transmural oklüzyonla birlikte tam venöz obstrüksiyon ve parsiyel arteryel olmaktadır. İskemi ve perfüzyon süreleri eşit tutulacak ve 1 saat olarak değerlendirilmiştir.

3.3.Biyokimyasal İnceleme

Kan numuneleri, santrifüj edilerek soğuk zincir gözetilerek taşındı. Serumda (MDA) malondialdehit, (GSH-PX) glutatyon peroxidaz, (CAT) katalaz, (SOD) superoksit dizmutaz iskemi parametrelerine bakıldı. İstatiksel değerlendirmesi yapıldı.

Serumda MDA ölçümü

Bu test, Ohkawa ve arkadaşları tarafından MDA düzeylerini belirlemede kullanılmıştır. Yöntem kısaca 50µl sodyum dodesil sülfat (SDS,%8.1)'a 100µl serum eklenir, vortekslenip oda sıcaklığında 10 dakika inkübe edilir. 375 µl asetik asit (Örnekler oda sıcaklığında soğumaya bırakılır. 1,25 ml bütanol piridin (15:1) eklenir, vortekslenir ve 1000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilir. 750 µl organik pembe tabaka 532 nm'de spektrofotometrik olarak takip edilir. Sonuçlar plazma için nmol/ml olarak tanımlanır .⁷⁸

Serum (GSH-Px) Glutatyon Peroksidaz Enzim Aktivitesi Ölçümü

GSH-px aktivitesi Lawrence ve Burk metoduna göre ölçülür. Reaksiyon karışımında 50 mm potasyum fosfat tamponu (ph=7), 1mM EDTA, 1 mM sodyum azide, 0,2 mM redükte NADPH, 1 EU/ml de glutatyon reduktaz (GSSH), 1 mM GSH,0,2 mM H2O2 içermektedir. Enzim kaynağından 0,1 ml alınarak, 0,8 ml yukarıdaki karışımdan ilave edildi. Bu ilave karışıma 0,1 ml peroksit solusyonu

ilave edilerek reaksiyon başlatılmadan önce 25⁰ C de inkube edildi. 5 dakika içinde 340 nm de absorbansları ölçülerek alındı .⁷⁹

Serum (CAT)Katalaz Enzim Aktivitesi Ölçümü

Serum katalaz aktivitesi Goth'ın açıklamış olduğu metoda göre yapıldı. 0,2 ml serum plazma örneği alınarak 1,0 ml substrata (pH=7 de 50 mM fosfat tamponu içinde her mililitre içersinde 65 mikromol H₂O₂ içermektedir.) 37⁰ C de 60 saniye inkube edilerek, bu enzimatik reaksiyon 32,4 mM amonyum moliblat ile sona erdirilmiştir. Örnek numune 405 nm de köre karşın spektrofotometre de ölçümleri alındı. Katalaz aktivitesi ku/L olarak ifade edildi .⁸⁰

Serum (SOD) Süperoksit Dizmutaz ölçümü

Total (Cu-Zn ve Mn) SOD aktivitesi ölçümleri Sun ve ark.⁸¹ yöntemine uygun olarak Burak ve ark.⁸² Modifikasyonuna göre gerçekleştirildi. Bu yöntemde SOD aktivitesi, ksantin/ksantin oksidaz sistemi ile üretilen superoksitin nitroblue tetrazoliumu (NBT) indirgemesi esasına dayanmaktadır. Oluşan superoksit radikalleri NBT' yi indirgeyerek renkli Formazon oluşturur ve 560 nm dalga boyunda maksimum absorbans verir. Enzim olmadığı ortamda bu indirgenme meydana gelip mavi-mor renk oluşmaktadır. Fakat ortamda SOD olduğunda NBT indirgenmeyip mavi-mor renk oluşmadığı durumda ise, enzim miktar ve aktivitesine bağlı olarak açık renk oluşmaktadır. Enzim bulunmayan kör değeri ile enzim bulunan numune absorbans değerleri hesaba katılarak enzimin % inhibisyonu hesaplandı. NBT reaksiyonunu %50 oranında inhibe eden enzim aktivitesi bir SOD ünitesi olarak kabul edildi. Serum için U/ml olarak saptandı .⁸²

Kitler CELL BİOPLAST İNC ve USNC Life Sciens Inc 'den temin edilmiş ve SHİMADSU Spectrofotometrede çalışılmıştır.

3.4.Histopatolojik İnceleme

Histopatolojik tetkikte; Sakrifiye edilen tüm ratların, çekum distal ileum assenden kolonları çıkarılarak serum fizyolojik ile yıkandı, formollü kaplara konarak patoloji labaratuvarına götürüldü. Çekumun antimezenterik yüzünden alınan doku örnekleri parafin bloklara kondu, 4 mikromilim kalınlığında kesitler alınarak Hemotoxilen-Eosin ile boyanarak ışık mikroskopunda preparatlar tek patolog tarafından kör olarak Synder in morfolojik değişiklikleri sınıflandırdığı skala

kullanılarak değerlendirildi. (Ek Tablo 3) Semi kantitatif histopatolojik değişikliklerde barsağın her bir katmanındaki kanama ödem,dejeneratif değişiklik deskuamasyon ve nekroz bölgelerine bakıldı.

3.5. İstatistiksel Analiz:

Niceliksel değişkenlere ait tanımlayıcı değerler ortalama, standart sapma ve ortanca değer (medyan) olarak tablolar halinde verilmiştir. Bu değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Ödem, kanama, deskuamasyon, nekroz ve gangren değişkenleri bakımından grupların karşılaştırılmasında Kruskall Wallis testi kullanılmıştır. Test sonucunda farklılık çıkan grupların incelenmesinde ise Dunn testinden yararlanılmıştır. 1. ve 2. Günde ölçülen parametreler bakımından grup farklılıklarının incelenmesinde tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılmıştır. ANOVA sonucunda çıkan farklılıklar Tukey testi ile değerlendirilmiştir. Gruplarda ayrı ayrı 1. ve 2. Gün ölçülen parametrelerin ortalamaları bakımından karşılaştırmalarda paired-t testinden yararlanılmıştır. 1. ve 2. Gün ölçülen değerlerin farkları alınarak grupların ortalamalarının karşılaştırılmasında ANOVA testi kullanılmıştır. İstatistik değerlendirmelerde $p \leq 0.05$ ise sonuç istatistik olarak anlamlı bulunmuştur. Hesaplamalarda PASW (ver. 18) programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Aşağıdaki tabloda gruplar arasında (SHAM, kontrol, pozitif kontrol, tedavi grubu) ödem, kanama, deskuamasyon, nekroz ve gangren değişkenleri bakımından karşılaştırılması sonucunda elde edilen tanımlayıcı istatistikler ve p değerleri yer almaktadır. Tablo incelendiğinde gruplar arasında ödem, kanama, deskuamasyon, nekroz ve gangren ortancaları bakımından anlamlı farklılıklar belirlenmiştir (her biri için $p < 0,05$). Farklılıklar detaylı olarak incelendiğinde, SHAM grubunun ödem ortancası, pozitif kontrol ve kontrol grubundan anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ($p=0,003$; $p < 0,001$). SHAM grubundakilerin kanama ortancası tedavi ve kontrol gurubundan anlamlı derecede düşük çıkmıştır ($p=0,048$; $p=0,007$). Deskuamasyon bakımından farklılıklar incelendiğinde ise SHAM grubunun ortancasının, pozitif kontrol ve kontrol gruplarından anlamlı derecede düşük olduğu

belirlenmiştir (p=0,043;p=0,005). Nekro ortancaları bakımından gruplar karşılaştırıldığında ise sadece SHAM grubunun ortancasının kontrol grubundan anlamlı derecede farklı olduğu görülmüştür (p=0,05). Diğer gruplar arasında ise nekroz ortancaları bakımından anlamlı farklılık gözlenmemiştir (her bir karşılaştırma için p>0,05). 24 saat sonra kontrol ve pozitif kontrol gruplarından birer denek exitus olmuştur.

