



Hipoksi-Hiperoksi Uygulanan Yenidoğan Sıçanlarda Ursodeoksikolik Asitin Bağırsak Mukozası Üzerine Etkisi

Dr. Öğr. Üyesi Ergün Sönmezgöz
Gaziosmanpaşa Üniv. Tıp Fakültesi
Pediatri Anabilim Dalı

TOKAT



Hipoksi-Hiperoksi Uygulanan Yenidoğan Sıçanlarda Ursodeoksikolik Asitin Bağırsak Mukozası Üzerine Etkisi

Ergün Sönmezgöz¹, Şahin Takçı¹, Ali Gül¹, Murat Uysal²

- * ¹ Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi *Pediatric* Anabilim Dalı, Tokat
- * ² Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi *Anatomy* Anabilim Dalı, Tokat



GİRİŞ



- * **Nekrotizan enterokolit (NEK);**
- * Özellikle prematüre bebeklerde görülen ince bağırsakta enflamasyon ve bakteriyel çoğalmayla giden bir durumdur.



GİRİŞ

- * **Epidemiyoloji;**

- * İnsidansı: 0.3-2.4 /1000 canlı doğum

%1-5 NICU

%5-10 VLBW

- * Olguların %90'ı preterm bebeklerdir.

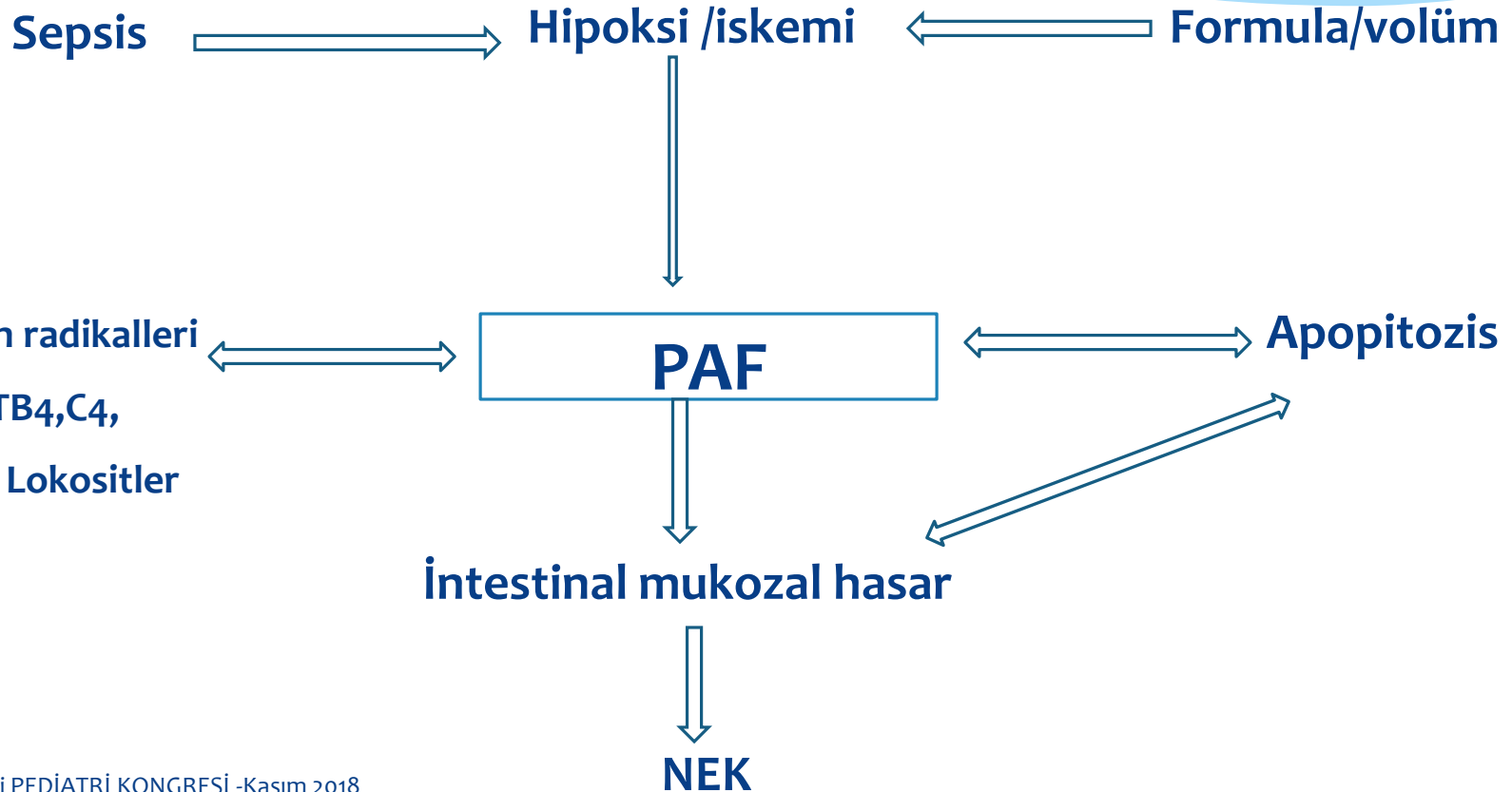


GİRİŞ

- * **Etyoloji;**
 - * İntestinal iskemi
 - * Enteral beslenme
 - * Bakteriyel kolonizasyon
 - * En önemli risk faktörü prematüritedir



FİZYOPATOLOJİ





GİRİŞ

