



**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**RATLARDA DENEYSEL İNCE BARSAK İSKEMİ-REPERFÜZYON
MODELİNDE PENTOKSİFİLİN VE İLOPROST'UN İSKEMİ-
REPERFÜZYON HASARININ ÖNLENMESİNDEKİ ROLÜ**

Dr. Uğur ABAKAY
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

SİVAS/ 2016





**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**RATLARDA DENEYSEL İNCE BARSAK İSKEMİ-REPERFÜZYON
MODELİNDE PENTOKSİFİLİN VE İLOPROST'UN İSKEMİ-
REPERFÜZYON HASARININ ÖNLENMESİNDEKİ ROLÜ**

**Dr. Uğur ABAKAY
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**Yard.Doç. Dr. Sinan SOYLU
DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ
SİVAS/ 2016**

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye : Doç.Dr.Atilla Kurt

Üye: Yrd.Doç.Dr.Sinan Soylu

Üye : Yrd.Doç.Dr.Ergin Arslan

Bu tez,tarih vesayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof.Dr.İlhan Çetin
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Gerek uzmanlık eğitimimde gerekse tezimin tüm aşamalarında bana sonsuz destek olan, katkı sunan ve sabır gösteren tez hocam Sayın; Yrd.Doç.Dr.Sinan SOYLU'ya,;tezimin laboratuvar çalışmalarını yürüten Doç.Dr. Bülent SARAÇ'a,;ve Yrd.Doç.Dr.Ahmet Altun'a, Yrd.Doç.Dr.Zeynep Deniz Şahin İnan'a , Yrd.Doç.Dr.Özge Korkmaz'a; Asistanlık eğitimim süresince her zaman bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mustafa TURAN olmak üzere, hocalarım Sayın Prof. Dr. Metin ŞEN, Sayın Prof. Dr. Ömer TOPÇU, Sayın Prof.Dr.Kürşat KARADAYI'ya,Sayın Prof. Dr.Erol KİSLİ'ye Sayın Doç.Dr. Atilla KURT'a, Yrd.Doç.Dr.Mustafa Atabey'e; Ve en önemlisi bugüne kadar desteğini hiçbir zaman benden esirgemeyen aileme ve eşime içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Uğur ABAKAY

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
DIŞ KAPAK	i
İÇ KAPAK.....	iii
ONAY SAYFASI.....	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
TABLO- GRAFİK LİSTESİ.....	xi
KISALTMA LİSTESİ.....	xii
ÖZET, ANAHTAR SÖZCÜKLER.....	xiv
ABSTRACT,KEYWORDS.....	xv
GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İskemi- Reperfüzyon Fizyolojisi.....	3
2.1.1. Serbest Radikaller ve Reperfüzyon Hasarındaki Rollerini.....	6
2.1.2. Polimorf Nüveli Lökositler (PMNL).....	8
2.1.3. Komplemanın Rolü.....	12
2.1.4. Endotel Hücrelerinin Rolü.....	13
2.2. Antioksidanlar.....	14
2.2.1. Endojen Antioksidanlar.....	14
2.2.2. Eksojen Antioksidanlar.....	15
2.3. Pentoksifilin.....	21
2.4. İloprost.....	24
2.5. Cerrahi Anatomi.....	29
2.6. Barsak İskemisinin Predispozan Faktörleri.....	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
4. BULGULAR.....	46
5.TARTIŞMA.....	65

6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	70
KAYNAKLAR.....	72



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil no	Sayfa no
Şekil 2.1. Ksantin Oksidaz Yoluyla Serbest oksijen radikallerinin oluşumu..5	5
Şekil 2.2. Serbest radikallerin moleküller görünüşleri8	8
Şekil 2.3. Lökosit kemotaksisi.....9	9
Şekil 2.4. İloprost ve prostasiklinin biyokimyasal yapıları.....25	25
Şekil 2.5. SMA ve dalları.....31	31
Şekil 2.6. İMA ve dalları.....32	32
Şekil 2.7. SMA ve TÇ arasındaki kollateral dallar.....33	33
Şekil 2.8. SMA ve İMA arasındaki kollateral dallar.....34	34
Şekil 3.1. Aneztezi uygulanmış rat.....38	38
Şekil 3.2. Kesi sahasının temizlenmesi.....39	39
Şekil 3.3. Orta hattan laparotomi.....40	40
Şekil 3.4. Süperior mezenter arterin bulunması.....40	40
Şekil 3.5. Süperior mezenter arterin klempenmesi.....41	41
Şekil 3.6. İskemi süresince batının ıslak tampon ile kapatılması.....41	41
Şekil 3.7. İskemik ince barsak ansları.....42	42
Şekil 3.8. Reperfüzyon sonrası iskemik ince barsak anslarının rezeksiyonu.42	42
Şekil 4.1.1. Sham grubu (20X).....48	48
Şekil 4.1.2. Kontrol grubu (40X).....49	49
Şekil 4.1.3. İskemi reperfüzyon uygulanan grup (20X).....50	50
Şekil 4.1.4. İskemi reperfüzyon uygulanan grup (40X).....51	51
Şekil 4.1.5. İL grubu (20X).....52	52
Şekil 4.1.6. İL grubu(40X).....53	53
Şekil 4.1.7. PTX grubu (20X).....54	54
Şekil 4.1.8. PTX grubu (40X).....55	55
Şekil 4.2.1. Organ banyosuna hemen alınan dokuların spontan kasılma cevaplarının amplitüdleri.....58	58

Şekil 4.2.2. Organ banyosuna hemen alınan dokuların spontan kasılma cevaplarının frekansları.....	59
Şekil4.2.3. Beş grupta + 4 °C sıcaklıkta 4 saat süreyle bekletilen dokuların histamin kasılma cevapları (KCl kasılmalarının %'si).....	60
Şekil 4.2.4. Beş grupta + 4 °C sıcaklıkta 4 saat süreyle bekletilen dokuların karbakol kasılma cevapları (KCl kasılmalarının %'si).....	61
Şekil 4.2.5. Beş grupta + 4 °C sıcaklıkta 4 saat süreyle bekletilen dokuların P-maddesi kasılma cevapları (KCl kasılmalarının %'si).....	62



TABLO- GRAFİK LİSTESİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1.1. İloprostun klinik kullanım alanları.....	26
Tablo 2.1.2. Devamlı İV prostosiklin tedavisinde görülen problemler..	27
Tablo4.1. Chiu skorlamasına göre grupların minumun, maximum ve ortalama değerleri.....	46
Grafik 4.1 Chiu skorlamasına göre grupların ortalama skor değerleri.	47
Tablo 4.2.1. Beş grupta + 4 °C sıcaklıkta 4 saat süreyle bekletilen dokuların histamin, karbakol ve P-maddesi kasılma cevaplarının E _{maks} değerleri	63
Tablo 4.2.2. Beş grupta + 4 °C sıcaklıkta 4 saat süreyle bekletilen dokuların histamin, karbakol ve P-maddesi kasılma cevaplarının pD ₂ değerleri.....	64

KISALTMALAR

İR	İskemi-reperfüzyon
SOD	Süperoksit dismutaz
SOR	Serbest oksijen radikalleri
DNA	Deoksiribonükleik asit
ATP	Adenozin trifosfat
AMP	Adenozin monofosfat
CK	Kreatin kinaz
KAT	Katalaz
GSH-Px	Glutasyon peroksidaz
GSH-R	Glutasyon redüktaz
PSGL-1	P seletin glikoprotein-1
ICAM-1	İntraselüler adezyon molekülü-1
PECAM-1	Platelet ve endotel hücresi adezyon molekülü-1
PG	Prostoglandin
NO	Nitrik oksit
NOS	Nitrik oksit sentaz
KDH	Ksantin dehidrogenaz
KO	Ksantin oksidaz
EDRF	Endotel kaynaklı gevşeme faktörü
H₂O₂	Hidrojen Peroksit
IL	İnterlökin
İMA	İnferior Mezenterik Arter
iNOS	İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
LT	Lökotrien
LTB₄	Lökotrien B₄
TNF	Tümör nekroz faktörü
TxA₂	Tromboxan A₂
MDA	Malonil dialdehid
MODS	Multipl organ disfonksiyon sendromu
NAD	Nikotinik Adenin Dinükleotid

NADPH	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfohidrogenaz
O₂ -	Süperoksit anyonu
OH-	Hidroksil radikali
PAF	Platelet aktivatör faktör
NF-κB	Nükleer transkripsiyon faktörü
MIP	Makrofaj inflamatuvar protein
MCP	Monosit kemoatraktan protein
VCAM	Vasküler hücre adezyon molekülü
ET	Endotelin
PGI₂	Prostasiklin
PMNL	Polimorfonükleer lökositler
TÇ	Trunkus çölyakus
SMA	Süperior Mezenterik Arter
İMA	İnferior mezenter arter
İPDA	İnferior pankreatikoduodenal arter
SPDA	Süperior pankreatikoduodenal arter
PTX	Pentoksifilin
İL	İloprost

ÖZET

RATLARDA DENEYSEL İNCE BARSAK İSKEMİ-REPERFÜZYON MODELİNDE PENTOKSİFİLİN VE İLOPROSTUN İSKEMİ REPERFÜZYON HASARININ ÖNLENMESİNDEKİ ROLÜ.

Dr. Uğur ABAKAY

Genel Cerrahi A.D.

Uzmanlık Tezi

Sivas, 2016

Amaç: Barsak arteriyel kan akımının kısmen veya tamamen tıkanması sonrası intestinal iskemi; kan akımının yeniden sağlanması ile reperfüzyon hasarı ortaya çıkmaktadır. İntestinal İskemi Reperfüzyon (İİR) hasarı çoklu organ yetmezliğine ve ölüme neden olabilir. Bu çalışmanın amacı İİR hasarına Pentoksifilin(Ptx) ve İloprost'un(İL) etkisini araştırmaktır.

Metaryal ve Metod: Ağırlıkları 250-300 g arasında değişen 25 adet erkek Wistar Albino rat her birinde 5'şer denek olacak şekilde 5 gruba ayrıldı:kontrol grubu, sham grubu, (İİR hasarı yok), İİR grubu (45 dakika iskemi, 120 dakika reperfüzyon), İİR+(Ptx) grubu(intraperitoneal(ip) 50 mg/kg Ptx) , İİR+İL grubu ((ip) 2mcg/kg İloprost).

Deney sonunda alınan ileum örnekleri ,hemotoksilen eozin ile boyanarak histopatolojik olarak Chiu skoru ile değerlendirildi. Kasılma-gevşeme yanıtları için organ bonyolarına asılarak izometrik kasılma- gevşeme yanıtları kaydedildi. İstatistiksel değerlendirmede $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Sonuç: Pentoksifilin histopatolojik olarak ve kasılma gevşeme yanıtlarına göre belirgin iyileşme sağlamıştır. İloprost ise reperfüzyon hasarında iyileşme yapsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu sonuçlarla pentoksifilin ince barsak iskemi-reperfüzyon hasarını önlemede umut ışığı olabilir. Ancak; İloprost için ileri klinik ve deneysel çalışma yapılması kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler:İntestinal İskemi reperfüzyon hasarı, pentoksifilin, iloprost

ABSTRACT

The ROLE of PENTOXIFYLINE and ILOPROST in PREVENTION of ISCHEMIA-REPERFUSION DAMAGES in EXPERIMENTAL MODELS of INTESTINE ISCHEMIA-REPERFUSION in RATS.

Dr.Uğur ABAKAY

Department of General Surgery

Medical Specialization Thesis

Sivas,2016

Objective: Intestinal ischemia occurs by partial or total occlusion of intestinal arterial blood flow and reperfusion occurs when blood flow is restored. Intestinal Ischemia Reperfusion (IIR) damage can lead to multiple organ failure and death. The aim of this study is to investigate the efficacy of pentoxifylline (Ptx) and iloprost (IL) to IIR.

Material and Methods: A total of 25 male Wistar Albino rats weighing 250-300 g were divided into 5 equal groups: control group, Sham group (no IIR), IIR group (45 minutes ischemia, 120 minutes reperfusion), IIR+ (Ptx) group (intraperitoneal (ip) 50 mg/kg Ptx), IIR + Iloprost (IL) group ((ip) 2mcg / kg IL). At the end of the experiment, the ileum specimens were stained with Hematoxylin-Eosin and histopathologically evaluated with Chiu score. Isometric contraction-relaxation responses were recorded by using in organ baths for contraction-relaxation responses. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: Pentoxifylline provided significant improvement in response to histopathological and contraction-relaxation responses. Though iloprost provided recovery in reperfusion damage it wasn't statistically significant. In light of these results, pentoxifylline may be promising in preventing small bowel ischemia-reperfusion damage. In conclusion, further clinical and experimental studies for iloprost are needed.

Key Words: Intestinal Ischemia Reperfusion Damage, Pentoxifylline, Iloprost.