Tablo- 4 patoloji sonuçları bakımından grupların karşılaştırılması *

	Grup	Ortalama	Medyan	Standart sapma	Minimum	Maximum	P
Odem	SHAM	0,0000	0	0,00000	0,00	0,00	<0,001
	KONTROL	2,7143	3	1,38013	1,00	4,00	
	POZİTİF KONTROL	1,8571	2	0,89974	1,00	3,00	
	TEDAVİ GRUBU	1,0000	1	0,00000	1,00	1,00	
Kanama	SHAM	0,0000	0	0,00000	0,00	0,00	0,007
	KONTROL	2,0000	2	1,15470	0,00	3,00	
	POZİTİF KONTROL	1,2857	1	1,11270	0,00	3,00	
	TEDAVİ GRUBU	1,5714	2	0,97590	0,00	3,00	
Deskuamasyon	SHAM	0,0000	0	0,00000	0,00	0,00	0,002
	KONTROL	2,1429	3	1,06904	1,00	3,00	
	POZİTİF KONTROL	1,8571	2	1,34519	0,00	3,00	
	TEDAVİ GRUBU	0,5714	0	0,97590	0,00	2,00	
Nekroz ve gangren	SHAM	0,0000	0	0,00000	0,00	0,00	0,033
	KONTROL	1,7143	3	1,60357	0,00	3,00	
	POZİTİF KONTROL	1,4286	2	0,97590	0,00	2,00	
	TEDAVİ GRUBU	0,5714	0	0,97590	0,00	2,00	

* Kruskal-Wallis testi

Aşağıdaki tabloda 1. Günde ölçülen MDA, GSHPX, Cat, SOD ortalamaları bakımından grupların karşılaştırılması sonucunda elde edilen tanımlayıcı istatistikler ve p değerleri yer almaktadır. Tablo incelendiğinde gruplar arasında GSHPX ortalamaları bakımından anlamlı farklılık olmadığı belirlenmiştir (p>0,05). Ancak MDA, Cat ve SOD ortalamaları bakımından gruplar arasında anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. Farklılıklar detaylı olarak incelendiğinde, kontrol grubunun MDA ortalamasının, SHAM ve Pozitif KoNTROL gruplarının MDA ortalamalarından anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (p=0,005;p=0,008). Benzer şekilde pozitif kontrol grubunun Cat ortalaması, diğer üç gruptan (SHAM, KONTROL, TEDAVİ KONTROL) anlamlı derecede yüksek çıkmıştır (her biri karşılaştırma için p<0,001). Kontrol grubunun SOD ortalaması SHAM, KONTROL, TEDAVİ KONTROL gruplarının SOD ortalamalarından anlamlı derecede yüksek bulunurken

(her biri için $p < 0,001$) SOD ortalaması bakımından diğer gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p > 0,05$).

Tablo 5 Birinci gün biyokimya sonuçları bakımından grupların karşılaştırılması *

		Ortalama	Standart sapma	Minimum	Maximum	p
MDA	SHAM	1,09286	0,235319	0,672	1,310	0,002
	KONTROL	2,67386	0,997492	0,731	3,522	
	POZİTİF KONTROL	1,18214	0,198211	0,945	1,511	
	TEDAVİ GRUBU	2,08343	1,174203	0,502	4,180	
GSHPX	SHAM	0,25243	0,068593	0,129	0,322	0,751
	KONTROL	0,26514	0,063154	0,155	0,349	
	POZİTİF KONTROL	0,28671	0,080135	0,190	0,407	
	TEDAVİ GRUBU	0,28729	0,071542	0,200	0,386	
Cat	SHAM	0,13329	0,032113	0,080	0,173	<0,001
	KONTROL	0,12671	0,018581	0,093	0,149	
	POZİTİF KONTROL	0,37429	0,054503	0,291	0,449	
	TEDAVİ GRUBU	0,18114	0,070172	0,129	0,285	
SOD	SHAM	13,32629	0,978441	11,981	14,437	<0,001
	KONTROL	17,69029	1,179833	16,006	19,134	
	POZİTİF KONTROL	13,81571	0,679664	13,006	15,112	
	TEDAVİ GRUBU	13,64586	1,606397	11,036	15,700	

* Tek yönlü ANOVA

Aşağıdaki tabloda 2. Günde ölçülen MDA, GSHPX, Cat, SOD ortalamaları bakımından grupların karşılaştırılması sonucunda elde edilen tanımlayıcı istatistikler ve p değerleri yer almaktadır. Tablo incelendiğinde gruplar arasında GSHPX ortalamaları bakımından anlamlı farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p > 0,05$). Ancak MDA, Cat ve SOD ortalamaları bakımından gruplar arasında anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. Farklılıklar detaylı olarak incelendiğinde, Kontrol grubunun MDA ortalamasının, SHAM ve Pozitif Kontrol gruplarının MDA ortalamalarından anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür ($p = 0,010$; $p = 0,036$). Benzer şekilde pozitif kontrol grubunun Cat ortalaması, diğer üç gruptan (SHAM, KONTROL, TEDAVİ KONTROL) anlamlı derecede yüksek çıkmıştır (her biri karşılaştırma için $p < 0,001$). Kontrol grubunun SOD ortalaması SHAM, KONTROL, TEDAVİ KONTROL gruplarının SOD ortalamalarından anlamlı derecede yüksek bulunurken (her biri için $p < 0,001$) SOD ortalaması bakımından diğer gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p > 0,05$).

Tablo 6 ikinci gün biyokimya sonuçları bakımından grupların karşılaştırılması *

		Ortalama	Standart sapma	Minimum	Maximum	p
MDA_2	SHAM	1,00714	0,257173	0,624	1,225	0,008
	KONTROL	2,56986	1,145517	0,512	3,722	
	POZİTİF KONTROL	1,25686	0,248714	0,948	1,593	
	TEDAVİ GRUBU	2,02000	1,230621	0,420	3,752	
GSHPX_2	SHAM	0,32800	0,045607	0,248	0,395	0,423
	KONTROL	0,43257	0,200967	0,207	0,854	
	POZİTİF KONTROL	0,37386	0,078334	0,276	0,534	
	TEDAVİ GRUBU	0,35917	0,070559	0,274	0,456	
CAT_2	SHAM	0,18971	0,054540	0,121	0,264	<0,001
	KONTROL	0,20200	0,053460	0,129	0,278	
	POZİTİF KONTROL	0,41814	0,096670	0,258	0,505	
	TEDAVİ GRUBU	0,23633	0,052914	0,177	0,304	
SOD_2	SHAM	14,13371	0,777516	12,852	14,845	<0,001
	KONTROL	18,14557	1,771975	15,128	19,968	
	POZİTİF KONTROL	14,44014	0,639128	13,854	15,784	
	TEDAVİ GRUBU	14,20100	0,621447	13,433	15,152	