- * NEK'te antibiyotikler ve beslenmenin kesilmesi gibi genel yaklaşımların yanı sıra, probiyotikler, arjinin, glutamin ve büyüme faktörleri gibi birçok tedavi henüz deneme aşamasındadır.



GİRİŞ

- * Ursodeoksikolik asit (UDCA) kenodeoksikolik asitin 7 – beta-hidroksi epimeridir.
- * İnsan safra asidinin sadece %3'ünü oluşturan tek hidrofilik bir safra asididir.
- * Antioksidan, Antiapopitotik, sitoprotektif özellikleri bilinmekte ve yenidoğan kolestazında kullanılmaktadır

AMAÇ

- * Tüm bu bilgiler ışığında çalışmamızda, nekrotizan enterokolit modeli oluşturulmuş sıçanlarda ursodeoksikolik asitin tedavi edici etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

- * 31 yenidoğan Wistar-Albino cinsi sıçan dört guruba ayrıldı.
 - * Grup 1 (n=10): Kontrol
 - * Grup 2(n=10): NEK
 - * Gurup 3 (n=11): NEK+ UDCA



GEREÇ VE YÖNTEM



- * Kontrol gurubu dışındaki sıçanlar izlem süresince günün yarısında anne yanından ayrıldı ve formül mama ile beslendi.
- * Kontrol gurubu dışındaki sıçanlara 4 gün süre ile Plexiglas chamber'da 5 dakika %100 CO₂'ye maruz bırakıldı, hipoksi sonrası ise 5 dakika %100 O₂ ile oksijenize edilecektir.