I-GİRİŞ

İnce barsak iskemi reperfüzyon (İR) hasarı, ciddi ve sık görülen klinik bir durumdur. Bu durum şiddetli yerel veya yaygın doku hasarına neden olmaktadır. Aortdaki aterom plaklarından kaynaklanan süperior mezenterik arter(SMA) embolisi mezenter iskemisinin en fazla görülen sebebidir. İntestinal iskemi reperfüzyon hasarı sonucunda meydana gelen olaylar yalnızca barsakları etkilemeyip, birbirine bağımlı mekanizmaların aktive olması sonucunda ortaya çıkan toksik ürünler sebebiyle, başta akciğer ve karaciğer olmak üzere kalp, beyin, böbrekler gibi uzak organ hasarı meydana getirir ve çoklu organ yetersizliğine (MODS) sebep olabilir. İskemi-reperfüzyon (İR) hasarının fizyopatolojisi ile ilgili çeşitli faktörler ileri sürülmüştür. Serbest oksijen radikalleri, Polimorf Nüveli Lökositler (PMNL), kompleman sistemi, endotel hücreleri olmak üzere başlıca dört faktör hasarın nedenleri arasında yer almaktadır.

Pentoksifilin, hücre membran akışkanlığının sağlanması, immun modülasyon, fibrinolizisin uyarılması, antikoagülan etkiler ve fibroblast fizyolojisi üzerinde değişik etkileri vardır. Terapötik kullanımda olan 6 adet ksantin türevidir. “Kafein” santral stimülan, “teofilin” bronkodilatör, “theobromine” zayıf vazodilatör, “protheobromine” kardiyotonik ve bronkodilatör, “pentifyllin” vazodilatör olarak eder.

Iloprost Prostaglandin I₂(PGI₂) analogudur. PGI₂ endotelden salgılanır ve vazodilatasyona neden olur. Siklooksijenaz enzimi vasıtası ile araşidonik asitten sentezlenir. PGI₂/TXA₂ arasındaki oran vazodilatasyon, trombotik, proliferatif olayların ve inflamasyonun seyrinde önemlidir. İlioprost trometamol güçlü vazodilatatörlerdir ve antitrombotik, antiproliferatif ve antiinflamatuvar etkilere sahip olan prostosiklin analogu olarak kabul edilen geniş bir gruba üyedir. Endotelde mevcut PGI₂/TXA₂ oranı prostosiklin lehine çevirerek etkisini gösterir.

Yapılan çalışmalarda pentoksifilin kullanımın iskemi sonrasında reperfüzyonun oluşturduğu hasarın önlenmesinde rolü olduğu kanıtlanmıştır. Bugüne kadar iloprost ile yapılmış iskemi-reperfüzyon çalışması yapmış olduğumuz literatür taramasında saptanmadı. Bizim alışmamızdaki amacımız iskemi reperfüzyon oluşturulan ratlarda pentoksifilin ve iloprost'un etkinliğini belirlemektir.



II-GENEL BİLGİLER

2.1. İSKEMİ- REPERFÜZYON FİZYOLOJİSİ

Arteriyel ya da venöz kan akımı azalmasına bağlı organ ve dokunun yetersiz perfüzyonu sonucu, bu doku veya organların oksijenden yoksun kalması şeklinde tanımlanan iske mi; hücre sel enerji depolarının boşalması ve toksik metabolitlerin birikmesi sonucunda hücre ölümüne yol açmaktadır. İskemik dokuya hem hücre nin rejenerasyonu, hem de toksik metabolitlerin temizlenmesi için yeniden kan akımı gerekir. Ancak, iskemik dokunun reperfüzyonu dokuda paradoksal olarak sadece iske mi ile oluşan hasara göre çok daha ciddi bir hasara yol açar(1).

Reperfüzyon döneminde gözlenen hasarda, hücre içine moleküler oksijen girişi ile hızla oluşan serbest oksijen radikal (SOR) türevleri başta olmak üzere birçok mekanizma rol oynamaktadır. Reperfüzyon hasarına en fazla duyarlı olan hücre sel yapılar, zar lipitleri, proteinler, nükleik asitler ve deoksiribonükleik asit (DNA) molekülleridir(2).

Nekrotizan enterokolit, inflamatuvar barsak hastalıkları, pull-through ameliyatları, serbest pediküllü barsak flebi kullanımı ve barsak transplan-tasyonu durumlarında iske mi/reperfüzyon (İR) hasarı oluşabilmektedir. İskeminin dokulara ve yara iyileşmesine olumsuz etkileri iyi bilinmektedir(2).

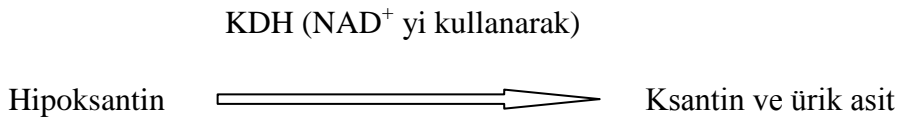
İnce barsaklarda 20 dakikadan kısa süren bir iske mi mukozada anlamlı bir değişiklik yapmazken iki saatten uzun süren bir iske mi transmural nekroza kadar giden kalıcı hasara neden olabilmektedir(3). Reperfüzyonun dokular üzerinde, öncesindeki iskemiden daha fazla zararlı olduğunu ve bu zararların reperfüzyon süresi arttıkça arttığı bilinmektedir(4). İskemik dönemde hücre de metabolik ve yapısal değişiklikler meydana gelir. Dokuya gelen kan akımının kesilmesi ile hücre sel oksidatif fosforilasyon azalır ve adenozin 5'-trifosfat ve fosfokreatin gibi yüksek enerjili fosfat sentezi azalır(5). Hücre de enerji depolarının boşalması ile hücre zarında bulunan Na^+,K^+ -ATP az pompası inhibe olur. Sonuçta hücre içinde Na^+ ve Ca^{2+} iyon konsantrasyonları artar(6). Hücre içinde Ca^{2+} iyon

konsantrasyonunun artışı hücre için sitotoksiktir(7). Nitekim yine bu dönemde hücrede iyon konsantrasyonunun değişimi ile proinflamatuvar sitokinlerin, lökosit adhezyon moleküllerinin yapımında artış, buna karşılık antioksidan enzimlerin oluşumunda azalma olur. Bu durum hücreyi reperfüzyo

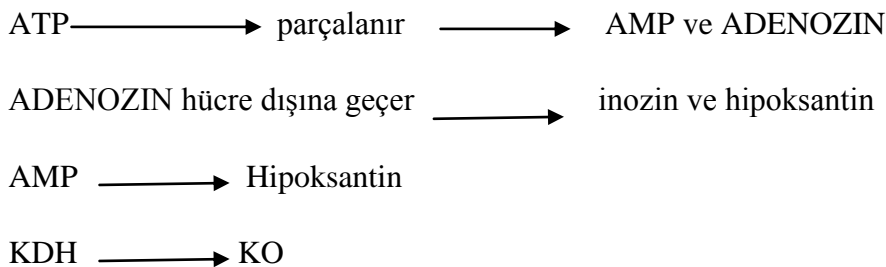
dönemindeki hasara karşı dayanıksız kılar(7).

İskemi döneminde ATP üretimi durduğu halde kullanımı devam ettiği için ATP'den AMP ve adenozin oluşur. Adenozin, hızla hücre dışına difüze olur ve inozin ve hipoksantine parçalanır. Dolayısıyla, iskemi sonucu yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin (ATP) yıkımı, dokuda ksantin ve hipoksantin gibi pürin metabolitlerinin birikimine ve ksantin dehidrojenazın (KDH) ksantin oksidaza (KO) dönüşümüne yol açar. Normal şartlarda hipoksantin ürik asite metabolize olur ve bu reaksiyonda elektron alıcı NAD^+ (nikotinamid adenin dinükleotidin okside formu) dir. Ancak hipoksi ya da iskemi nedeniyle $\text{KDH} \rightarrow \text{KO}$ 'a dönüştüğünden hipoksantin ürik asite dönüşümü KO tarafından gerçekleşir ve bu reaksiyonda ise elektron alıcı olarak moleküler oksijen kullanılır(8).

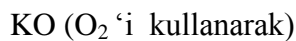
Normal şartlarda:

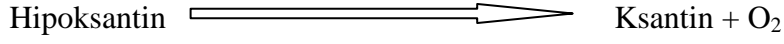


İskemide:

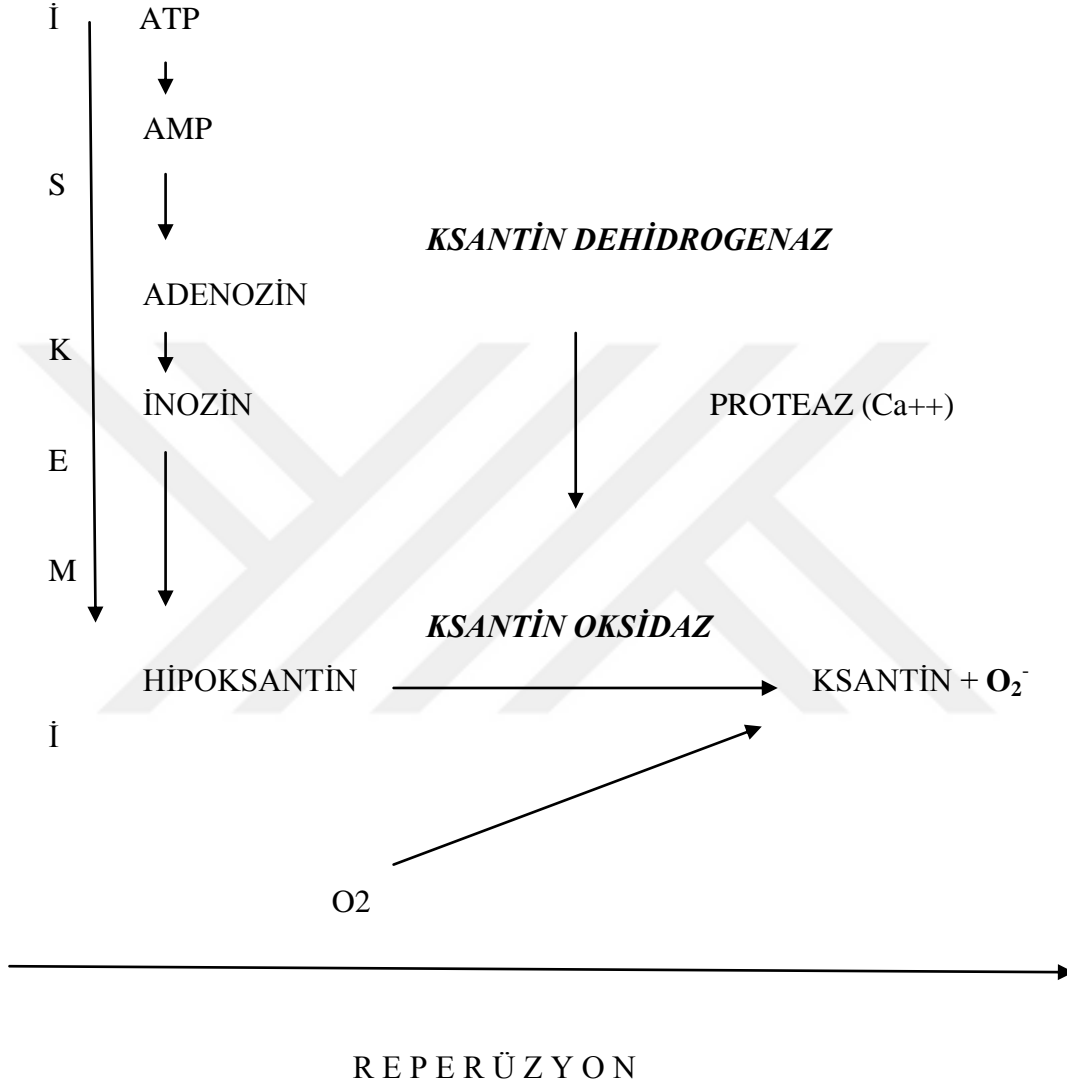


Reperfüzyon ile:





Şekil 2.1. Ksantin Oksidaz yoluyla serbest oksijen radikallerinin oluşumu(19).



İskemi-reperfüzyon (İR) hasarının fizyopatolojisi ile ilgili çeşitli faktörler ileri sürülmüştür. Bunlar birbiriyle ilişkileri karmaşık, hücrel ve humoral olaylar serisidir(9,10,11).

Özellikle;

1.Serbest oksijen radikalleri

2.Polimorf nüveli lökositler (PMNL)

3.Kompleman sistemi

4.Endotel hücreleri olmak üzere başlıca dört faktör hasarın nedenleri arasında yer almaktadır.