* Tek yönlü ANOVA

Aşağıdaki tabloda her bir grup için ayrı ayrı 1. ve 2. Gün ölçümleri arasında farklılık olup olmadığının incelenmesi sonucunda elde edilen p değerleri yer almaktadır. Tablo incelendiğinde SHAM grubunda 2. Günde ölçülen Cat, GSHPX ve SOD ortalamaları 1. Günden elde edilen ortalamalardan anlamlı derecede yüksek çıkmıştır (sırasıyla p değerleri 0,020;0,008;0,008). Ancak 1. Günde ölçülen ve 2. Ölçülen MDA ortalamaları arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Kontrol grubunda 1. Günde ölçülen ve 2. Ölçülen MDA, GSHPX ve SOD ortalamaları arasında anlamlı farklılık görülmemiştir (her biri için $p>0,05$). Buna karşın kontrol grubunda 2. Günde ölçülen Cat ortalaması 1. Günden elde edilen ortalamalardan anlamlı derecede yüksek çıkmıştır (0,003). Pozitif kontrol grubunda 1. Ve 2. Günde ölçülen MDA ve Cat ortalamaları benzerdir ($p>0,05$) ancak 2. Ölçülen GSHPX ve SOD ortalamaları anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (her iki değişken için $p=0,002$). Tedavi gruplarında 1. Ve 2. Günde ölçülen MDA, Cat ve SOD ortalamaları benzerdir. Ancak tedavi grubunda 2. Günde ölçülen GSHPX ortalaması anlamlı derecede yüksektir ($p=0,004$).

Tablo 7 1. ve 2. Gün sonuçlarının her bir grupta ayrı ayrı karşılaştırılması*

Ratlar		Farkların ortalaması (1.gün – 2.gün)	Farkların Standart sapması	p
SHAM	MDA - MAD2	0,085714	0,124531	0,118
	GSHPX - GSHPX2	-0,075571	0,063235	0,020
	Cat - Cat2	-0,056429	0,038061	0,008
	SOD - SOD2	-0,807429	0,554628	0,008
KONTROL	MDA - MAD2	0,104000	0,266491	0,342
	GSHPX - GSHPX2	-0,167429	0,196473	0,065
	Cat - Cat2	-0,075286	0,041624	0,003
	SOD - SOD2	-0,455286	1,336460	0,402
POZİTİF KONTROL	MDA - MAD2	-0,074714	0,093952	0,080
	GSHPX - GSHPX2	-0,087143	0,046280	0,002
	Cat - Cat2	-0,043857	0,068282	0,140
	SOD - SOD2	-0,624429	0,322799	0,002
TEDAVİ GRUBU	MDA - MAD2	0,133500	0,230043	0,214
	GSHPX - GSHPX2	-0,070500	0,033321	0,004
	Cat - Cat2	-0,046500	0,073001	0,179
	SOD - SOD2	-0,897500	1,230511	0,134

* : Paired samples t-test

Aşağıdaki tabloda MDA, GSHPX, CAT ve SOD farkları ortalamaları bakımından (1.gün-2.gün farkı) grupların karşılaştırılması sonucunda elde edilen tanımlayıcı istatistikler ve p değerleri yer almaktadır. Tablo incelendiğinde fark ortalamaları bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür (her biri için $p>0,05$).

Tablo 8 birinci ve ikinci gün arasında meydana gelen değişim (fark) bakımından grupların karşılaştırılması

		N	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum	P
MDA FARK	SHAM	7	-0,08571	0,124531	-0,304	0,059	0,210
	KONTROL	7	-0,10400	0,266491	-0,362	0,403	
	POZİTİF KONTROL	7	0,07471	0,093952	0,003	0,270	
	TEDAVİ GRUBU	6	-0,13350	0,230043	-0,428	0,180	
GSHPX FARK	SHAM	7	0,07557	0,063235	0,017	0,210	0,337
	KONTROL	7	0,16743	0,196473	0,052	0,609	
	POZİTİF KONTROL	7	0,08714	0,046280	0,009	0,149	
	TEDAVİ GRUBU	6	0,07050	0,033321	0,026	0,110	
CAT FARK	SHAM	7	0,05643	0,038061	0,024	0,110	0,730
	KONTROL	7	0,07529	0,041624	0,027	0,136	
	POZİTİF KONTROL	7	0,04386	0,068282	-0,091	0,130	

	TEDAVİ GRUBU	6	0,04650	0,073001	-0,047	0,173	
SOD FARK	SHAM	7	0,80743	0,554628	0,305	1,801	0,836
	KONTROL	7	0,45529	1,336460	-2,404	1,698	
	POZİTİF KONTROL	7	0,62443	0,322799	0,111	1,023	
	TEDAVİ GRUBU	6	0,89750	1,230511	-0,795	2,815	

* : Tek yönlü ANOVA

5. TARTIŞMA

Bu deneysel çalışma ,volvulus yapılarak iskemi-perfüzyon hasarına maruz bırakılan ratlarda, atorvastatinin etkisi araştırıldı. NAC pozitif kontrol grubu yapılarak, atorvastatinin NAC ' a yakın etken bir yapıya sahip olduğu görüldü.

Volvulusda mekanik barsak tıkanıklığının yanında, vasküler tıkanıklıkda söz konusu olduğundan, kolonoskopi veya diğer işlemlerle detorsiyon sonrası reperfüzyon sırasında hasarı önlemek için verilen bir çok madde için de daha önce denenmemiş olan atorvastatini kullandık.

İskemi sonrası reperfüzyon hasarı oluşması için iskemi süresinin kısa olması lazımdır.⁷⁵Kısa süreli 2-5 dakika gibi olan iskemi-reperfüzyonlarda oksidanlar oluşmaktadır .⁷⁶İskemide 60 dakikaya kadar oksijen radikallerinin arttığı, iskeminin 120 dakikadan uzun sürdüğü durumlarda ise azaldığı gösterilmiştir .⁷⁶İskeminin uzun sürdüğü durumlarda oluşan hasar reperfüzyon sonrası oluşacak hasarın tespitini güçleştirdiği için iskemi süresini 60 dakika olarak kabul ettik.

Histopatolojik sonuçlara göre, rakamsal değerlerde ödem, kanama, dejeneratif değişiklik deskuamasyon, nekroz ve gangren skalasına göre, lezyonlar 2. grupta artmış, 3.grup ve 4. grupta ise lezyonlarda belirgin azalma tespit edilmiştir.(Ek Tablo 9)İstatistiksel olarak ise, sham grubu hariç nekroz ortancaları bakımından anlamlı farklılık gözlenmemiştir (her bir karşılaştırma için $p>0,05$).