* *Caplan MS, et al. Gastroenterology, 99;979-986.1990*

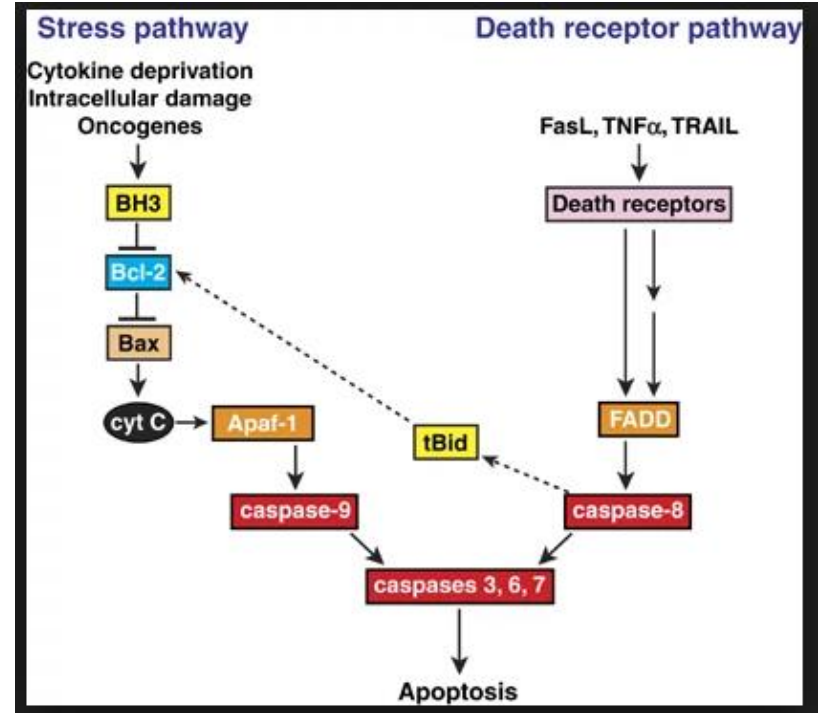


GEREÇ VE YÖNTEM

- * Sonrasında 20 mg/kg/Gün, UDCA 4 gün süre ile orogastrik aracılığı ile verildi
- * 5. gün dekapitasyon yapılarak jejunum ve ileum çıkartıldı.
- * Biyokimyasal parametreler için intrakardiyak kan alındı

GEREÇ VE YÖNTEM

- Distal ileumun ve jejunumun histolojik değerlendirmesinde daha önce tanımlanan H-Skor analizi kullanıldı.
- Bax ve Caspase-3 antikorları ile immünoreaktivite semi kantitatif yöntem ile değerlendirildi.



GEREÇ VE YÖNTEM



- * Biyokimya;
- * Serum rat platelet aktive edici faktor (PAF) ve intestinal yağ asidi bağlayıcı protein (I-FABP) düzeyleri çalışıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

- * PAF güçlü bir vazokonstriktördür ve preterm bebeklerde NEK'in patofizyolojisinde güçlü bir şekilde rol oynar. [Gollin G, et al. J Pediatr Surg. 28:367-70.1993](#)
- * I-FABP sitoplazmik bir proteindir ve bağırsak yaralanması belirteci olarak kabul edilir. Normalde serumda saptanmaz. [Aydemir C, et al. 87:659-661.2011](#)



- * Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Onayı Onay no:(5187863-61)
- * Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Fonu Tarafından Desteklenmiştir (2016/15)