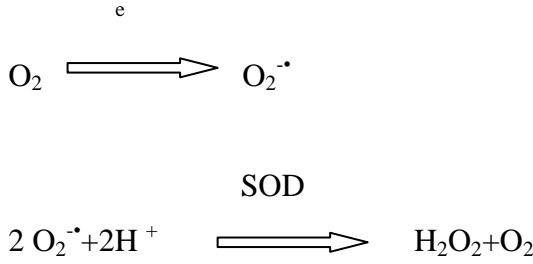
2.1.1. Serbest Radikaller ve Reperfüzyon Hasarındaki Roller:

Serbest radikaller, en dış yörüngesinde tek sayıda elektron içeren, ileri derecede reaktif, kısa ömürlü ve anstabil moleküllerdir. Moleküler oksijenin indirgenmesi ve eksitasyonu ile çok değişik oksijen serbest radikalleri üretilebilirler (12,13,14).

Organizma sürekli olarak serbest radikal ataklarıyla karşı karşıyadır. Atmosferin %21' ini teşkil eden oksijenin aerobik organizmanın yaşamı için gerekliliği kaçınılmazdır. Serbest radikaller fizyolojik şartlarda ve dış etkenlere karşı organizmanın savunmasında da belirli oranda oluşur ve içsel mekanizmalarla organizmaya olabilecek zararlı etkileri önlenir. Biyolojik sistemlerde oluşan serbest radikallerin endojen kaynakları oksijen, nitrik oksit (NO), uyarılmış nötrofil, mitokondriyal elektron transport sistemi, endoplazmik retikulum, peroksizom ve plazma membranı olarak sayılabilir. Solunan oksijenin % 95' inden fazlası mitokondrilerde ATP şeklinde enerji oluşumunda kullanılırken, yaklaşık %5' i de son yörüngelerinde ortaklanmamış elektron içeren ve bu özellikleri nedeniyle de toksik serbest radikallere dönüşmektedir. İnsanda her yıl 2 kg O_2^{\cdot} oluştuğu bildirilmiştir(15).

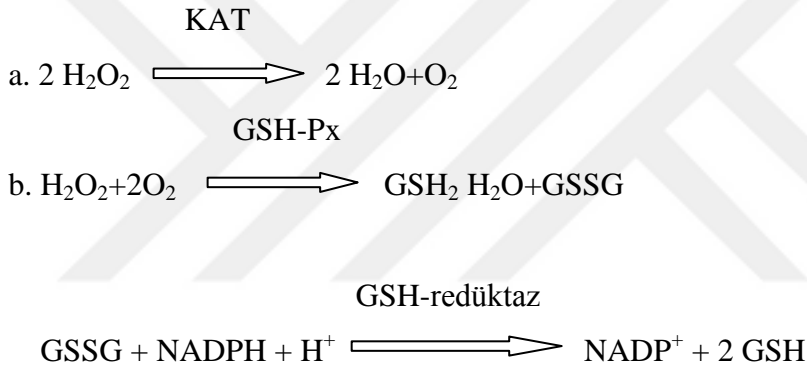
Oksijenin redüksiyonu ve aerobik hücrelerin enzimatik oksidasyonu sırasında negatif yüklü bir ara ürün olan süperoksit radikali oluşur. Süperoksit radikali, oksijen molekülüne bir elektron ilavesi ile oluşur ve serbest radikal hasarına karşı koruyucu antioksidan bir enzim olan ve oksidan hasar oluşumu ile birlikte artan süperoksit

dismutaz (SOD) aracılığı ile hidrojen peroksit (H₂O₂)' e indirgenir. Hidrojen peroksit eşlenmemiş elektron içermediği için tek başına radikal değildir(16).



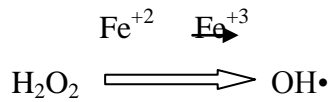
Hidrojen peroksitin hücre içinde metabolizması birkaç şekilde olabilir.

1- H₂O₂, katalaz (KAT) veya glutatyon peroksidaz (GSHPx) tarafından toksik olmayan ürünlere dönüşür:



2- H₂O₂ geçiş metallerinin varlığında toksik OH radikaline dönüşür:

Fenton reaksiyonu:

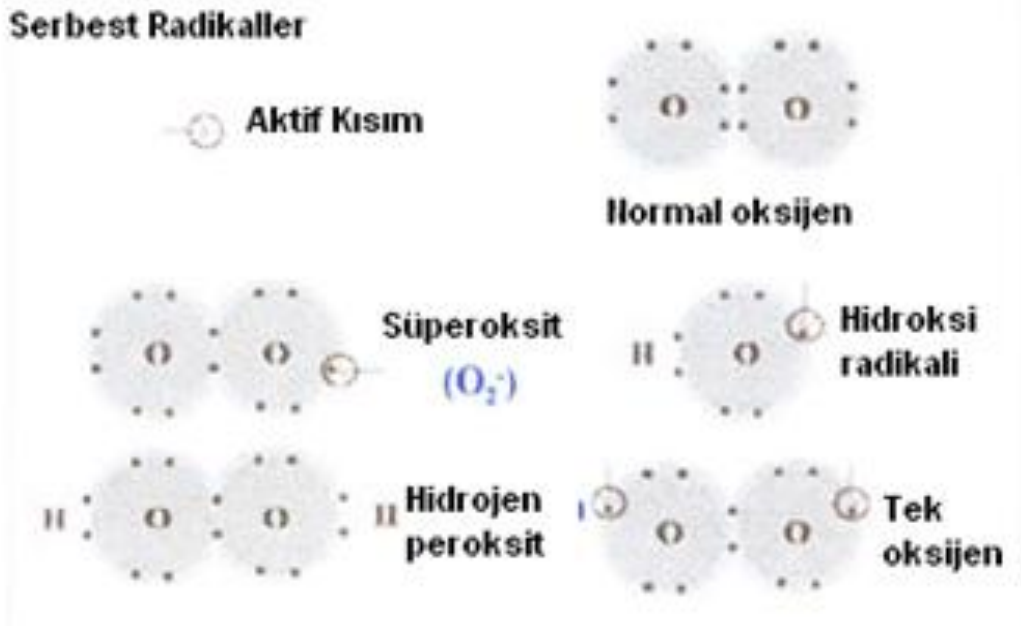


Hidroksil radikali oldukça reaktif ve toksik bir radikaldir; ilk karşılaştığı molekül ile 10⁻⁶ s içinde, 14 Å mesafesinde reaksiyona girer. Hidroksil radikali büyük molekül yapısı ve elektro-negativitesi nedeni ile DNA, protein, karbonhidrat ve lipitler gibi makro moleküllerle reaksiyona girerek bu yapılarda oksidatif hasara neden olur . Makromoleküller hücrelerde kısıtlı miktarlarda bulduklarından bu yapılarda oluşan hasar oldukça önemlidir. İn vivo herhangi bir OH radikal

süpürücüsünün etkili olabilmesi için mevcut hedef moleküllerin önemli bir bölümünü kapsayacak kadar yüksek konsantrasyonda bulunması gerekir. Bu nedenle OH radikalının oluşumunun önlenmesi, bu radikalın süpürülmesinden daha etkilidir(17).

Hücreler serbest oksijen radikallerinin hasarına bağışık değildir. Ancak genellikle glutatyon ve katalaz ile oksijen hasarına karşı korunmuşlardır. İskemik dokularda, serbest oksijen radikali üreten intraselüler mekanizmalar tam aktive edilmiş durumdadır. Ancak oksijen sağlanmasındaki eksiklikten dolayı fonksiyon görmezler. Kan akımı ve oksijen sağlanmasının restorasyonu ile büyük miktarlardaki serbest oksijen radikali üretilerek reperfüzyon hasarı indüklenir(18).

Şekil 2.2. Serbest radikallerin moleküller görünümüleri



2.1.2. Polimorf nüveli lökositler (PMNL)

İskemi reperfüzyon hasarında aktif hale gelen ilk hücreler nötrofiller olup, mikrovasküler permeabilitedeki artıştan başlıca sorumlu hücrelerdir (20).

Reperfüzyon hasarını önlemeye yönelik antinötrofil serumlarla ya da lökosit adhezyon moleküllerine karşı monoklonal antikorlarla yapılan çalışmalar, reperfüzyonda mikrovasküler permeabilitedeki artıştan başlıca nötrofillerin sorumlu olduğunu göstermiştir(21). İR ile lökosit aktivasyonu, kemotaksis ve lökosit endotel hücre adhezyonu meydana gelir(22). Diğer taraftan, PMNL yüksek miktarda SOR üretme kapasitesine de sahiptir.

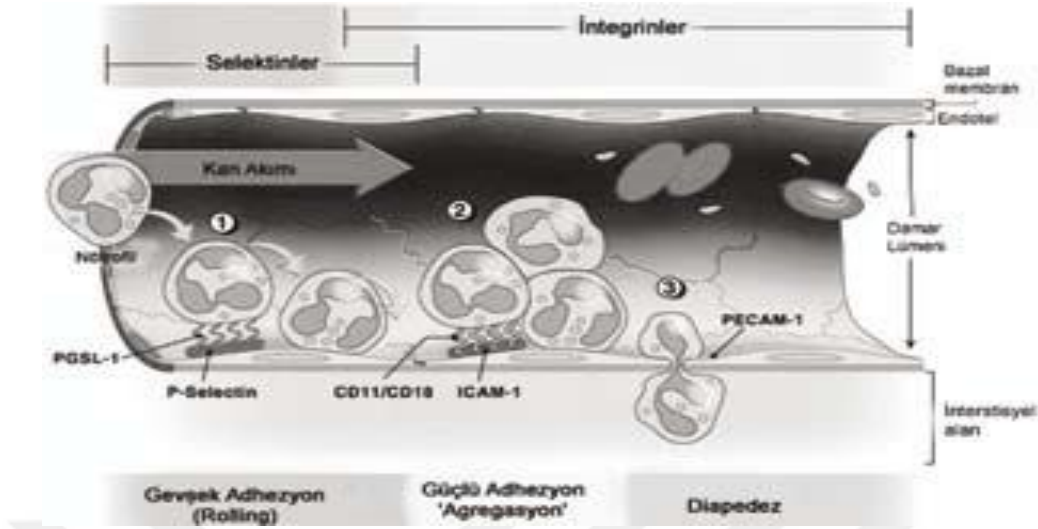
İskemi reperfüzyon hasarında PMNL' in rolü ile ilgili bazı mekanizmalar ileri sürülmüştür(23).

Bunlar: 1) Mikrovasküler oklüzyon

- 2) SOR salınması
- 3) Sitotoksik enzim salınması
- 4) Vasküler permeabilite artışı; ve
- 5) Sitokin salınmasında artıştır.

PMNL' lerin aktivasyon ve migrasyonları endotel hücrelerinde ve lökositlerde bulunan adhezyon molekülleri aracılığıyla olur. Selektinler olarak bilinen adhezyon moleküllerinin L, P ve E selektin olmak üzere bilinen üç üyesi vardır. İR, endoteldeki P-selektin ekspresyonunu arttırır. Bu molekül, PMNL' lerde bulunan P-selektin glikoprotein-1 (PSGL-1) adlı reseptörü ile etkileşerek düşük afiniteli lökosit endotel bağlantısını oluşturur (lökosit rolling). İkinci aşamada, lökosit beta2 integrinler (CD11a/CD18 ve CD11b/CD18) ile endoteldeki interselüler adhezyon molekülü-1 (ICAM-1) arasındaki etkileşim sonucunda lökosit adhezyonu ve agregasyonu gelişir. Üçüncü aşama ile, trombosit-endotel hücresi adhezyon molekülü- 1 (PECAM-1) ile endotel hücre bağlantıları arasındaki etkileşim ile lökosit transmigrasyonu gerçekleşir. Aktive lökositler damar dışına ulaştınca hasar bölgesine doğru göç etmeye başlarlar (kemotaksis) (Şekil 2-.3)(24).

Şekil 2.3. Lökosit kemotaksisi



Nötrofillerin dokuya gelebilmeleri için gerekli kemotaktik maddeler arasında C3a ve interlökin-1 (IL-1), lökotrien B4 (LT-B4), trombosit aktive edici faktör (PAF) ve prostaglandin (PG) türleri vardır. Aktif lökositler nükleer transkripsiyon faktörlerinin (NF- κ B) aktivasyonuna ve tümör nekrozis faktör (TNF- α) sentezine yol açar(22). Lökositlerin ürettiği serbest radikallerle etkileşen bu maddeler, mast hücrelerinden selektin ve ICAM gibi adhezyon moleküllerini mobilize eden inflamatuvar mediyatörlerin salınmasını uyarırlar. Aktif nötrofiller salıverdikleri maddelerle yol açtıkları hasarın yanı sıra, damar içinde oluşturdukları hücre toplulukları (agregatlar) ve aktif trombositlerle birlikte damar endoteline yapışarak mikrovasküler tıkanmaya da neden olurlar(1). Yapılan son çalışmalarda; nötrofillerin aktivasyon ve dokuya infiltrasyon derecesi ile reperfüze dokudaki nekroz ve apoptozis derecesi arasında bir korelasyon olduğu bulunmuştur.