Reperfüzyonu takiben dokularda oluşan oksijen radikalleri hücre zarındaki fosfolipidlerin yağ zincirlerinin peroksidasyonuna yol açar MDA oluşur .⁷⁵

Otomiri ve Tagesson sıçanlarda 5 dakikalık reperfüzyon sonrası mukosa ve plazma MDA düzeylerinin 3-4 misli arttığını bildirmiştir .⁷⁷

Terminal ileumdaki MDA muhteviyatındaki artış iskemi- perfüzyonu takiben atorvastatinle belirgin olarak inhibe edilir.⁸³

İskemi-perfüzyon hasarı üzerine etkinliği yapılan birçok deneyde kanıtlanmış olan NAC'ın (Sun ve ark) yaptığı, NAC ve indometazinin intestinal reperfüzyon modeline olan etkilerini gösteren çalışmalarında NAC'ın endotelial ve epitelyal bariyer bütünlüğünü sağladığını göstermişlerdir. Yine NAC'ın reperfüzyon zedelenmesini engellemede etkili olduğunu belirlemişlerdir.⁸⁴

Başka deneysel çalışmada NAC'ın reperfüzyon zedelenmesini önlemek için adezyon molekül inhibisyonu yaptığını peroksinitriti inhibe ettiğini ve nötrofillerin azalmasını sağladığı gösterilmiştir.⁸⁵

Demir ve arkadaşları, İ-R hasarında karaciğerde lipid peroksit düzeylerinin arttığını ve NAC uygulamasının doku lipid peroksit düzeyinde azalmaya yol açtığını öne sürmüşlerdir.⁸⁶

Çalışmamızda deneysel olarak volvulusda oluşturulan iskemi-perfüzyon hasarında akut dönemde verilen tek doz atorvastatin tedavisinin, oksidatif hasarın bir belirteci olan lipid peroksidasyonunun son ürünü olan artmış MDA düzeyini düşürdüğü görüldü.

Kontrol grubunun MDA ortalamasının, SHAM ve Pozitif KoNTROL gruplarının MDA ortalamalarından anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,005$; $p=0,008$). Ancak 1. Günde ölçülen ve 2. Ölçülen MDA ortalamaları arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Doğal antioksidan sistem SH, glutatyon peroksidaz, katalaz, bilirubin, superoksid dizmutaz, peroksidaz, ürik asit, redükte glutatyon, vitamin E ve vitamin C gibi birçok madde ve enzimden meydana gelmiş olup serbest oksijen radikallerine karşı dokularda koruma görevi yapar yani serbest oksijen radikallerinin lipid peroksidasyonunu önler.⁷⁵

Kontrol grubunun SOD ortalaması, SHAM, KONTROL, TEDAVİ KONTROL gruplarının SOD ortalamalarından anlamlı derecede yüksek bulunurken (her biri için $p<0,001$) SOD ortalaması bakımından diğer gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). SOD verileri MDA gibi iskemi-reperüzyonda yüksek, medikal tek doz uygulanan NAC ve Atorvastatin tedavilerinde düşmektedir.

GSH-Px ve Katalaz değerlerinde anlamlı bir değişiklik tespit edilmemiş olup,değerler biraz yüksek çıkmıştır.İstatiksel olarak pozitif kontrol grubunun Cat ortalaması, diğer üç gruptan (SHAM, KONTROL, TEDAVİ KONTROL) anlamlı derecede yüksek çıkmıştır (her biri karşılaştırma için $p<0,001$). Gruplar arasında GSHPX ortalamaları bakımından anlamlı farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$).

6. SONUÇ

Volvulusdaki detorsiyon sonrası iskemi-perfüzyon hasarına yönelik olarak deneysel olarak atorvastatin kullanımının sonuçlarının,asetil sistein kullanımına benzer sonuçlar olduğu görüldü.Deneylerin daha kapsamlı olarak diğer statinlerle ve maddelerle yapılmasına ihtiyaç vardır.(Ek Tablo 10)

7. KAYNAKLAR

- 1.Jonh E.Skandalakis,Cerrahi Anatomi Palme Yayıncılık 2008,S.863
- 2.Carlos J.Jose C,Kelley R.Sindirim Sistemi,Temel Histoloji;Barış Kitabevi,1.baskısı 368-9,1999
- 3.Buğra D.Kolon,Rectum,Anal Bölge Anatomisi,Türkiye Klinikleri Cerrahi. 2004:1-11
- 4.Romolo JL.Embriyology and anatomy of the colon.Schackelford Surgery of the alimentery Tract, ed:George D.Zuideman . 1996:4:3-16
- 5.Sayek İ.Temel Cerrahi 3.Baskı Ankara Güneş Kitabevi Ltd.ş.2004;1243-1251
- 6.Keith L.Moore Arthur F.Dalley Pelvis ve Perineum,Kliniğe Yönelik Anatomi,Nobel Kitabevi 4.Baskı,385-8,İstanbul,2007
- 7.Ebru Menekşe.Deneysel kolit modeli üzerine 3-amino benzamidin in kolon patlama basıncı üzerine etkisi. Uzmanlık tezi.Tez danışmanı Op.Dr.Abdullah Eroğlu.Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2.Cerrahi Kliniği, Ankara 2007
- 8.Kotzel SH, Van der Merwed,O Riain MJ,The Topography and Gross Anatomy of the Gastrointestinal Tract of the Cape Dunemole-rat(*Bathyergus suillus*) Anat.Histol.Embryol.35,259-264,2006.

9. Guyton Arthur C. Gastrointestinal Sistemde Sindirim ve Absorbsiyon. Texbook of medikal Physiology; 3. baskı. 1143-4, İstanbul, 1989
10. Mulas C, Bruna M, Garcia-Armengol J, Roig JV. Management of colonic volvulus. Experience in 75 patients. Rev Esp Enferm Dig 2010; 102; 239-48
11. Chang JG, Shelton A, Welton ML. In: Volvulus: Dogherty GM, Way LW, Editors. Surgical Diagnosis and treatment. 10 th ed. Connecticut Appleton and Lance; 1994. p. 675-7
12. Neil DA, Reasbeck PG, Reasbeck JC, Effeney DJ. Caecal volvulus: Ten year experience in an Australian teaching hospital. Ann R Coll Surg Eng 1987; 69: 283-5
13. Udezue NO. Sigmoid volvulus in Kaduna, Nigeria, Dis Colon Rectum 1990; 33: 647-9
14. Madiba TE, Thomson S. The management of caecal volvulus. Dis Colon Rectum 2002; 45: 264-7
15. Sarioğlu A, Tanyel FC, Büyükpamukçu N, Hiçsönmez A. Colonic volvulus: a rare presentation of hirschsprungs disease. J Pediatr Surg 1997; 2: 117-8
16. Berger JA, van Leersum M, Plaisier PW. Cecal volvulus: case report and overview of the Literature. Eur J Radiol Extra 2005; 55 101-3
17. Montes H, Wolf J. Cecal volvulus in pregnancy. Am. J. Gastroentero 1999; 94(9): 2554-6
18. Frank AJ, Goffner LB, Fruauff AA, Losada RA. Cecal volvulus: the CT whirl sign. Abdomi İmaging 1993; 18(3): 288-9
19. Torregiani WC, Brenner C, Micallef M. Case report: cecal volvulus in association with a mesenteric dermoid. Clin Radiol 2001; 56(5): 430-2
20. Jordan GL Jr, Bears OH. Volvulus of the cecum as a postoperative complication; report of six cases. Ann Surg 1953; 137(2): 245-9
21. McIntosh SA, Ravichandran O, Wilmink AB, Baker A, Purusotham AD. Cecal volvulus occurring after Laparoskopik appendektomy. JSLS 2001; 5(4): 317-8
22. Perrin RS, Kunberger LE. Cecal volvulus. Am J Roentgenol 1998; 171(3): 860
23. Delabrousse E, Sarlieve P, Saille N, Aubry S, Kastler BA. Cecal volvulus; CT findings and correlation with pathophysiology. Emerg Radiol 2007; 14(6): 411-5
24. Rabin MS, Richter IA. Cecal bascule: a potential clinical and radiological pitfall, Cace reports. S. Afr Med J 1978; 54(6): 242-4