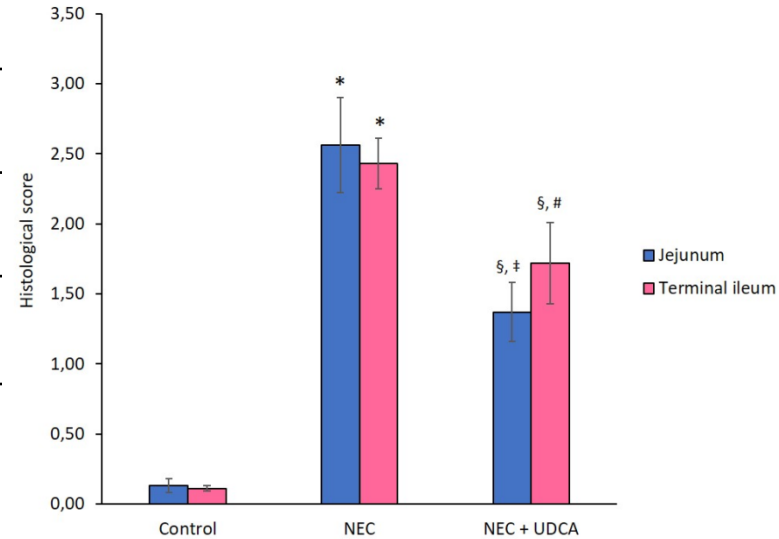


BULGULAR

Tablo1: Jejunum ve Terminal İleumun Histolojik Hasarlanma Skoru

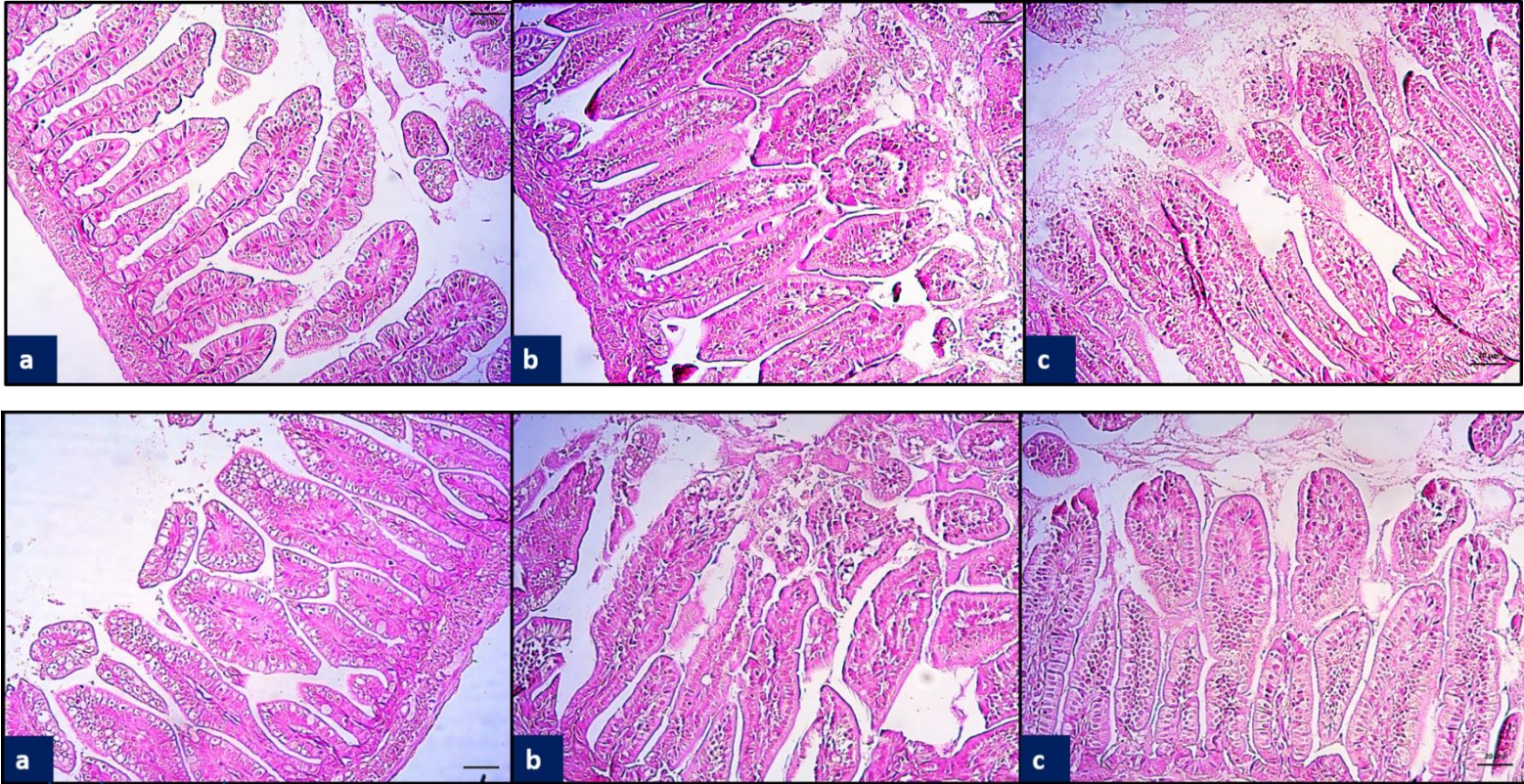
	Kontrol	NEC	NEC + UDCA
Jejunum	0.13 ± 0.05	2.56 ± 0.34*	1.38 ± 0.21 ^{§, ‡}
Terminal ileum	0.11 ± 0.02	2.43 ± 0.18*	1.72 ± 0.29 ^{§, #}

*p<0.001 kontrol ile karşılaştırıldığında; [§]p<0.01 kontrol ile karşılaştırıldığında; [‡]p<0.01 NEC ile karşılaştırıldığında; [#]p<0.05 NEC ile karşılaştırıldığında. NEC: nekrotizan enterokolit; UDCA: ursodeoksikolik asit



