

KOLŞİSİN TEDAVİSİNİN DENEYSEL NEKROTİZAN ENTEROKOLİT MODELİNDE KORUYUCU ETKİSİ

Sadık Yurttutan, Ramazan Ozdemir, Fuat Emre Canpolat,
Mehmet Yekta Oncel, Hatice Germen Unverdi, Bülent
Uysal, Ömer Erdeve, Uğur Dilmen

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma
Hastanesi

1.Puader Kongresi, 23-27 Nisan 2012, Antalya

NEKROTİZAN ENTEROKOLİT

- Nekrotizan enterokolit yenidoğan bebeklerin en önemli intestinal acilidir.
- 1500 gram altı bebeklerde %7 oranında gözlenebilmektedir.
- Mortalite oranı ise hastalığın şiddeti ile ilişkili olarak % 10-50 oranında bildirilmiştir.

NEKROTİZAN ENTEROKOLİT

- Etyopatogeneizde suçlanan unsurlar; Prematürite, düşük doğum ağırlığı, immatür intestinal yapı, kontrolsüz immun yanıt, anormal bakteriyel flora.
- Güncel çalışmalar tetiklenen kontrolsüz ve abartılı immun yanıtın patogeneizdeki rolünü gündeme getirmektedir.
- Patogeneizde çok sayıda proinflamatuvar mediator, platelet-aktive eden faktor, tumor nekrosis faktor- α (TNF- α), Toll-like reseptor-4 and sitokinler interlökinler (IL) -1, IL-6, IL-8, IL-12, and IL-18.

Afrazi A et al. New insights into the pathogenesis and treatment of necrotizing enterocolitis: Toll-like receptors and beyond. *Pediatr Res* 2011;69:183-188.

NEKROTİZAN ENTEROKOLİT

- Mortalitesinin yanında morbidite de önemli bir sorun.
- Prematürenin diğer morbiditelerinin sıklık ve şiddetini etkileyebilir.
- Beslenme problemleri, brid ileus, kısa barsak sendromu ve absorpsiyon bozukluğu gelişebilir.

Aydemir O et al. Adjusted poor weight gain for birth weight and gestational age as a predictor of severe ROP in VLBW infants. Eye 2011 ;25(6):725-9.



NEKROTİZAN ENTEROKOLİT

- Kolşisin geleneksel olarak FMF ve Gut gibi inflamatuvar hastalıklarda uzun yıllardır kullanılmaktadır.
- Antiinflammatuvar etkisinin lökosit fonksiyonlarını etkilemesinin yanında özellikle TNF alfa ve TNF alfa reseptör down regülasyonu yaparak etkisini gösterdiği speküle edilmektedir.

NEKROTİZAN ENTEROKOLİT

- Deneysel NEK modelinde kolşisinin etkisinin histolojik ve biyokimyasal parametreler kullanılarak değerlendirilmesi planlanmıştır.
- NEK modeli olarak Hipoksi(10 dk)/hiperoksi(10 dk)/hipotermi(5 dk) ve hiperosmolar mama kullanılmıştır.
- Toplam 29 rat yavrusu çalışmaya alınmıştır. Ratlar 3 gruba bölünmüştür.(Kontrol:10 Plasebo:9 Kolşisin: 10)



YÖNTEM

- Rat yavrularına günde 2 kez 25 dakikalık protokol 3 gün süreyle uygulanmıştır. Doğumu takiben annelerinden ayrılmış günde 3 kez 1-2 dizyem formula sarı intraket ile verilmiştir.
- Rat yavrularına kolşisin intraperitoneal yoldan 1mg/kg/gün 4 gün verilmiş, plasebo grubuna ise salin uygulanmıştır.



RAT PUPS



YÖNTEM

- Rat yavruları 4 günün sonunda dekapite edilmiş, intestinal yapıları makroskobik olarak incelenmiştir.
- İntestinal doku örnekleri patolojik inceleme için formole konulmuş, biyokimyasal inceleme için ise sıvı azotta dondurularak -80 dereceye kaldırılmıştır.



YÖNTEM

- Doku süperoksid dismutaz(SOD), malondialdehyde (MDA) Glutathione peroksidaz (GSH-Px) TNF- α ve Il-1 β düzeyleri çalışılmıştır.
- Histopatolojik değerlendirme için çalışma gruplarına ait ratların intestinal hasar skorlaması ile istatistiksel değerlendirme yapılmıştır.
- SPSS 17 ile uygun istatistik yöntemleri kullanılmıştır.