Programlı hücre ölümü olarak bilinen apoptozisin gelişmesi, normalde immün sistemin ve vücut homeostazının vazgeçilmez bir bileşenidir(25). Hüresel ölüm yolağındaki düzensizlikler, iskemi-reperfüzyon hasarının yanı sıra, kanser, otoimmün hastalıklar, immün sistem bozuklukları ve nörodejeneratif hastalıklara da yol açabilmektedir.

Dokuda aktive lökositlerin başlattığı yanıt şu mekanizmalar ile gerçekleştirilir(26,27);

- Fosfolipaz A2 aktivasyonu araşidonik asit metabolitleri (prostoglandinler ve lökotrienler) sonucu üretilir.
- Degranülasyon sonucu lizozomal enzimler salınır.
- SOR üretimi gerçekleşir.

Bu ürünler endotel hasarı ve doku zedelenmesinin güçlü araçlarıdır ve başlangıçtaki inflamatuvar uyarının etkisini güçlendirirler. Bazı durumlarda lizozomal enzimler hücre dışına salınabilir. Hasar yapıcı etkeni ortadan kaldırmaya veya yoğunluğunu azaltmaya yönelik bu inflamatuvar yanıt sonucu, mikrovasküler permeabilite artışı, ödem, tromboz ve parankim hücre ölümü de gerçekleşir. Görevini tamamlayan lökositler apoptotik hücre ölümüne uğrarlar ve makrofajlar aracılığıyla lenfatik dolaşım yoluyla ortamdan uzaklaştırılırlar(1,26).

İskemik dokunun reperfüzyonu, arteriyollerde endotel bağımlı dilatasyonun bozulmasına, kapillerlerde lökosit tıkaçlarının oluşmasına ve sıvı filtrasyonunun artmasına, post-kapiller venüllerde plazma proteinlerinin damar dışına sızmasına ve böylece mikrovasküler fonksiyonun bozulmasına neden olur. Reperfüzyonun başlangıç döneminde, mikrosirkülasyonun tüm segmentlerinde aktive edilmiş endotel hücrelerinden fazla miktarda oluşurken NO oluşumu ise azalır. Süperoksit radikali ile NO arasındaki O_2^{\cdot} dengenin bozulması, endotel hücrelerinden PAF, TNF-a gibi inflamatuvar mediyatörlerin salınmasına ve lökosit-endotel hücre adhezyonuna aracılık eden adhezyon moleküllerinin biyosentezinin artmasına neden olur(27,28).

Serbest radikallerin oluşumunda ve İR hasarında önemli bir kaynak olan nötrofiller, azurofilik granüllerinde oksidan etkili NADPH oksidaz, elastaz ve miyeloperoksidaz enzimlerini içerirler. Bu enzimler oksidan doku hasarında önemli roller üstlenir; aktive nötrofillerde ksantin-oksidadz'ın artması ile SOR'un salınması "solunum patlaması" olayını meydana getirir(28).

İskemi sonrası reperfüzyonun başlaması ile birlikte, dokuya sunulan oksijenin yaklaşık %70'i NADPH-bağımlı oksidaz ile süperoksit iyonlarına oksitlenmektedir. Süperoksit iyonu, çoğu kez spontan dismutasyonla hidrojen perokside dönüşür. Hidrojen peroksit ise klorür iyonlarının varlığında miyeloperoksidaz enzimi aracılığı ile hipoklorik aside indirgenir. Hipoklorik asit güçlü bir oksidandır ve birçok biyolojik molekülle kolayca reaksiyona girebilir. Nötrofillerin aktivasyonu ile

nötrofil sekonder granüllerden salıverilen apolaktoferrin, plazminojen aktivatörü, komplemanı aktive eden enzim ve elastaz, kollajenaz, ve jelatinaz gibi proteolitik enzimler damar endotelinde hasara neden olmaktadır. Proteinazların etkisi ile damar duvarında yapının değişimi ve duvar yapısının gevşemesi ile nötrofillerin dokuya göçü kolaylaşır(29).

2.1.3. Komplemanın rolü

Kompleman sistemi bir dizi plazma proteini ve bu proteinlerin hücre zarı reseptörlerinden oluşur. Hepatositler, monositler, makrofajlar, böbreğin tübüler ve glomerüler hücreleri kompleman komponentlerinin sentez yerleridir. Kompleman sisteminin aktivasyonu sonucunda proinflamatuvar komponentler (C3a, C5a, iC3b ve C5b-9) oluşur(30).

İskemi reperfüzyon hasarında kompleman sisteminin rolü tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Kompleman sisteminin aktivasyonu sonunda proinflamatuvar komponentler oluşur. Bunlar C3a, C5a, iC3b ve C5b-9'dur. C3a ve C5a anaflatoksinlerdir ve lökositleri aktive ederler. Lökosit aktivasyonu ve kemotaksisin uyarılmasına ek olarak C5a, makrofaj inflamatuvar protein (MIP)-2, MIP-1a, MIP-1b, monosit kemoatraktan protein (MCP)- 1, TNF-a, IL-1 ve IL-6 üretimini uyararak inflamatuvar yanıtı amplifiye eder. Kompleman tarafından sentezi uyarılan lökosit adhezyon molekülleri şunlardır(30):

1-Vasküler hücre adhezyon molekülü 1 (VCAM-1)

2-İnterselüler adhezyon molekülü 1 (ICAM-1)

3-E-selektin

4-P-selektin

C5b9 endotelde IL-1a, IL-8 ve MCP-1 salgısını uyararak lökosit aktivasyonu ve kemotaksisi artırır. Aynı zamanda endotel bağımlı vazodilatasyonu inhibe ederek ve endotelde siklik guanozin monofosfatı azaltarak vasküler tonusu bozar(31,32).

2.1.4. Endotel hücrelerinin rolü

Endotel, kan ile dokuları birbirinden ayıran tek sıra dizilmiş hücrelerden oluşan bir bariyerdir. Damar fonksiyonlarının idamesinde görev alır. Seçici geçirgen bariyer özelliği sayesinde kan ve dokular arasında madde alış verişini sağlar (33).

İR hasarının oluşmasında endotel hücreleri önemli role sahiptir. Oksidatif stres, endotel hücrelerinin aktivasyonuna ve işlevlerinin bozulmasına neden olur. Endotel hücreleri SOR için potansiyel hedef konumundayken diğer taraftan da SOR üretim kaynağıdır(34). Endotel, mikrovasküler homeostazdan sorumlu olan endotelin (ET)'i ve NO'yu üretir. NO arteriyel dolaşımında ET'in vazokonstriktör etkisini tersine çevirme eğilimindedir. Venlerde ise bunun tersi söz konusudur. İR hasarında endotelin/NO oranı endotelin lehine bozulur. Sonuçta arteriyel vazokonstriksiyon, venlerde vazodilatasyon olur(34).

Endotel hücrelerinin oksidatif stresi sonucu kompleman aktive edilir; lökosit adhezyon moleküllerinin üretimi artar. SOR etkisi ile endotel hücreleri hasara yanıt olarak İL-1, PAF, prostaglandinler (PG I2, PG E2), GM-CSF, büyüme faktörleri, endotelin, NO ve tromboksan A2 (TxA2) salgırlar. Aktive olan endotel hücreleri ek olarak kendi bazal membranlarını sindiren kollajenazlar salgıllama yeteneğindedir(34).

Nitrik oksitlerin radikal olarak reaktivitesi düşüktür, ancak metal içeren bileşikler ve radikaller ile büyük bir hızla tepkimeye girerler. Özellikle lipit radikallerle tepkimeye girmesi NO'ya antioksidan bir etki kazandırır. Fizyolojik derişimde üretilen NO, esas olarak oksihemoglobin tarafından nitrata (NO_3^-) oksitlenerek aktivitesi sonlandırılır(34).

Oksijen radikallerindeki durumun aksine, nitrik oksidi ortamdan temizleyen herhangi bir özel enzim yoktur. İndüklenebilir nitrik oksit sentaz enziminin indüksiyonu sırasında NO derişiminin artması ile oksidasyonu da hızlanır ve çeşitli reaktif nitrojen oksit türleri oluşur. Bu reaktif türler NO'in dolaylı etkilerinden sorumludur ve hücrel moleküllerin nitrozilasyonuna, nitrasyonuna, nitrozasyonuna yol açarak, proteinlerin ve enzimlerin aktivitelerinin sonlanmasına neden olabirler(35).

2.2. Antioksidanlar

Organizmanın pro-oksidan/antioksidan dengesi sağlıklı bir yaşam sürdürebilmek için çok önemlidir. SOR'ların oluşumunu ve meydana getirdikleri hasarları önlemek ve detoksifikasyonu sağlamak üzere organizmayı koruyan "antioksidan savunma sistemi" dört yolla etki göstermektedir:

1. Serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma, yok etme, "süpürücü etki". Antioksidan enzimler, küçük moleküller bu yolla etki gösterirler(36,37).
2. Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltma veya "inaktif şekle dönüştürücü etki". Vitaminler, flavanoidler bu tarz bir etkiye sahiptirler(38).
3. Serbest oksijen radikallerini bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici etki zincir kırıcı etkidir. Hemogloblin, seruloplazmin ve mineraller "zincir kırıcı etki" gösterirler(39).
4. Serbest radikallerin oluşturdukları hasarın onarılması şeklinde "onarıcı etki" gösterirler(40).

Endojen kaynaklı veya eksojen kaynaklı olan antioksidanların tanımlanmasında ve etkinliklerinin ortaya konmasında İR hasarı modelleri önemli katkı sağlamıştır. Antioksidan özelliği öne sürülmüş pek çok madde çeşitli İR modellerinde test edilerek değerlendirilmiştir.

2.2.1. Endojen antioksidanlar

Enzim ve enzim olmayanlar olmak üzere iki sınıfa ayrılırlar.

1.Enzim olan endojen antioksidanlar(41):

Süperoksit dismutaz (SOD), Glutasyon peroksidaz (GSHPx), Glutasyon S-Transferaz (GST), Katalaz, Mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi,

Hidroperoksidaz.

2.Enzim olmayan endojen antioksidanlar(42):

Melatonin, Seruloplazmin, Transferin, Miyoglobin, Hemoglobin, Ferritin, Bilirubin, Glutasyon, Sistein, Metiyonin, Ürat, Laktoferrin, Albümin.

2.2.2. Eksojen antioksidanlar

1. Vitamin eksojen antioksidanlar:

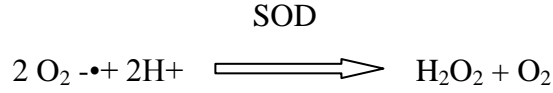
α -tokoferol (vitamin E), β -karoten, Askorbik asit (vitamin C), Folik asit (folat).

2. İlaç olarak kullanılan eksojen antioksidanlar(43):

- ksantin oksidaz inhibitörleri (allopürinol, oksipürinol, pterin aldehit, tungsten)
- NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezikler, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar)
- rekombinant süperoksit dismutaz
- trolox-C (vitamin E analogu),
- endojen antioksidan aktiviteyi artıranlar (GSH-Px aktivitesini artıran ebselen ve asetilsistein)
- nonenzimatik serbest radikal toplayıcılar (mannitol, albümin)
- demir redoks döngüsü inhibitörleri (desferroksamin)
- nötrofil adezyon inhibitörleri
- Sitokinler (TNF ve IL-1)
- Barbitüratlar
- Demir şelatörleri.

2.2.1.1. Süperoksit dismutaz (SOD)

Süperoksit dismutaz (SOD) süperoksit serbest radikalının ($O_2 \cdot^-$) hidrojen peroksit (H_2O_2) ve moleküler oksijene (O_2) dönüşümünü katalizleyen antioksidan enzimdir.



Normal metabolizma sırasında hücreler tarafından yüksek oranda O_2 üretilmesine rağmen hücre içi düzeyi SOD tarafından düşük tutulur. Ancak, H_2O_2 geçiş metalleri varlığında Fenton ve Haber Weiss reaksiyonu ile son derece aktif OH radikaline dönüşmektedir. Bu durumda CAT ve GSH-Px enzimlerinin aktivitesi artarak H_2O_2 düzeylerini kontrol altına almaktadır(36).

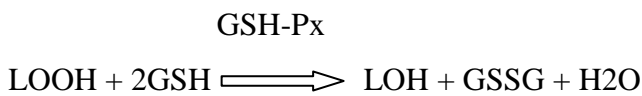
2.2.1.2. Katalaz

Katalaz esas olarak peroksizomlarda, daha az olarak sitozolde ve mikrozomal fraksiyonda bulunur. H_2O_2 'yi oksijen ve suya parçalar. Böylece H_2O_2 'nin OH oluşumunu önlemek için ortadan kalkmasını sağlar(44).