BULGULAR

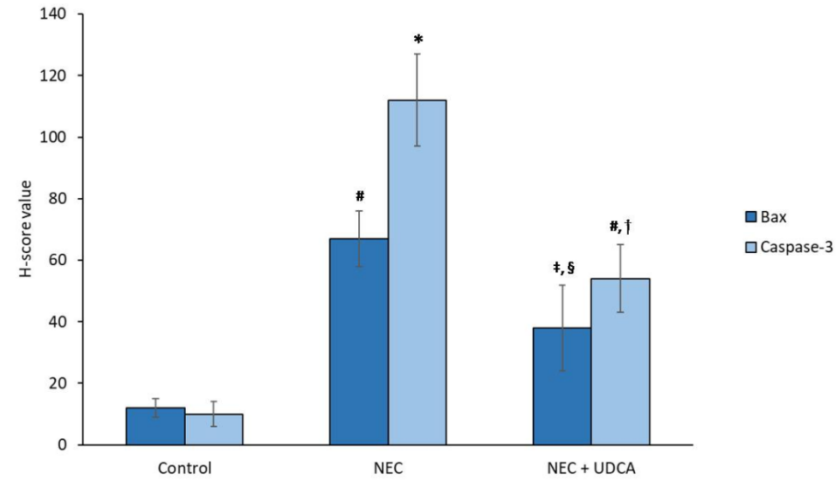
Jejunumun ve İleumun histolojik Görüntüleri



Tablo 2. Jejunumun Bax ve Caspase-3 İmmunoreaktivitesinin H-score Değerleri

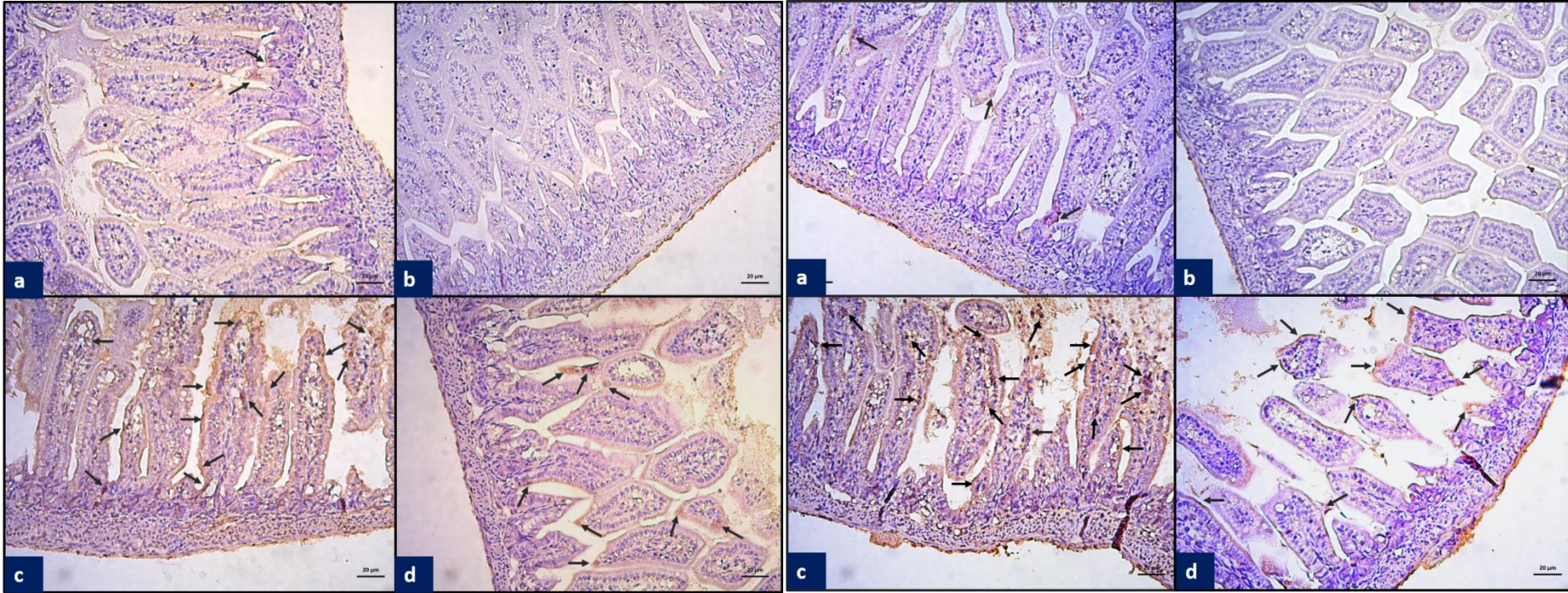
	Kontrol	NEK	NEK+ UDCA
Bax	12 ± 3	67 ± 9[#]	38 ± 14^{†, §}
Caspase-3	10 ± 4	112 ± 15[*]	54 ± 11^{#, †}