25. Puylaert JB, van der Zant FM, Rijle AM. Sonography and the acute abdomen: Practical considerations. *Am J Roentgenol* 1997;168(1):179-86
26. Khurana B. The whirl sign. *Radiology* 2003;226(1):69-70
27. Consorti ET, Liu TH. Diagnosis and treatment of caecal volvulus. *Postgrad med J* 2005;81(962):772-6
28. Salas, Angel CA, Salas N, et al. Sigmoid volvulus in children and adolescents. *J Am Col Surg* 2000;190:717-723
29. Gibney EJ. Volvulus of the sigmoid colon. *Surg Gynecol Obstetrics* 1991;173:243-248
30. Margolin DA, Whitlow CB. The pathogenesis and etiology of colonic volvulus. *Semin colon Rectal Surg.* 1999;10::129-38
31. Brothers TE, Strodel WE, Eckhauser FE. Endoscopy in colonic volvulus. *Ann Surg* 1987;206:1-4
32. Hirtunen KM, Syrja H, Matikainen M. Colonic volvulus. Diagnosis and results of treatment in 82 patients. *Eur J Surg.* 1992;158:607-611.
33. Grossman EM, Longo WE, Stratton MO, et al. Sigmoid volvulus in Department of Veterans Affairs Medical Centers. *Dis Colon Rectum* 2000;43:414-418
34. Mangiante EC, Croce MA, Fabian TC, et al. Sigmoid volvulus. A four-decade experience. *Am Surg.* 1989;55:41-44
35. Gibney EJ. Volvulus of the sigmoid colon. *Surg Gynecol Obstetrics* 1991;173:243-248
36. Alegun Y. Mesosigmoplasty as a definitive operation treatment of acute sigmoid volvulus. *Dis Colon Rectum* 1996;39:579-581
37. Oren D, Atamanalp SS, Aydinli B, et al. An algorithm for the safety of sigmoid resection: experience with 827 cases. *Dis Colon Rectum* 2007;50:489-497.
38. Naaeder SB, Archampong EQ. One stage resection of acute sigmoid volvulus. *Br J Surg.* 1995;82:1635-1636
39. Foster ME, Johnson CD, Billing PJ, et al. Intraoperative antegrade lavage and anastomosis healing in acute colonic obstruction. *Dis Colonic obstruction.*
40. Sule AZ, Iya D, Obekpa PO, et al. One-stage procedure in the management of acute sigmoid volvulus. *JR Coll Surg Edinb.*

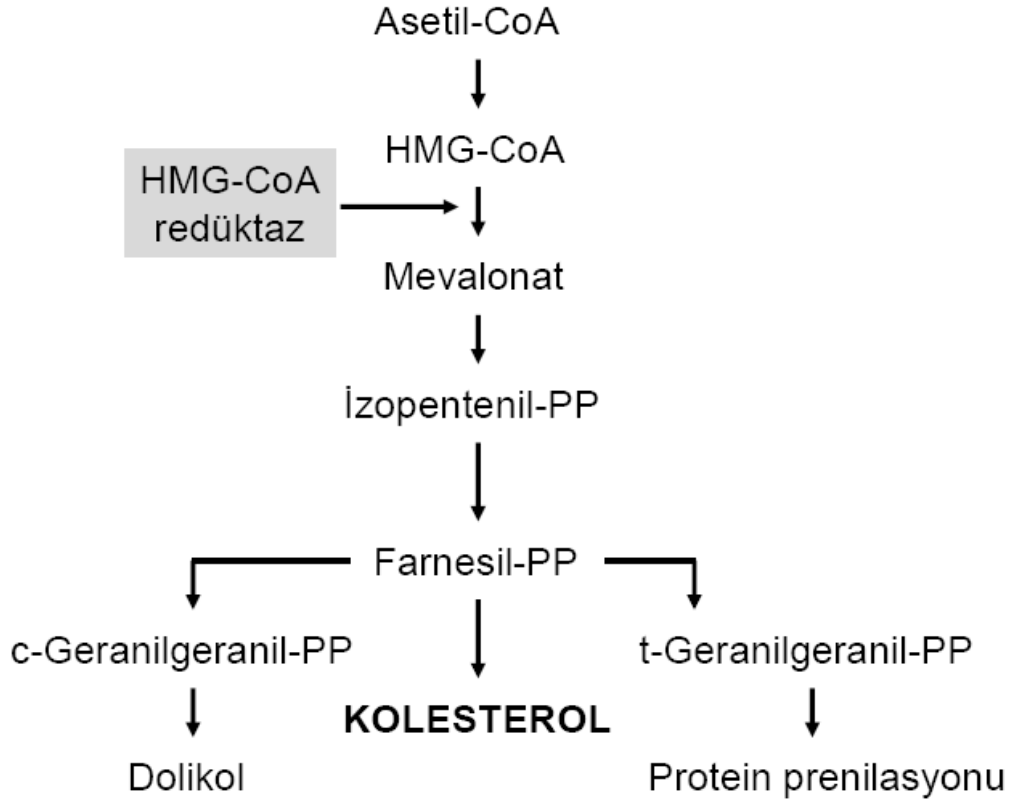
41. Ballantyne GH, Bradner MD, Breat RW Jr, Ilstrup DM, Volvulus of the colon. Incidence and mortality. *Ann Surg* 1985;202:83-92
42. Kuzu MA, Aslar AK, Saran A, et al Emergent resection for acute sigmoid volvulus: results of 106 consecutive cases, *Dis Colon Rectum* 2002;45:1085-1090
43. Siemionow M, Arslan E. Ischemia/reperfusion injury. A review in relation to free tissue transfers. *Microsurgery*, 2004;24:468-475
44. Akgün Y, Batun S, Taçyıldız İ, Akkuş M, Ketani A. Deneysel iskemi reperfüzyon modelinde değişik koruyucu ajanların etkilerinin biokimyasal ve histopatolojik olarak değerlendirilmesi. *Klinik ve Deneysel Cerrahi Dergisi*. 1996;13-17
45. Aydoğdu N, Kaymak K, Yalçın Ö. Sıçanlarda böbrek iskemi/reperfüzyon hasarında n-asetilsisteinin etkileri. *Fırat Tıp Dergisi*. 2005;4:151-155
46. Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury. *J Pathol*. 2000;190:255-266
47. Collard CD, Gelman S. Pathophysiology, Clinical manifestations and Prevention of Ischemia-Reperfusion Injury. *Anesthesiology*. 2001;94:1133-1138
48. Cabeza J, Motilva V, Martin MJ, De Lastra CA. Mechanisms involved in gastric protection of melatonin against oxidant stress by ischemia-reperfusion in rats. *Life Sci*. 2001;68:1405-1415
49. Slavikova H, Lojek A, Hamar J, Duskova M, Kubala L. Total antioxidant capacity of serum increased in early but not late period after intestinal ischemia in rats. *Free Radic Biol Med*. 1998;25:9-18
50. İşlekel H, İşlekel S, Güner G. Biochemical mechanism and tissue injury of cerebral ischemia and reperfusion. *J Neurol Sci*. 2000;7:1984-2000
51. Liu TZ, Stern A. Assessment of the role oxidative stress in human diseases. *J Biomed Lab Sci* 1998;10:12-28
52. Gözükara EM. Biokimya. Ankara Nobel Tıp Kitabevleri. 2000;923-941
53. Ekingen G, Ceran C, Demirtola A, Demiroğulları B. İnce barsak iskemi reperfüzyonunda reperfüzyon süresinin biyokimyasal değişiklikler ve anastomoz iyileşmesine etkisi. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2006;13:7-12
54. Kurtuluş H, Eskiocak S, Tütüncüler F, Başaran Ü.N, Gülen Ş. Sistemik Hipoksi Geliştirilmiş Yenidoğan ratlarda N-Asetilsistein uygulamasının etkileri. *Turkish Journal of Biochemistry*, 2003;28:40-44