SONUÇLAR

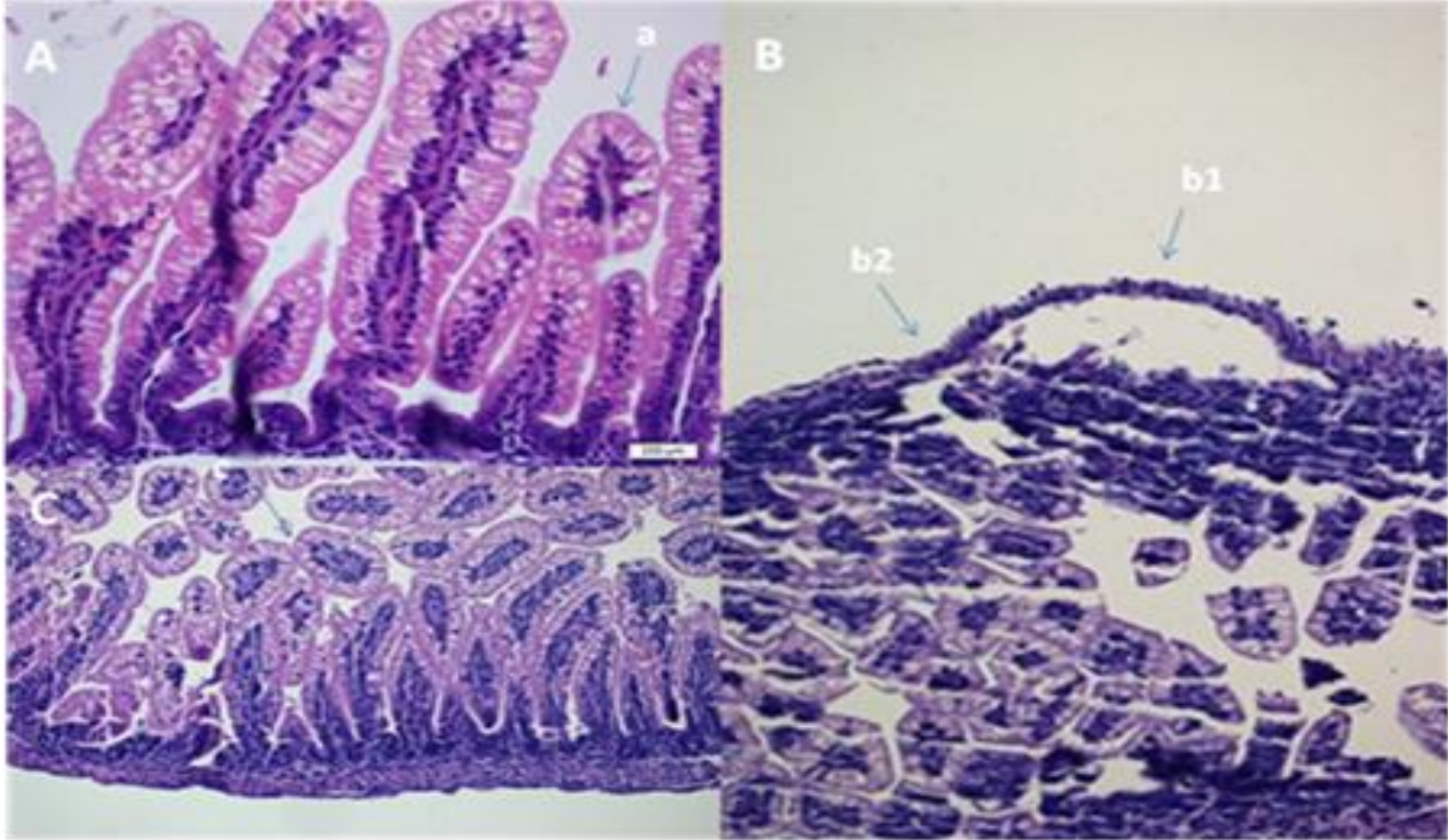
Table 1. Yaşam oranları ve grupların ağırlık oranları

	Yaşayan	Ölen	Çalışma başlangıcındaki ağırlıklar	Çalışma sonundaki ortalama ağırlıklar
Kontrol	10	0	5.1 (4.5-6.5)	10.3 (8.4-12.5)
NEK+salin	7	2	5.3 (4.8-6)	6.2 (4.9-6.8) ^a
NEK+kolşisin	10	0	5.4 (4.7-6.4)	9.7 (7.5-11.5) ^b

NEK, nekrotizan enterokolit
Datalar median (minimum-maksimum).