[#]p<0.01 kontrol ile karşılaştırıldığında; ^{*}p<0.001 kontrol ile karşılaştırıldığında; [†]p<0.05 kontrol ile karşılaştırıldığında; [§]p<0.05 NEK ile karşılaştırıldığında; [†]p<0.01 NEK ile karşılaştırıldığında .NEK: nekrotizan enterokolit; UDCA: ursodeoksikolik asit



BULGULAR

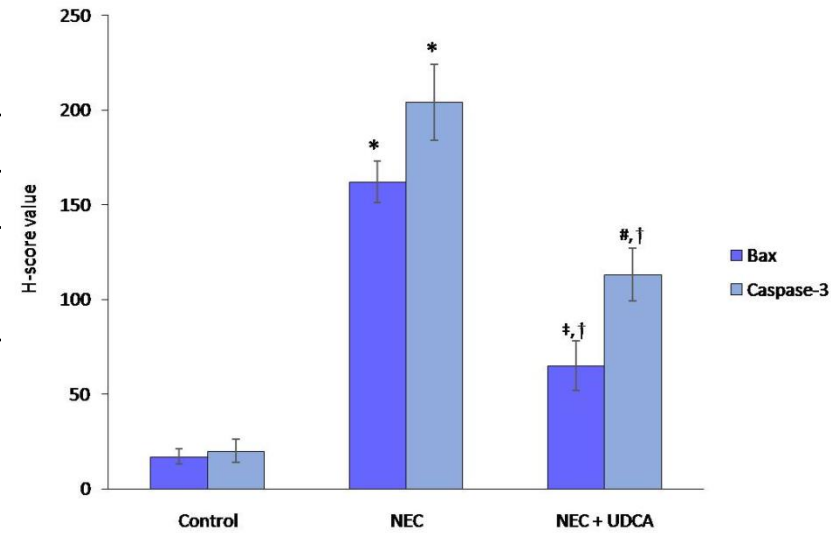
Jejunumun Bax ve Caspase-3 immunohistomiyasal Görüntüleri



Tablo 3: Terminal ileumun Bax and Caspase-3 İmmunoreaktivitesinin H-score Değerleri

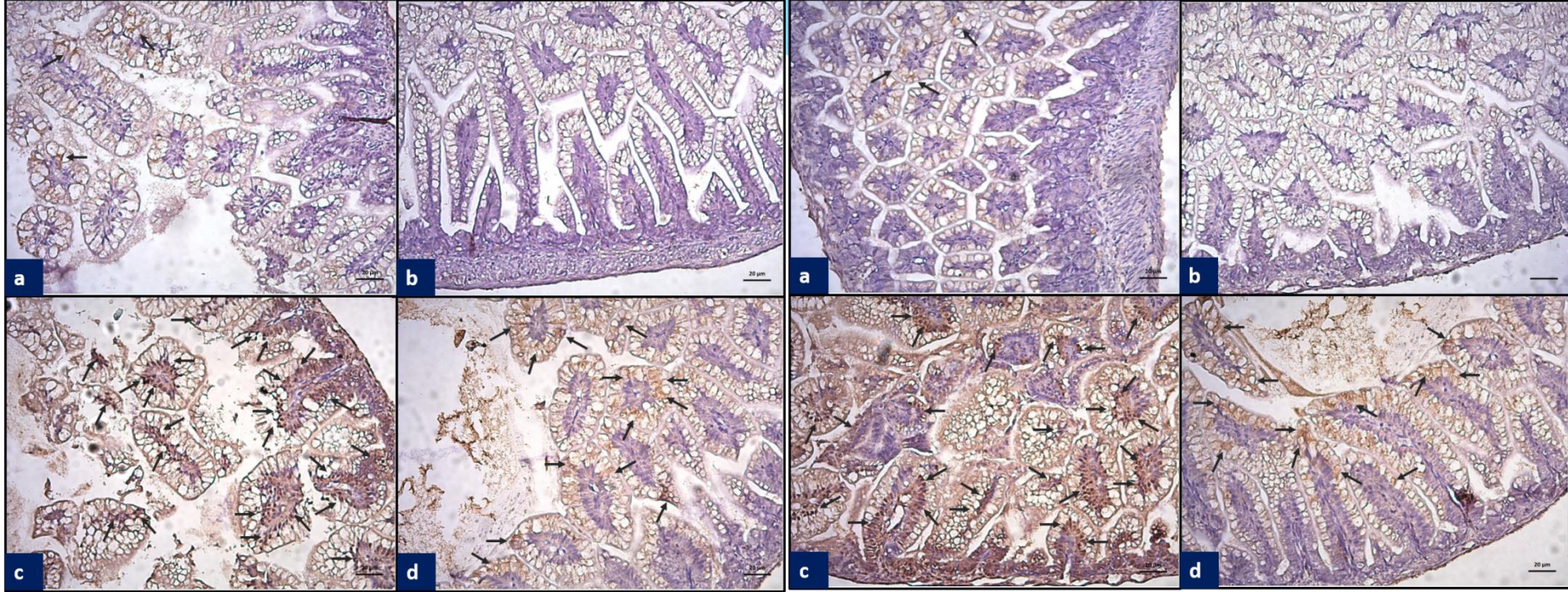
	Kontrol	NEK	NEK + UDCA
Bax	17 ± 4	162 ± 11*	65 ± 13^{‡, †}
Caspase-3	20 ± 6	204 ± 20*	113 ± 14^{#, †}