- 55.Kandilci HB,Gümüşel B,Akciğerlerde iskemi-reperfüzyon hasarı ve iskemik ön koşullama.Hacettepe Üniversitesi,Eczacılık Fakültesi Dergisi.2005;1:35-49
- 56.Slusser SO,Grotyohann LW,Martin LF,Scaduta RC.Glutathion catabolism by the ischemic rat kidney.Am J Physiol.1990;258:1546-1553.
- 57.Congreave IA. N-acetylcyteine;farmacological condirations and experimental and clinical applications.Advances in Pharmacology,1997;38:205-227
- 58.Tepel M, Van Der Giet M,Schwarzfeld C,Laufer U,Liermann D,Zidek W.Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine.New England Journal of Medicine.2006;343:180-184
- 59.Bailey B,McGuigan MA.Management of anaphylactoid reactions to intravenous N-acetylcysteine.Annals of Emergency Medicine.1998;31:710-715
- 60.Avi A,Weinbraum AK,Edith Hochhauser AH.Liver glutatione lever influences myocardial reperfüsion injury following liver ischemia-reperfusion. Med Sci Monit. 2001;7:1137-11
- 61.Conesa LE,Valero F, Nadal JC ve ark,N-acetyl-cysteine improves renal medullary hipoperfüsion in acute renal failure.Am J.Physiol.2001;281:730-737
- 62.Abbasoğlu SD,Balkan J.Kanbağlı E ve ark.Aminoguanidin ve N-asetilsisteinin endotoksemik sirozlu sıçanlarda karaciğer hasarı oksidatif ve nitrozatif stres üzerine etkisi.Kocatepe Tıp Dergisi 2004.5:27-32
- 63.Marz W,Köenig W.HMG-CoA Reductase inhibition:anti-inflammatory effects beyond lipid lowering.J Cardiovasc Risk. 2003 Jun:169-79
- 64.Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a brode range of initial cholesterol levels.The long-term intervention with Pravastatin in ischaemic Disease study Group.N ENG J MED.1998 Nov 5;339(19):1349-57
- 65.Özkan Y,Koca SS,Gürsu F,Sonkaya E,Poyrazoğlu OK,Emir Dönder E,Hiperlipidemik Hastalarda Atorvastatin tedavisinin Serum Paraoksonaz 1 Düzeyine Etkisi.Firat Tıp Dergisi 2004;9(4):123-6
- 66.Oda H,Keane WF.Recent advances in statins and the kidney. Kidney İnt Suppl 1999;71:2-5.
- 67.Schonbeck U,Libby P.CD40 signalling and plaque instability. Cire Res.2001 Dec 7;89(12):1092-103

68. Rabbani R, Topol EJ. Strategies to achieve coronary arterial plaque stabilization. *Cardio. Research* 1998;41:402-17
69. Davignon J, Leiter LA. Ongoing clinical trials of the pleiotropic effects of statins. *Vasc Health Risk Manag.* 2005;(1):29-40
70. Cicha I, Schneiderhan-Marra N, Yilmaz A, Garliehs CD, Goppelt-Strube M. Monitoring the cellular effects of HMG-CoA reductase inhibitors in vitro and ex vivo. *Arterioscler Thromb Vas Biol.* 2004 Nov;24(11):2046-50 Epub 2004 Sep 23
71. Rikitake Y, Liao JK. Rho GTPase, statins, and nitric oxide. *Circ Res.* 2005 Dec 9;97(12):1232-5
72. Mason JC. The statins-therapeutic diversity in renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2005 Jan;14(1):17-24
73. Li M, Losordo DW. Statins and the endothelium. *Vascul Pharmacol.* 2007 Jan;46(1):1-9. Epub 2006 Jun 21
74. Jones P, Kafenek S, Laurora I, Hunnighake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the curves study). *Am J Cardiol.* 1998 mar 1; 81(5):582-7
75. Zimmerman BJ, Granger DN: Reperfusion injury. *Surg Clin North Am*, 72:65-83, 1992
76. Nilsson UA, Aberg J, Aneman A, Lundgren O: Feline intestinal ischemia and reperfusion. Relation between radical formation and tissue damage *Eur Surg Res.* 25-20, 1993
77. Otomiri T, Tagesson C: Gingkobiloba extract prevents mucosal damage associated with small intestinal ischemia *Scand J Gastroenterol.* 24:666, 1989
78. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animals and tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem.* 1979.95:351-358
79. Lawrance, R.A., Burk, R.R. 1976, Glutathione peroxidase activity in Selenium-deficient rat liver, *Biochem Res Commun*, 71(4):952-958
80. Goth L. 1991. A simple method for determination of serum catalase activity and revision of reference range, *Clin Chim Acta*: 196:143-153
81. Sun Y, Oberley LW, Li Y (1988) A Simple method for Clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 34(3):497-500

82. Durak I, Yurtaslan Z, Canbolat O, Akyol O, (1993) A methodological approach to superoxide dismutase (SOD) activity assay based on inhibition of nitroblue tetrazolium (NBT) reduction. *Clin Chim Acta* 214 (1):103-4
83. Naito, Y., Katada, K., Takagi, T., Tsubai, H., Kuroda, M., Handa, O., Kokura, S., Yoshida, N., Ichikawa, H., Yoshikawa, T., 2006. Rosuvastatin reduces rat intestinal ischemia-reperfusion injury associated with preservation of endothelial nitric oxide synthase protein. *World J. Gastroenterol.* 12:2024-2030.
84. Sun Z, Lason A, Olenders K, Deng X, Andersson R. Gut barrier permeability, reticuloendothelial system function and protease inhibitor levels following intestinal ischaemia and reperfusion effects of pretreatment with N-acetyl-L-cysteine and indomethacin. *Dig Liver Dis.* 2002;34:560-569.
85. Cuzzocrea S, Mazzone E, Costantino G, Serraino I, De Sarro A, Caputi AP. Effects of n-acetylcysteine in a rat model of ischemia and reperfusion injury. *Cardiovasc Res.* 2000;34:560-569.
86. Demir S, İnal-Erden M. Pentoxifylline and N-acetylcysteine in hepatic ischemia/reperfusion injury. *Clin. Chim Acta.* 1998;275:127-135

8. EKLER



Tablo 1 . HMG-CoA redüktaz inhibitörleri olan statinler HMG-CoA'nın mevalonata dönüşümünü engelleyerek kolesterol biyosentezini azaltır.