PATOLOJİK DEĞERLENDİRME



A resminde normal histolojik yapı

B resmi salin grubu ve pnömotozis intestinalis, tam kat nekrozu ve villilerde ayrılma

C resim kolşisin grubuna ait bir miktar hasar olmakla beraber salin grubuna göre belirgin derecede iyi



SONUÇLAR

Table 2 Grupların histopatolojik ve biyokimyasal inceleme sonuçları

	Kontrol (n = 10)	NEK + salin (n = 7)	NEK+ Kolşisin (n = 10)
İntestinal histolojik hasar skoru	0 (0-0)	3 (2-3) ^a	1 (0-2) ^{a,β}
MDA, nmol/g protein	0.35 (0.32-0.49)	0.61 (0.48-0.97) ^a	0.39 (0.33-0.74) ^β
SOD, U/g protein	118.2 (62-293)	66 (23-103) ^a	111.8 (69-166) ^β
GSH-Px U/g protein	52.8 (41.2-79.2)	32.5 (16.6-49.8) ^a	47.9 (36.6-62) ^β
TNF-α, pg/mg protein	2.6 (1.3-3.6)	8.8 (6.6-1.2) ^a	3(1.6-4.8) ^β
IL-1β, pg/mg protein	2 (1.1-2.8)	13.8 (9.1-18) ^a	5.4 (2.4-6.9) ^{a,β}

NEK, Nekrotizan enterokolit; MDA, malondialdehid; SOD, superoksid dismutaz; GSH-Px, glutathione peroksidaz; TNF- α , tumor nekrozis faktör α ; IL-1 β , interlökin 1 β .

Datalar ortanca (minimum-maksimum).

^a Kontrol grubuna göre anlamlı fark.

^β NEK+salin grubuna göre anlamlı fark.



TARTIŞMA

- Çalışmamızda doku TNF- α düzeyleri değerlendirildiğinde plasebo grubunda bu değerlerin kolşisin ve kontrol grubuna göre belirgin anlamlı olarak yüksekti.
- Bu durum kolşisinin antiinflamatuvar etkisi ile ilişkilendirildi.
- Marques-da-Silva çalışmasında kolşisin uygulaması ile IL-1 β düzeyinde düşüş olduğunu göstermiştir.



TARTIŞMA

- IL-1 β ile intestinal inflamasyon şiddeti korele bulunmuştur.
- Marques-da-Silva çalışmasında kolşisin uygulaması ile IL-1 β düzeyinde düşüş olduğunu göstermiştir.
- Çalışmamızda kolşisin verilen grupta IL-1 β plasebo grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur.

TARTIŞMA

- Kolşisin pediatrik yaş grubunda da oldukça fazla kullanım tecrübesi olan antiinflamatuvar ajanlardan birisidir.
- Antiinflamatuvar etkisinin lökosit fonksiyonları üzerinden olduğu ortaya atılmıştır. Bunun yanında TNF- α üzerinden etki gösterdiğide speküle edilmiştir.



TARTIŞMA

- Lipid peroksidasyonunun hassas bir göstergesi olan MDA düzeyleri indirekt olsada hassas bir doku hasarı göstergesidir.
- Çalışmamızda salin verilen grupta diğer iki çalışma grubuna göre belirgin olarak MDA düzeyi yüksekti. Bu durum literatürde yayınlanan başka bir çalışma ile de uyumludur.

TARTIŞMA

- Çalışmamızda doku SOD ve GSH-Px değerlerini salin grubunda hem tedavi grubuna hemde kontrol grubuna göre azalmış olarak bulduk.
- Bunun yanında kolşisin tedavi grubunda bu değerler sağlıklı kontrol grubuna yakın değerlerde gözlemlendi.
- Deneysel bir çalışmada kolşisin ile SOD ve GSH-Px düzeylerinde artış gözlemlendiği ortaya konmuştur.



TARTIŞMA

- Çalışmamızda kolşisinin deneysel NEK modelinde histopatolojik ve biyokimyasal değerlerde plasebo grubuna göre anlamlı derecede olumlu değişim gözlenmiştir.
- Kolşisin dar terapötik indeksi olan, yüksek toksisite riski olan ilaçlardan birisidir. Pediatrik yaş grubunda uzun zamandır dikkatlice kullanılmıştır.
- Kolşisinin infantil ve yenidoğan yaş grubunda kullanımını açısından çalışmalara ihtiyaç söz konusudur.



TEŐEKKÜRLER