2.2.1.3. Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) ve glutasyon redüktaz (GSH-R)

Gerek H_2O_2 ve gerekse LOOH'leri metabolize etmektedir. Selenyum-bağımlı ve selenyum-bağımsız iki farklı tipi vardır. Selenyum-bağımlı tipi H_2O_2 ve LOOH'leri, selenyum bağımsız tipi sadece LOOH'leri metabolize eder. Bu reaksiyonlar esnasında GSH hidrojen verici olarak görev yaptığından H_2O_2 ve LOOH indirgenirken GSH ise okside şekline (GSSG) dönüşür. Okside glutasyon ise NADPH bağımlı glutasyon redüktaz (GSH-R) tarafından tekrar GSH'a indirgenir.





GSH-Px'in fagositik hücrelerde de önemli fonksiyonları vardır. Diğer antioksidanlarla birlikte GSH-Px, solunum patlaması sırasında serbest radikal etkisi ile fagositik hücrelerin zarar görmesini önler. GSH-Px eritrositlerde oksidatif strese karşı en etkili antioksidandır(45). Eritrosit GSH-Px aktivitesi yaşlılarda ve Down sendromlu hastalarda yüksek, prematürelere düşük bulunmuştur. Lökosit GSH-Px aktivitesi ise yaşlılarda ve hipertansiyonlu hastalarda yüksek bulunmuştur(46).

Glutatyon S-Transferaz (GST)

Glutatyon S-transferaz dimerik yapıda olup sitozolde bulunmaktadır. Yabancı maddelerin biyotransformasyonunda rolleri olan GST'ler çeşitli endojen ve eksojen bileşiklerin GSH ile konjugasyonunu katalize eder(47).

Glutatyon(GSH)

GSH, hücreleri oksidan hasara karşı koruyan hücre içindeki de en önemli antioksidan bileşiktir. Karaciğer başta olmak üzere pek çok dokuda glutamat, sistein ve glisinden sentezlenir. Sentezde γ -glutamil sistein sentaz ve GSHsentaz enzimleri katalizördür. Hemoglobinin oksitlenerek methemoglobine dönüşümünün engellenmesinde rol alır. Ayrıca proteinlerdeki sülfhidril (-SH) gruplarını redükte halde tutar ve bu grupları oksidasyona karşı korur, böylece fonksiyonel proteinlerin ve enzimlerin inaktivasyonunu engeller. GSH yabancı bileşiklerin detoksifikasyonu ve amino asitlerin membranlardan transportunu da sağlar. GSH eritrositleri, lökositleri ve göz merceğini oksidatif strese karşı korumada hayati öneme sahiptir(47).

GSH homeostazı için diyetle yeterli protein alınmasının gerekli olduğu ve enteral veya parenteral alınan sistin, metiyonin ve N-asetilsistein'in GSH biyosentezinde sisteinin prekürsörü olarak önemli rol oynadığı çeşitli deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Yaşamsal fonksiyonlarda öneme sahip GSH'nın hayvan çalışmalarında yeterli konsantrasyonlarda lenfositlerin ve ince barsak epitel

hücrelerinin proliferasyonu için gerekli olduğu belirtilmiştir. Spermatojenez ve sperm olgunlaşmasında önemli rol oynadığı, influenza enfeksiyonunu inhibe ettiği, T-lenfositlerin, PMNL'lerin ve sitokinlerin aktivasyonu için gerekli olduğu ve immün sistemin önemli bir elemanı olarak fonksiyon gösterdiği ortaya konmuştur. Yapılan araştırmalar GSH eksikliğinin oksidatif strese yol açtığını ve Alzheimer, Parkinson, epilepsi, karaciğer hastalıkları, kistik fibrozis, orak hücreli anemi, AIDS, kanser, koroner kalp hastalığı, inme, diyabet gibi pek çok hastalığın nedeni olabileceğini ortaya koymaktadır(48).

2.2.2.1. Vitamin E (α -tokoferol)

Vitamin E yağda eriyen çok güçlü bir antioksidandır, hücre zarı fosfolipitlerinde bulunan poliansatüre yağ asitlerini serbest radikal etkisinden koruyan ilk savunma hattını oluşturur. Vitamin E, süperoksit ve hidroksil radikallerini, singlet oksijeni, lipit peroksit radikallerini ve diğer radikalleri indirger. Lipit peroksidasyonunun zincir reaksiyonu, vitamin E'nin zincir kırıcı etkisiyle sonlandırılabilir. Oluşturduğu bu koruyucu reaksiyonlar sırasında kendisi radikal formuna dönüşse de, askorbik asit, glutatyon ve koenzim Q10 (ubikinon) tarafından tekrar aktif haline döndürülür. Vitamin E, selenyum metabolizmasında da önemli rol oynar; selenyumun organizmadan kaybını önleyerek veya onu aktif şekilde tutarak selenyum ihtiyacını azaltır. Serbest radikallerin kanserin başlamasında rol aldığı ve vitamin E ile diğer antioksidanların antikanserojen etki göstererek kanserin yayılmasını ve tümörün büyümesini önlediği gösterilmiştir(49).

2.2.2.2. Vitamin C (askorbik asit)

Vitamin C (askorbik asit) suda çözünen en güçlü antioksidan moleküldür. İnsanlarda sentez edilmediğinden diyetle alınması gerekir. Organizmada kolayca dehidroaskorbik aside oksitlenebilir. $O_2 \cdot$, $HO\cdot$, singlet oksijen ile kolayca reaksiyona girerek onları etkisizleştirir. C vitamini kornea, lens, aköz hümör, adrenal, hipofiz, beyin, kalp, karaciğer, dalak, böbrek ve pankreasta yüksek miktarda bulunur. Yeşil renkli taze sebze, meyve ve turunçgiller önemli C vitamini kaynaklarıdır. C vitamini antioksidan etkisi yanında oksidan etki de gösterir. Askorbik asit proteine bağlı ferrik demiri uzaklaştırarak ya da doğrudan indirgeyerek Fenton reaksiyonunda hidrojen peroksit ile etkileşmeye ve sonunda hidroksil radikali ($OH\cdot$) oluşturmaya

uygun ferröz demire dönüştürür. Bu özelliğinden dolayı vitamin C, serbest radikal reaksiyonlarının önemli bir katalizörü veya bir prooksidan olarak değerlendirilir. Ancak bu tip etkisinin sadece düşük konsantrasyonlarda görüldüğü, yüksek konsantrasyonlarda güçlü bir antioksidan olarak etki ettiği kaydedilmiştir. Vitamin C'nin fagositoz için de önemli olduğu gösterilmiştir (50).



Bu şekilde oluşan C vitamini radikali çok reaktif değildir, NADH tarafından indirgenir, ya da iki proton alarak serbest radikal reaksiyonlarını durdurur.

2.2.2.3. Karotenoidler

Vitamin A'nın ön maddesi olan β -karotenin singlet oksijeni bastırabildiği, süperoksit radikalini temizlediği ve $\text{OH}\cdot$, alkoksil ve peroksil radikalleriyle direkt olarak etkileşerek antioksidan görev gördüğü ve lipit peroksidasyon zincir reaksiyonunu önleyebildiği saptanmıştır. Singlet O_2 uzaklaştırıcı olarak bilinen en güçlü karotenoid likopendir(43).

2.2.2.4. Ürik asit

Pürin metabolizmasında son ürün olarak oluşan ürik asit, insan dokularında urat oksidaz bulunmadığı için birikir. Ürik asit singlet O_2 , peroksil radikalleri, ozon ve HOCl için güçlü bir temizleyicidir ve endojen bir antioksidan olarak kabul edilir(43).

2.2.2.5. Taurin

Organizmada sistein ve metiyoninden sentez edilen taurin protein yapısına katılmaz ve dokuda serbest olarak bulunur. Taurinin, safra asitlerinin konjugasyonu, kolesterol atılımı, osmoregülasyon, ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu, hücre membranının stabilizasyonu, ve hücre içi kalsiyum seviyelerinin modülasyonu gibi önemli biyokimyasal ve fizyolojik fonksiyonları vardır. Oksidan bir bileşik olan HOCl 'yi N-klorotaurine dönüştürerek hücre içinde oksidan hasar oluşmasını engeller(43).

Bilirubin, süperoksit ve hidroksil radikali toplayıcısı, **albümin** ise LOOH ve HOCl toplayıcısıdır. **Seruloplazmin** olasılıkla SOD'a benzer mekanizmayla etki

gösterir. Ferröz demiri (Fe^{+2}) ferrik demire (Fe^{+3}) yükseltgeyerek Fenton reaksiyonunu ve böylece hidroksil radikali oluşumunu inhibe eder. **Transferrin** ve **laktoferrin** dolaşımdaki serbest demiri, **ferritin** ise dokudaki demiri bağlar. **Sistein** süperoksit ve hidroksil radikali toplayıcısıdır. **Ebselen** selenyumlu bir bileşiktir; GSHPx aktivitesini güçlendirir ve lipoksijenaz yolunu inhibe eder. **Sitokinler** başta katalaz olmak üzere antioksidan enzimleri aktive ederler; ancak proteolitik enzimleri aktive ettikleri için zararlı da olabilirler. **Demir şelatörleri** hücre içine girerek serbest demiri bağlamak suretiyle onu etkisizleştirirler, böylece Fenton reaksiyonunu ve sonuçta hidroksil radikali oluşumunu inhibe ederler. Bu özelliklerinden dolayı reperfüzyonda kullanılmalarının faydalı olduğu kaydedilmiştir. **Desferroksamin** serbest Fe^{3+} 'ü bağlar. **Oksipürinol** allopürinolün metabolitidir, doğrudan hidroksil radikali ve hipokloriti azaltıcı yönde etki eder. **Mannitol** hidroksil radikalini toplayıcı etki gösterir. Kan kolesterolünü düşürmede kullanılan **probukol**'un lipit peroksidasyonu zincir reaksiyonunu kırıcı etkisi vardır(43).

2.2.1.4. Melatonin

Melatonin, memelilerde başta pineal bez olmak üzere over, lens ve kemik iliği hücreleri ile safra ve gastrointestinal sistemden sentezlenip salgılanan bir hormondur. Sentezinin düzenlenmesi primer olarak geceye, diğer bir deyişle karanlığa bağlıdır. Dokulara ve hücelere kolaylıkla girebilmektedir. Oral uygulamada ilk geçiş etkisine maruz kalır. Melatonin esas olarak karaciğerde metabolize edilir ve idrar ile atılır. Melatonin özellikle Amerika'da ilaç olarak bulunabilen ve en çok 'jetlag' için kullanılan bir maddedir. Bununla beraber, melatoninin kanseri önleyici etkileri, hücresel hasarın onarımındaki rolü ve bağışıklık sistemini destekleyici etkileri olduğu da gösterilmiştir(51).

Melatonin lipit çözünürlüğünün yüksek olması nedeniyle hücelere rahatça girebilmektedir. Son çalışmalar melatoninin hücre çekirdeğinde yüksek konsantrasyonda bulunduğunu ve melatonin için spesifik bağlanma noktalarının olduğunu göstermiştir. Melatonin güçlü bir radikal süpürücüsü olduğu gibi, radikaller üzerinde dolaylı etkilere de sahiptir. Melatonin, hidroperoksitleri metabolize eden GSH-Px enzimini aktive ederek, O_2 radikalini H_2O_2 'ye kataliz eden SOD aktivitesini

artırarak, oksidatif stres esnasında katalaz aktivitesindeki azalmayı önleyerek ve NO oluşumundan sorumlu nitrik oksit sentaz (NOS) enzimini inhibe ederek, antioksidan etki göstermektedir. Oksidatif hasarın rol oynadığı iskemi/ reperfüzyon dahil pek çok deneysel modelde (yanık hasarı, ülser, ilaç toksisiteleri ve tümör oluşumu gibi) melatoninin olumlu etkileri gösterilmiştir. Yaşlanma ile birlikte melatoninin üretimini azalması yaşlanma ve yaşlanmaya bağlı hastalıkların patogenezinde artan oksidan hasarın ve melatonin yetersizliğinin önemli rolü olduğunu göstermektedir(52,55).

2.3. Pentoksifilin

Hücre membran akıskanlığının sağlanması, immun modülasyon, fibrinolizisin uyarılması, antikoagülan etkiler ve fibroblast fizyolojisi üzerinde değişik etkiler gibi çeşitli farmakolojik özellikleri bulunan, metil ksantin türevi ve fosfodiesteraz inhibitörü bir ilaçtır (56,57). Pentoksifilin kimyasal ismi 1-(5'-oxohexyl)-3,7-dimetilksantindir. Terapötik kullanımda olan 6 adet ksantin türevi vardır. “Kafein” santral stimülan, “teofilin” bronkodilatör, “theobromine” zayıf vazodilatör, “protheobromine” kardiyotonik ve bronkodilatör, “pentifyllin” vazodilatör olarak etki eder (57).