*p<0.001 kontrol ile karşılaştırıldığında; ‡p<0.05 kontrol ile karşılaştırıldığında; #p<0.01 kontrol ile karşılaştırıldığında; †p<0.01 NEK ile karşılaştırıldığında. NEC: nekrotizan enterokolit; UDCA: ursodeoksikolik asit



BULGULAR

İleumun Bax ve Caspase-3 İmmunohistomiyasal Görüntüleri





BULGULAR

PAF ve İFABP

	NEK+UDCA	NEK	p
PAF(ng/ml)	12.18±7.18	42.74±10.67	<0.001*
İFABP (ng/ml)	5.24±1.84	6.09±1.04	0.023*

➤ UDCA verilmesi ile serum PAF ve İFABP düzeyleri anlamlı şekilde azaldığı gözlemlendi ($p<0.01$, $P=0.023$).

*0.05 düzeyinde anlamlı, Tek yönlü varyans analizi (ANOVA)

TARTIŞMA

- * UDCA, Primer biliyer siroz, kistik fibrozis, primer sklerozan kolanjit, yenidoğan döneminde görülen kolestaz, kronik karaciğer hastalığı durumlarında uzun dönemde güvenle kullanılan etkin bir ilaçtır.



TARTIŞMA

- * UDCA, hidrofobik safra asitlerinin oluşturduğu sitotoksik etkiyi azaltarak karaciğer fonksiyonlarını düzeltir.

* *Rodrigues CM et al. Expert Opin Investig Drugs. 2001 Jul;10(7):1243-53.*

- * UDCA, farelerde DCA'ya bağlı intestinal doku hasarını iyileştirdiği ve inflamatuvar bağırsak hastalığının tedavisinde etkin olabileceği vurgulanmaktadır.

* *Moroz MS. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 314:G378-387,2018*



TARTIŞMA

- * Son yıllarda yapılan yayınlarda membran stabilizasyonu, apopitoz inhibisyonu yollarıyla sitoprotektif etkileri olduğu gösterilmiştir
- * UDCA'nın antioksidan enzimlerin aktivitelerini arttırabildiğini, Gultathion (GSH) içeriğini arttırabildiğini ve oksidatif strese bağlı apoptozu azaltabildiğini gösterdi.

* *Lapenna D et al. Biochem Pharmacol. 2002 Dec 1;64(11):1661-7.*



TARTIŞMA

- * UDC'nın deneysel çalışmada hücresel hasar sonrası intestinal epitel hücre göçünü uyardığı ve intestinal mukozal bariyerini koruduğu gösterildi

* *Golden MJ. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 1;315, 259-271. 2018*



SONUÇ

UDCA, NEK tedavisinde etkin olabilir



TEŞEKKÜRLER