Tablo 2. Statinlerin pleotropik etkileri

Endotelial fonksiyona etki	Koroner endotelial hücre fonksiyonunu koruma Myokardiyal perfüzyonu koruma Koroner vaso vasorumu koruma eNOS ekspresyonunu artırma Endotelin-1 ekspresyonunu artırma
Anti-trombotik etki	Endotelial hücrede fibrinolitik aktivite artışı Doku faktör ekspresyonunu azaltma Trombosit aktivasyonunu azaltma Serebral iskemi ve stroke azaltma
Anjiogenezise etki	Anjiogenezise etkisi bifazik; düşük dozda artırma, yüksek dozda azaltma Fosfolipaz 3-kinase/Akt aktivitesini artırma Dolaşan endotelial prekürsörleri artırma
Antiinflamatuvar etki	Pro-inflamatuvar sitokinleri azaltma Endotelial hücre aktivasyonunu azaltma NO aktivasyonunu artırır ve NF-κB aktivasyonunu azaltma Lökosit-Endotelial hücre adezyonunu azaltma CRP'yi azaltma
Vasküler koruyucu etki	İskemi-reperfüzyon hasarını azaltma Endotel hücrelerinde DAF (decay-accelerating factor) ekspresyonunu artırma

	Kompleman aracılı hasarı azaltma eNOS ekspresyonunu artırma Fosfolipaz 3-kinase/Akt aktivitesini artırma
İmmunmodulatuvar etki	Natural-killer ve T hücre aktivasyonunu azaltma Monosit aktivasyonunu azaltma IFN γ MHC klas II inhibisyonunu azaltma
Anti oksidan etki	LDL oksidasyonunu azaltma Süperoksit formasyonunu azaltma Kardiak hipertrofiyi azaltma NAD(P)H oksidaz inhibisyonu
Renal hastalıkta etki	eNOS artırma Hipertansiyonu azaltma Renal hemodinamiklerde düzelme TGF β 1 ve fibrozisi azaltma Renal fonksiyonlarda düzelme
Plak stabilize edici etki	Kollajen sentezini artırma İnflamatuvar hücre infiltrasyonunu azaltma Makrofaj matriks metalloproteinaz sentezini azaltma İn vivo plak stabilitesini artırma

Tablo 3. Synder in ratlarda experimental asendan kolon volvulusunda oluşan morfolojik değişiklikleri sınıflandırdığı semikantatif histopatolojik değişiklikler

1-Barsağın her bir katmanı(mukosa,submukosa,muskularis)için ayrı ayrı kanama ve ödem (0-4) arasında skorlandı

0:Yok

1:Çok dikkatli araştırılırsa ödem/kanama var.

2:Kolaylıkla fark edilen ama yaygın olmayan ödem/kanama var.

3:Ekstansif kanama/ödem var ama normal arşitektür bozulmamış

4:Normal arşitektürü bozacak şekilde ekstansif kanama/ödem var.

2-Yüzey epitelinde dejeneratif değişiklikler ve desquamasyon

0:Desquamasyon ve dejeneratif değişiklikler yok.

1:Desquamasyon yok,dejeneratif değişiklikler var.

2:Yüzey epitelinin az bir kısmında desquamasyon.

3:Yüzey epitelinde yaygın desquamasyon.

(Dejeneratif değişiklikler: nüve/sitoplazma oranı bozulmuş; sitoplazmada koagülasyon depozitleri;mukus sekresyonunda azalma;nukleolusda belirginleşme)

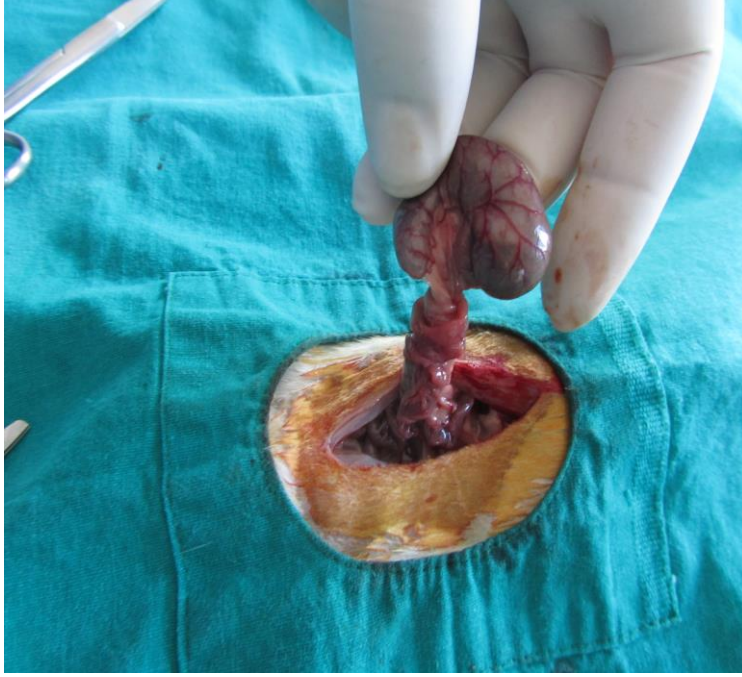
3-Barsak duvarında nekroz ve gangren

0:Nekroz ve gangren yok

1:Yüzey epiteli muscularis mucosaya kadar nekroze

2:Nekroz muscularis mucosayı aşmış,submucosaya kadar ilerlemiş

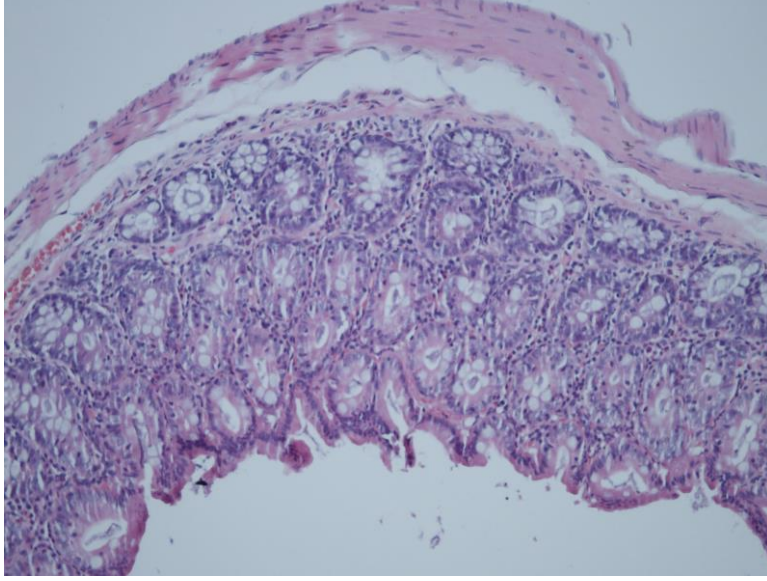
3:Muscularis propria ya kadar derin nekroz