Pentoksifilin sistemik arter basıncında belirgin değişikliğe neden olmamaktadır. Primer kardiyak output artışına neden olur, sonuçta da refleksojenik sistemik vazodilatasyon ve total sistemik vasküler rezistansta azalma yapar. Eritrosit fleksibilitesindeki artış ile total kan viskozitesinde azalma yaparak kan akımına olan rezistansta düşüşe yol açar (58).

Pentoksifilin trombosit agregasyonunu azaltır, bu etkinin prostasiklin sentez ve salınımının artışına bağlı olduğu düşünülmektedir. Prostatiklin uygulamasına benzer etki gösterir fakat jeneralize vazodilatasyon ve sistemik kan basıncında belirgin düşüş yapmaz(59,60).

Pentoksifilin diğer bir hemoreolojik etkisi fibrinojen seviyesinde azalmasıdır. Önerilen dozu 800-1200 mg.'dır. Çalışmalar oral tedavinin başlangıcından 2 ila 3 hafta sonra etkinin başladığı göstermiştir. Bu süreç pato-hemoreolojik anormalliğin rekompansasyonu için ve yeni oluşmakta olan eritrositlerin fleksibilitesi üzerine pentoksifilin etkisinin belirmesi için gereklidir.

Yapılan araştırmalar ilacın yeni olusan eritrositler üzerine terapötik etkisinin matür eritrositlerden daha fazla olduğunu göstermiştir(61).

Pentoksifilin verilen insanlarda alımdan sonra 4 ila 8 saatte en üst seviye 100 ng/ml ve plato değeri 60 ng/ml olarak ölçülmüştür (62). Yiyeceğin ilaç absorpsiyon hızını yavaşlattığı görülmüşken, absorpsiyon miktarını değiştirmediği görülmüştür (63).

Pentoksifilin plazma seviyeleri ile dozu arasında direkt ilişki vardır. Pentoksifilin ilk olarak oluşan metaboliti olan Metabolit I ile ilacın değişmeyen formu aynı anda kanda bulunur. Bu major metabolit potansiyel olarak ana ilaç gibi davranır, bu yüzden pentoksifilin etkinliği her iki ilacın plazma seviyelerine bağlıdır. Pentoksifilin ana metaboliti olan Metabolit I kanda saptanırken diğer 6 metabolit idrarda görülr. İlk 5 metabolit (I-V) ksantin nükleusun 1. pozisyonundaki oxohexyl'in oksidasyon ve redüksiyonu ile olur. Pentoksifilin ve Metabolit I'in demetilasyonu ile Metabolit VI ve VII olur. İn vitro alışmalar Pentoksifilin major metabolitlerinin hemoreolojik etki yaptığını göstermiştir. Bu infleksibl olan eritrositlerde fleksibilitenin ölçümü ile gösterilmiştir. Eritrositlerde ATP oranı artmış ve ATP/ADP oranı yükselmiştir. Bu da pentoksifilin ile başlayan sürecin metabolitlerin böbrekten atılımına kadar sürdüğünü göstermiştir. Değişime uğramamış pentoksifilin idrarda ancak eser miktarda çıkmakta; bu da hemen tümünün metabolize edildiğini göstermektedir (62,63).

Sonraki yıllarda yapılan çalışmalar pentoksifilin ve onun metabolitlerinin, nötrofillerin göçünü arttırdığını ve hayvan modellerinde oluşturulan gram (-) sepsis, peritonit ve menenjit gibi enfeksiyonlarda koruyucu etkisinin olduğunu göstermiştir (64,65,66). İmmun sistem üzerinde, lökosit deformabilitesinde ve kemotaksisinde artış, endotel lökosit adezyonunda, nötrofil degranülasyonu ve süperoksidaz salınımında azalma, monosit kaynaklı tümör nekrozis faktör üretiminde azalma, IL-1 ve TNF-a'ya karşı azalmış lökosit cevabı, doğal öldürücü hücre aktivitesinde azalma ve T ve B lenfosit aktivasyonunda inhibisyon gibi etkileri bulunmaktadır (56,57). Ayrıca pentoksifilin trombosit agregasyonunu engellediği, kan viskozitesini ve eritrositlerin fleksibilitelerini arttırdığı ve periferik dolasımı düzeltdiği kaydedilmiştir (67).

Pentoksifilin eritrosit fizyolojisi üzerinde yaptığı değişikliklerin mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, eritrosit membranında ATP miktarını artırarak membran elastikiyetini düzelttiği, diğer taraftan yapılan elektron mikroskopik çalışmalarda, pentoksifilin alan kişilerin eritrositlerinin artmış elastikiyete sahip olduğu gösterilmiştir (68,69). Hipoksi, asidoz, hiperosmolarite ve üremi gibi durumlarda eritrosit ATP seviyesi azalmakta, hücre içi kalsiyum iyon konsantrasyonu artmakta ve sonuçta hücre membranı sertleşmektedir (68,69).

Pentoksifilin hücre kaynaklı endojen regülatörlerin artması ile enflamatuar reaksiyonların yayılmasını sınırladığına ilişkin in-vitro şartlarda yapılmış çalışmalar mevcuttur (70). Pentoksifilin, intrasellüler siklik AMP üzerinde sinerjistik etki gösterdiğinden dolayı adenozin, prostasiklin ve prostaglandin E serisinin antiinflamatuar etkilerini artırmaktadır. Bu mekanizmayla, polimorfonükleer lökositlerin oksijen radikali üretimini, trombositlerin agregasyonunu, yaygın damar içi pıhtılaşmasını ve sitokinlerin üretimini inhibe etmektedir. Sonuçta pentoksifilin hem mikrosirkülasyonda, hem de doku oksijenasyonunda perfüzyonu düzeltmektedir (70).

Pentoksifilin, sitokin salınımının farmakolojik modifikasyonu yoluyla çeşitli hastalıkların tedavisinde etkili olabilmektedir (71).

TNF'nin sepsis ve septik şok patogeneğinde önemli bir rolünün olduğu bilinmektedir. Periferik lökositler E. coli polisakkariti veya S. aureus ile uyarıldığında pentoksifilin, TNF üretimini inhibe ettiği, fakat IL-6'nın indüksiyonunda orta derecede inhibitör etki gösterdiği belirtilmektedir. Pentoksifilin sadece monositlerin ürettiği TNF- α 'yı değil, granülositlerin ürettiği TNF- α sekresyonunu da inhibe etmektedir. Solubl intersellüler adezyon molekül 1 seviyesi pentoksifilin tedavisinden önce septik hastalarda daha yüksek bulunmuş, fakat pentoksifilin tedavisini takiben azaldığı kaydedilmiştir. TNF üretimi üzerinde süpresif etki gösterdiğinden dolayı, pentoksifilin septik sendromların tedavisinde klinik önemi ileri sürülmektedir(72).

TNF- α 'nın hemopoetik hücre proliferasyonunu inhibe ettiği bilinmektedir (73). Pentoksifilin mitojen ve antijenle uyarılmış lenfosit kültürlerinde ve multipl sklerozlu hastalarda kullanıldığında, TNF- α ve IL-12 seviyelerini önemli miktarda

azalttığı, buna karşılık IL-4 ve IL-10 üretimlerini artırdığı saptanmıştır. Ayrıca pentoksifilin, CD-25 (IL-2 reseptör alfa zinciri) ve CD-54, intersellüler adezyon molekül-1, (ICAM-1) ekspresyonunda belirgin derecede azalma ile birlikte hücre proliferasyonunu inhibe etmektedir. Artan dozlarda kullanılan pentoksifilin'in, mononükleer hücrelerin TNF- α ve IL-12-mRNA ekspresyonunda anlamlı derecede azalma oluşturdğu, fakat relaps ve remisyon gösteren multipl sklerozlu hastalarda IL-4 ve IL-10 ekspresyonunu artırdığı kaydedilmiştir. Bu bulgular pentoksifilinin tercihen T helper tip 2 benzeri immun cevap reaksiyonlarını düzenlediğini ve dominant olarak tip 1 benzeri T hücre cevaplı Otoimmun hastalıkların tedavisinde kullanılabileceğini göstermektedir (74).

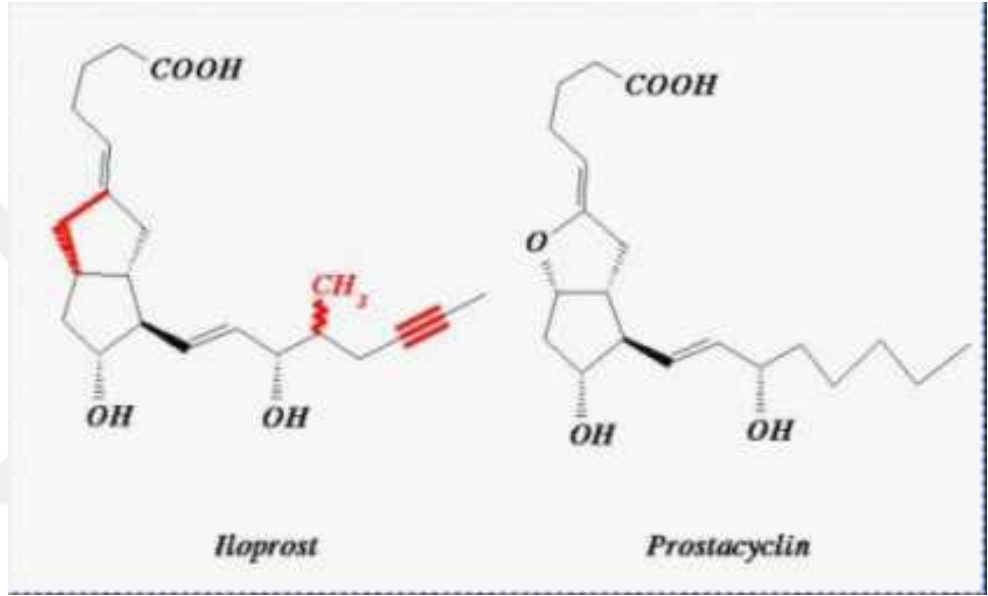
Sonuç olarak, başlangıçta sadece intermittent klodikasyonlu hastaların tedavisinde kullanılan bir ilaç olan pentoksifilin, son zamanlarda immün hücre fonksiyonları üzerinde, sitokin üretiminde ve hücre seviyesinde çeşitli fizyolojik etkilerinin keşfedilmesiyle, klinikte konvansiyonel tedaviye ilave olarak çeşitli hastalıkların rutin tedavisinde kullanılır hale gelmiştir(74).

2.4. İloprost

1976 yılında Vane ve arkadaşlarının (75) endojen Prostaglandin I₂ (PGI₂)'nin yapısını aydınlatmasından sonra 1978 yılında İloprost üretilmiştir. Prostaglandinler, endotel hücrelerinden, düz kaslardan, perisitlerden, Fibro-blastlardan, mast hücrelerinden, lökositlerden ve trombositlerden salınan biyolojik olarak aktif mediatörlerdir. Prostaglandinler araşidonik asit metabolizması sonucu ortaya çıkan ürünlerdir. İskemi-reperfüzyon hasarında önemli olduğu düşünülen vazodilatasyon fonksiyonları mevcuttur. PGI₂ stabil olmayan bir metabolittir. Vasküler düz kasta cAMP konsantrasyonunu artırır(76), trombosit agregasyonunu inhibe eder ve vazodilatasyona neden olur (77).

İloprost stabil bir PGI₂ analogudur ve PGI₂'ye çok yakın farmakokinetik özellikler göstermektedir. İloprost PGI₂'den ayıran yapısal özelliği, C16'da metil grubunun olması, 18/19 pozisyonlarında üçlü bağ olması ve enol oksijenin yerinde methene grubunun olmasıdır (78) (Şekil 2.4).

Şekil 2.4. İloprost ve prostasiklinin biyokimyasal yapıları



İloprost, kimyasal ve metabolik olarak stabildir. Yarılma ömrü 20-30 dakikadır. Oda ısısında stabildir ve ışıktan etkilenmez. İloprostun metabolitleri ile birlikte total klerensi 20-24 ml/dk/kg'dır, bu da iloprostun belirgin ekstrahepatik bir biyoformasyonu olduğunu gösterir (79).

İloprost ve PGI₂'nin farmakolojik özellikleri şu şekilde sıralanabilir;

1. Vazodilatasyon
2. Lökosit aktivasyonunun ve adhezyonunun inhibe edilmesi (lökosit/damar duvarı etkileşimini inhibe eder) (80-83)

3. Trombosit agregasyonunun ve aktivasyonunun ve ayrıca aktive olan trombositlerden 5-HT ve tromboksan salınımının inhibe edilmesi (83)
4. Endotelial hücre geçirgenliğinin azaltılması
5. TNF-a'nın inhibe edilmesi
6. Lökotrienlerin ve "Endothelium-derived Constricting Factor" ün (EDCF) vazospastik etkilerinin inhibe edilmesi (84)

İloprost, bu farmakolojik özellikleri nedeni ile klinikte birçok alanda kullanılmaktadır (Tablo 2.1). Bu alanların başlıcası, diyabetik ayak, periferik arter hastalığı, venöz ülserler, Raynaud fenomeni tedavisi olarak sıralanabilir (85-88).

İloprost aynı zamanda septisemi, renal yetmezlik tedavisinde, donma sonrası, intraarteriyel ilaç enjeksiyonları sonrası, antifosfolipid sendromu, pyoderma gangrenozum ve ağır sistemik sklerozun tedavisinde de klinik olarak kullanılmaktadır (89-95).

Tablo 2.1.1. İloprostun klinik kullanım alanları

1) Diyabetik ayak	7) Renal yetmezlik
2) Periferik arter hastalığı	8) Donma
3) Pulmoner hipertansiyon	9) İntraarteriyel ilaç enjeksiyonları
4) Venöz ülserler	10) Antifosfolipid sendromu
5) Raynaud fenomeni	11) Pyoderma gangrenozum
6) Septisemi	12) Sistemik skleroz

1980 yılından itibaren intravenöz (İV) prostasiklin tedavisinin pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanımı konusunda yayınlar yayınlanmaya başladı. Bu konuyla ilgili ilk sistematik çalışma İngiltere'den yayınlanmıştır (96). İlk uzun süreli İV prostasiklin tedavisi yine İngiltere Cambridge'den Dr. Higenbottam tarafından

yayınlanmıştır (97). Tedavi grubunda kontrol grubuna göre fiziksel kapasitede belirgin bir iyileşme olduğu ve primer pulmoner hipertansiyona bağlı gelişen mortaliteyi de düşürdüğü bildirilmektedir. Bu etki prostasiklinin hem pulmoner vazodilatasyon hem de antiproliferatif özelliklerinden kaynaklanmaktadır (98-101).

Kardiyopulmoner baypas öncesi, sırası ve sonrasında prostasiklinin trombosit agregasyonunu önleyici, akciğer dokusunu koruyucu, nötrofillerin zararlı etkilerini azaltıcı, özellikle mitral stenozlu hastalarda pulmoner vasküler direnci düşürücü ve sağ ventrikülü koruyucu etkileri nedeniyle kalp cerrahisi sonrasında kullanım alanı bulmuştur(99).

2.4.1. İntravenöz Prostatiklin Kullanımında Problemler

Yapılan çalışmalar genelde İV prostasiklinin Primer Pulmoner Hipertansiyon tedavisinde uzun süreli kullanımı sonucu görülen yan etkilerden söz etmektedir. Bunlar genelde septik ataklar, katetere bağlı komplikasyonlar ve ilaç kullanımının kesilmesidir. Plazma yarı ömrü 2-3 dakika olduğu için sadece sürekli İV infüzyon yoluyla verilebilir. Alt ekstremitelerde görülebilen ağrının tedavisi zordur ve hastalar tarafından güçlükle tolere edilir. Sıklıkla baş ağrısı, ateş basması, diyare, çene ağrısı ve şişkinlik daha kolay tolere edilebilen yan etkilerdir (Tablo 2.2). Taşifilaksi nedeniyle sık sık doz arttırma ihtiyacı doğar. Bu da tedavi maliyetini yükseltir(102).

Ancak primer pulmoner hipertansiyon tedavisi kadar uzun sürmeyen süreçte kardiyopulmoner baypass sonrası gelişebilen pulmoner hipertansiyon yada mitral kapak replasmanını takiben baypass çıkışında devam eden pulmoner hipertansiyon tedavisinde inhale iloprost tedavisinin yanısıra İV iloprost kullanımı mevcuttur(102,103)

Tablo 2.1.2. Devamlı İV prostosiklin tedavisinde görülen problemler

Sistemik yan etkiler
Çene ağrısı
Bacak ağrısı
Baş ağrısı
Diyare
Sistemik arter basıncında düşme
Ventilasyon/Perfüzyon uyumsuzluğu
Taşifilaksi
Tedavi maliyeti
Kateterle ilgili komplikasyonlar
Septik komplikasyonlar
Tedaviye ara verilmesi

2.5. CERRAHİ ANATOMİ

2.5.1. İnce Barsaklar

Karın boşluğunun büyük bir bölümünü kaplayan ve onun içinde oldukça serbest hareketli olan ince barsaklar, pilordan ileoçekal bileşkeye kadar uzanan sindirim kanalının en uzun bölümünü oluşturur. Yaklaşık olarak 7 m uzunluğunda olan ince barsaklar duodenum, jejunum ve ileum olmak üzere üç bölümde incelenir(104).

İnce barsak duvarı üç tabakalıdır:

1. Tunika mukoza: Mukoza ince barsakların üst bölümünde kalın, alt bölümünde ince, damarlardan zengin tabakadır. Makroskopik olarak da seçilebilen iki yapı vardır;

a. Kerkring valvülleri: Barsak lümenini, sirküler ya da spiral biçimde saran, mukoza kıvrımlarıdır. Mukozanın dört laminasında içeren lineer kıvrımlardır, germe ile düzleşmezler.

b. Villus: Makroskopik olarak tüm mukoza yüzeyinde seçilebilen küçük parmak ya da yaprak biçimindeki mukoza çıkıntılarıdır.

2. Tunika muskularis

3. Tunika seroza

2.5.2. Duodenum

Duodenum yaklaşık 30 cm uzunluğunda C şeklinde lümenli bir organ olup pilordan flexura duodenojejunalise (L2 hizasında ve orta hattın solunda) kadar uzanır. L1 hizasında orta hattın sağından başlayıp, önce arka ve yukarı doğru, sonra da L3-L4 düzeyine kadar alçalan bir yol izler. Duodenum dört kısımda incelenir.

a. Pars superior, klinikte bulbus olarak isimlendirilir ve intraperitonealdir.

b. Pars descendens, karaciğer ve pankreasın salgılarının döküldüğü bölümdür. Retroperitoneal yerleşimlidir.

c. Pars horizontalis, retroperitonealdir.

d. Pars ascendens, duodenumun son kısmıdır. Treitz bağı ile karın arka duvarına yapışıktır.(105)

2.5.3. Jejunum ve İleum

Flexura duodenojejunalis ile ostium ileocaecale arasındaki ince barsak kısmıdır. Makroskopik olarak, jejunum ve ileumu birbirinden ayıran kesin bir hat yoktur. Ancak bir kural olarak jejunumun karın sol alt tarafında, ileumun ise karın sağ alt tarafında yer aldığı belirtilmektedir. Tüm jejunum, ileum ve bunların mezenterleri visseral peritonla örtülüdür. İnce barsak mezenteri sol üstte duodenojejunal bileşkeden (Treitz bağı, ikinci bel omuru düzeyi) sağ altta ileoçekal bileşkeye uzanır ve boyu yaklaşık 15 cm'dir. İnce bağırsağı bir yelpaze gibi açılarak, karın arka duvarına asmaktadır. Peritondan oluşan yapraklar arasında barsakların arterleri, venleri, lenfatikleri, lenf ganglionları, visseral sinirleri ve değişik miktarlarda yağ dokusu bulunur(105,106).

2.5.4. Mezenterik Vasküler Anatomi

Aorta abdominalis'ten köken alan 3 ana arterden beslenir.

2.5.4.1. Turunkus Çölyakus(TÇ)

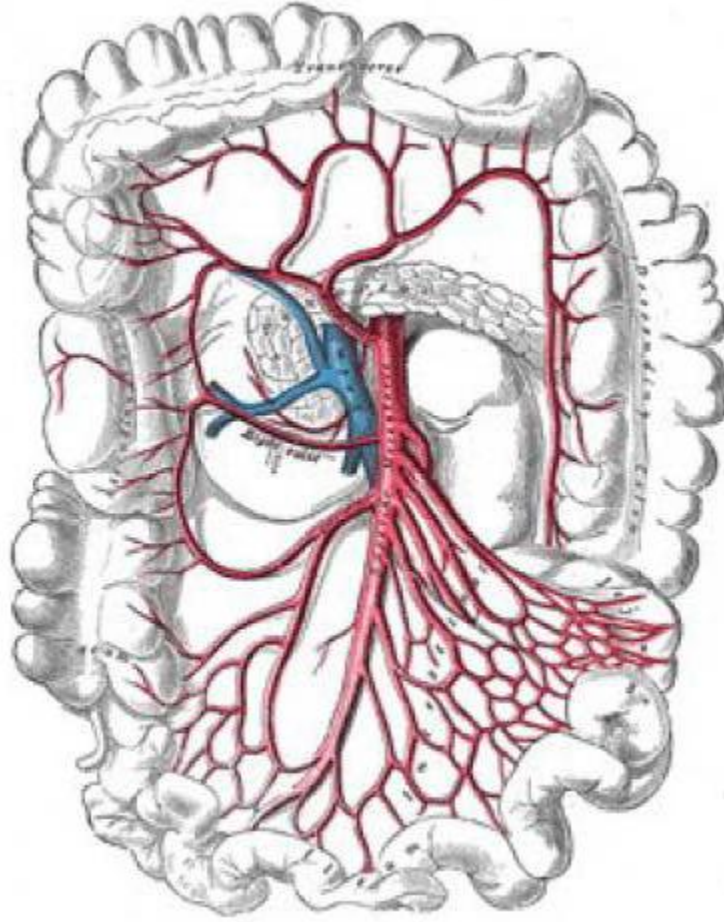
T12- L1 seviyesinde abdominal aorta'dan ayrılır. Sıklıkla 3 ana dal verir; sol gastrik arter, ana hepatik arter ve splenik arter(12). Çölyak arterin akut oklüzyonu midgut ve hidgutta akut arteriyel sendromların meydana gelmesine genellikle sebep olmaz(107).

2.5.4.2. Süperior Mezenterik Arter(SMA)

Aorta abdominalis' ten çölyak arterin yaklaşık 1 cm altından, L1 vertebra seviyesinde ayrılır. SMA barsakların etrafında rotasyon hareketlerini gerçekleştirdikleri eksenidir. SMA'nın en önemli dalları, inferior

pankreatikoduodenal arter, jejunal dallar, ileal dallar, ileokolik arter, sağ kolik arter ve orta kolik arterdir. Orta kolik arter % 22 vakada bulunmaz. Sağ kolik arter hastaların %10'unda bulunmaz(107)(Şekil 2.5).

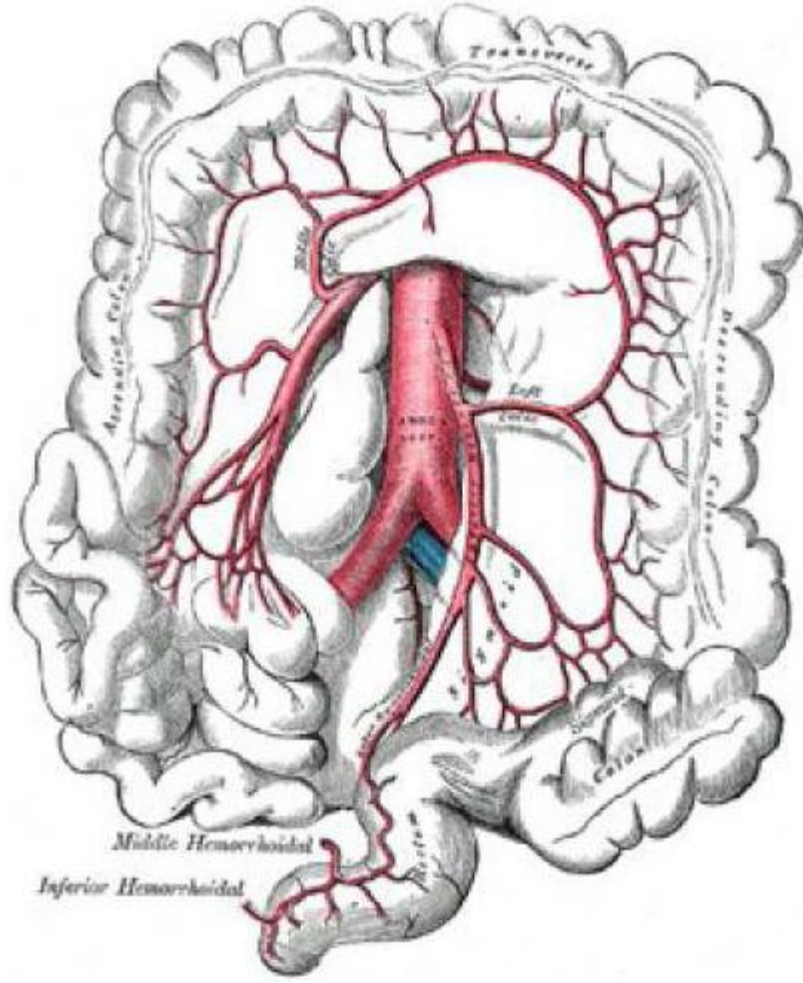
Şekil 2.5. SMA ve dalları(108)