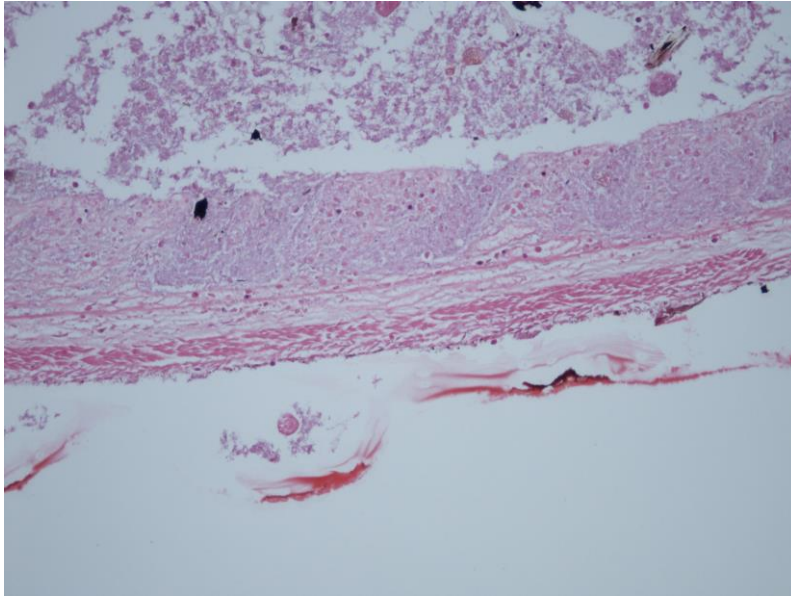
Resim5. Ratlarda deneysel çekum-assenden kolon volvulusu oluşturulması



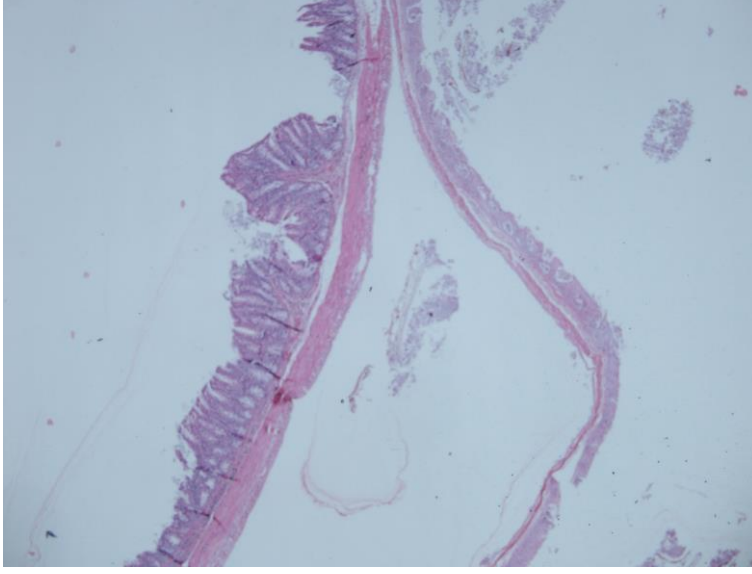
Resim 6.Median laparotomi yapılmış ratlara periton içi atorvastatin verilmesi



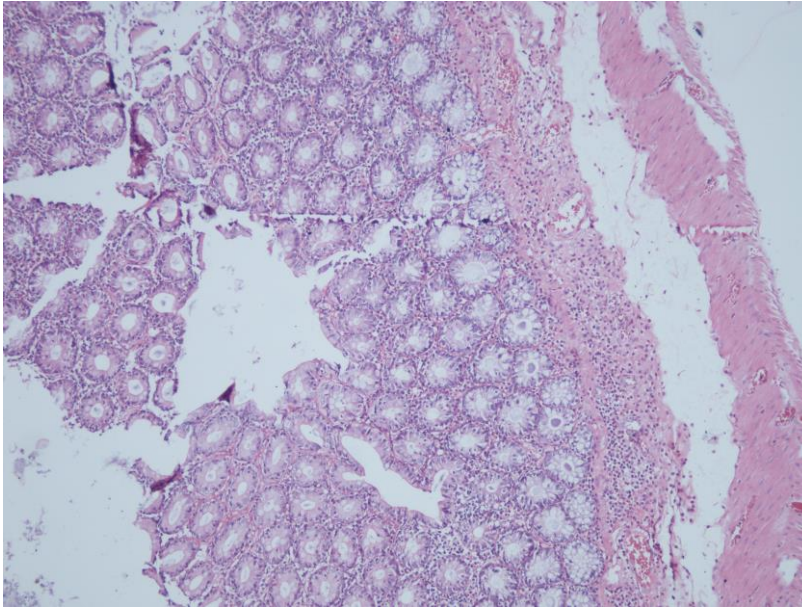
Resim 7.Normal barsak dokusu (H&EX 200)



Resim 8.Muscular tabakaya dayanmış geniş nekroz ve deskuamasyon (H & EX 200)



Resim 9.Sağ tarafta nekrotik barsak,sol tarafta barsak sağlam (H & EX40)



Resim 10. Mucosa da hafif ödem (H & EX200)

Tablo 9.Histopatolojik Sonuçlar

Grup 1	Ödem	Kanama	Dejeneratif değişiklikler deskuamasyon	Nekroz ve gangren
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
4	0	0	0	0
5	0	0	0	0
6	0	0	0	0
7	0	0	0	0
Grup 2				
1	4	3	3	3
2	2	2	1	0
3	4	3	3	3
4	4	3	3	3
5	1	1	1	0
6	1	0	1	0
7	3	2	3	3
Grup 3				
1	1	1	2	2
2	1	0	0	0
3	2	2	3	2
4	3	1	3	2
5	1	0	0	0
6	3	2	3	2
7	2	3	2	2
Grup 4				
1	1	1	0	0
2	1	2	0	0
3	1	2	0	0
4	1	3	2	2
5	1	2	2	2
6	1	0	0	0
7	1	1	0	0

Tablo 10. Gastrointestinal sistemde statinlerle ilgili bazı klinik çalışmalar.

	Intervention	Patient number
Simvastatin in colorectal surgery	Simvastatin vs placebo	140
Rosuvastatin in patients with stage I or stage II colon cancer removed by surgery	Rosuvastatin vs placebo	1740
Crossover evaluation of effect of atorvastatin on pharmacokinetic of irinotecan in colorectal cancer patients receiving leucovorin	Atorvastatin plus leucovorin	26
Trial of capecitabine/cisplatin plus simvastatin in advanced gastric cancer patients	Simvastatin vs placebo	244
Study to evaluate the efficacy of pravastatin on advanced gastroesophageal cancer	Pravastatin vs control	146
Atorvastatin, oligofructose-enriched inulin, or sulindac in preventing cancer in high risk patients	Atorvastatin/oligofructose-enriched inulin/sulindac/placebo	112
Protocol for correlating enteropathic severity and small intestinal CYP3A4 activity in patients with celiac disease	Simvastatin	
Pravastatin therapy in patients with active Crohn's disease: a pilot study.	Pravastatin	40
Atorvastatin in moderate active Crohn's disease	Atorvastatin	12
Phase II study of simvastatin plus irinotecan, fluoracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer.	Simvastatin	50
Simvastatin plus cetuximab/irinotecan in K-ras mutant colorectal cancer	Cetuximab + irinotecan + simvastatin	52
Cetuximab and simvastatin in treating patients with advanced or metastatic colorectal cancer	Cetuximab + simvastatin	51
Simvastatin and panitumumab in treating patients with advanced or metastatic colorectal cancer	Simvastatin + panitumumab	46
Trial of capecitabine + irinotecan/leucovorin + simvastatin followed by simvastatin maintenance in metastatic colorectal cancer	Simvastatin	258

J Gastrointestin Liver Dis, June 2013 Vol. 22 No 2: 199-204