2.5.4.3. İnförör Mezenterik Arter(İMA)

L3 düzeyinde abdominal aortadan, duodenum 3. parçasının altından doğar. Asendan ve desendan dallara ayrılır. Dalları, sol kolik, marjinal ve sigmoid arterler olusplenik fleksuradan rektumun süperior bölümüne kadar olan bölgeyi beslemektedir(Şekil 2.6)

Şekil 2.6. İMA ve dalları(108)

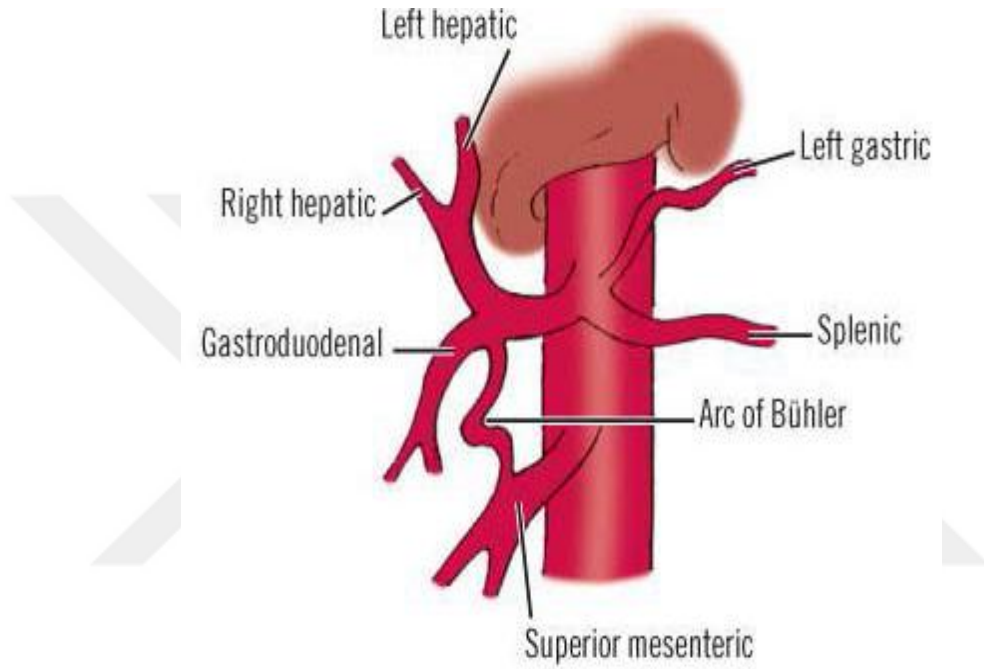


Mezenterik damarların tıkanması durumunda kollateral dolaşım intestinal iskemiye karşı koruyucu bir rol üstlenir. Bir mezenterik arter tıkanığında, tıkanıklığın distalinde oluşan arteryel hipotansiyona yanıt olarak mevcut kollateral damarlar hemen açılırlar. Distaldeki basınç sistemik basınçtan düşük olduğu sürece bu kollateral dolaşımdaki akım artarak devam eder(109-111).

SMA'nın ilk dalı inferior pankreatikoduodenal arterdir (İPDA). İPDA'nın ön ve arka dallarının TÇ ile olan ilişkisi süperior pankreatikoduodenal arter (SPDA) aracılığıyla. SMA ve TÇ arasında Pankreatikoduodenal arter ve gastroduodenal arterler aracılığıyla, bir kollateral ağ mevcuttur. SMA'nın omental dalı ile TÇ

arasında gelişebilen embriyonik bir kalıntı olan Bühler arkı ve Barkow arkı mevcuttur(109,110)(Şekil 2.7).

Şekil 2.7. SMA ve TÇ arasındaki kollateral dal(112)

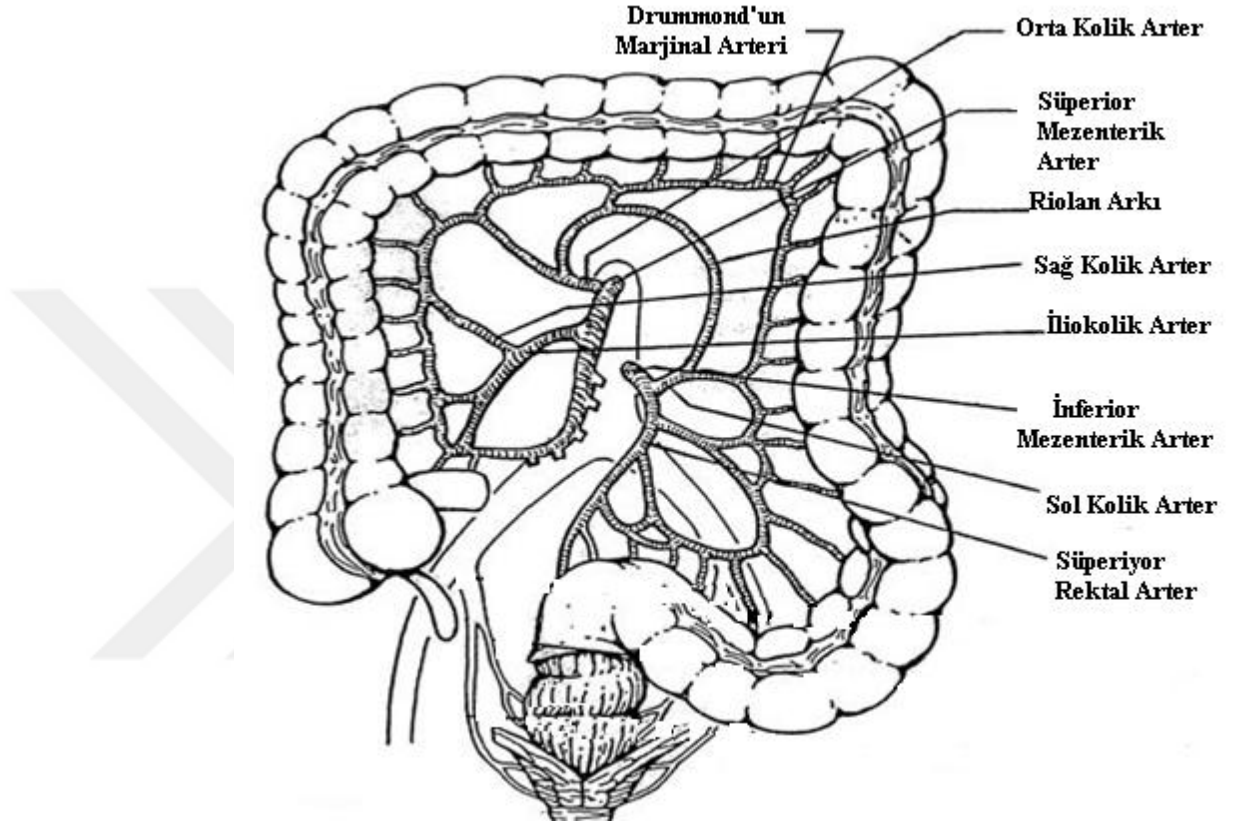


SMA ile İMA arasında üç tane önemli kollateral anastomoz ilişkisi mevcuttur. Bunlardan birincisi ve en önemlisi, Drummond'un marjinal arteridir. Bu arter, kolon duvarına yakın ve paralel lokalizasyonda seyreden bir anastomoz ağıdır ve sonunda vasa rektaları verir. İMA'nın sol kolik arterleriyle SMA'nın sağ ve orta kolik arterlerinin arasında oluşmuş bir anastomozdur. SMA veya İMA tıkanıp zaman bu arter genişler.

İkinci önemli ilişki Riolan arkıdır. Riolan arkı mezenter içinde ve daha merkezde olup, splenik fleksura düzeyinde SMA'nın orta kolik ve İMA'nın sol kolik dalı arasındadır(Şekil.2.8).

Üçüncü önemli ilişki ise SMA ile İMA arasında bulunan Meandering arteridir ki, varlığı daima mezenterik arteriyel tıkanmayı işaret eder(109,110).

Şekil 2.8. SMA ve İMA arasındaki kollateral dallar



2.6: Barsak iskemisinin predispozan faktörleri (113)

A. Emboli (%50)

1. Kardiak aritmi (atrial fibrilasyon)
2. Miyokardial diskinezi
3. Prostetik kapak
4. Kardioversiyon

5. Kardiak kataterizasyon
6. Geçirilmiş miyokard infarktüsü
7. Önceki veya stimölan emboli

B. Trombus (%5-10)

1. Daha önce arteryel yetersizlik
2. Koroner
3. Serebrovasköler
4. Periferel
5. İleri yaş
6. Düşük akım durumu
7. Diabet
8. Hiperkolesterolemi
9. Hipertansiyon
10. Konjestif kalp yetmezliği
11. Hiperkoagölasyon
12. Vaskölitler
13. Aortik veya mezenterik arter anevrizması
14. Travma

C. Nonoklüziv mezenterik iskemi (%30)

1. Kardiojenik şok
2. Hipovolemik şok
3. Konjestif kalp yetmezliği
4. Pulmoner ödem

5. Major kardiak veya abdominal cerrahi

6. Dializ

7. Vazokonstrüktif ilaçlar



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Hayvan Denepleri Yerel Etik Kurulu'nun 04.08.2016 tarih ve 65202830-050.04.04-78 nolu ile izni alınarak yapılmıştır.

3.1. Deney hayvanları

Araştırmada, ağırlıkları 250-300 gr arasında değişen 25 adet *Wistar Albino* tipi erişkin erkek rat kullanıldı. Ratlar standart rat yemi ve su ile beslenerek, oda ısısında 12 saat aydınlık/karanlık siklusunda tel kafeslerde yaşatıldı. Cerrahiden önceki 12saat sadece su içmelerine izin verildi.

3.2:Deney Grupları:

Ratlar "basit rasgele örnekleme" yöntemiyle her deney grubunda 5 rat olmak üzere toplam 5 grup oluşturuldu.

Grup 1: Kontrol grubu: Laparotomi sonrası ileum rezeksiyonu yapıldı.

Grup 2: Sham grubu (Sh): Laparotomi sonrası SMA disseke edildi 165 dk sonra ileum rezeksiyonu yapıldı.

Grup 3: İskemi-Reperfüzyon Grubu (IR): 45 dakika iskemi ve sonrasında 120 dakika reperfüzyon yapıldıktan sonra ileum rezeksiyonu yapıldı.

Grup 4: Pentoksifilin Grubu (Ptx): 45 dakika iskemi ve sonrasında 120 dakika süren reperfüzyon esnasında 50 mg/kg intraperitoneal Ptx verilip ileum rezeksiyonu yapılan grup.

Grup 5 :İloprost grubu: 45 dakika iskemi ve sonrasında 120 dakika süren reperfüzyon esnasında 1mcg/kg intraperitoneal iloprost verilip ileum rezeksiyonu yapılan grup.

3.3. Anestezi Uygulaması:

Anestezi, intraperitoneal (İP) 50 mg/kg ketamin (*Ketalar* ®, *Pfizer Pharma GMBH,Germany*) ve 10 mg/kg *xylazine hydrochloride* (*Alfazyne*®, %2,*Alfasan International,3440AB, Woerden, Holland*) uygulanarak sağlandı gerektiğinde ratların hareketsizliğini sağlamak için aynı anestezi doz tekrarlandı.

Şekil 3.1. Anestezi uygulanmış rat



3.5: Süperiyor Mezenter Arterin Gösterilmesi ve İskemi-Reperfüzyon Periyodu:

Anestezi sağlandıktan sonra abdomen ortahat insizyonu hazırlamak için batikonla silindi ve açıldı; barsaklar vücut yüzeyine doğru çıkarılacak, *Treitz* ligamanı kesilip, SMA diseke edildi. *Sham* grubundaki ratlar SMA'nın gösterilmesinden sonra deney sonuna kadar izlendi. İR ve İR+P- İR+İ grubundaki ratlarda, SMA aortadan çıkış yerinden atravmatik mikrovasküler klemple sıkıştırılarak 45 dakika iskemi oluşturuldu. Yeterli oklüzyon, mezenterik damarlarda pulsasyon olmaması ve solukluk oluşması ile doğrulandı. 45 dk sonunda klemp kaldırıldı ve 120 dakika reperfüzyon sağlandı. Bekleme süreleri boyunca batın ıslak steril tamponlar ile kapatıldı.

Şekil 3.2. Kesi sahasının temizlenmesi



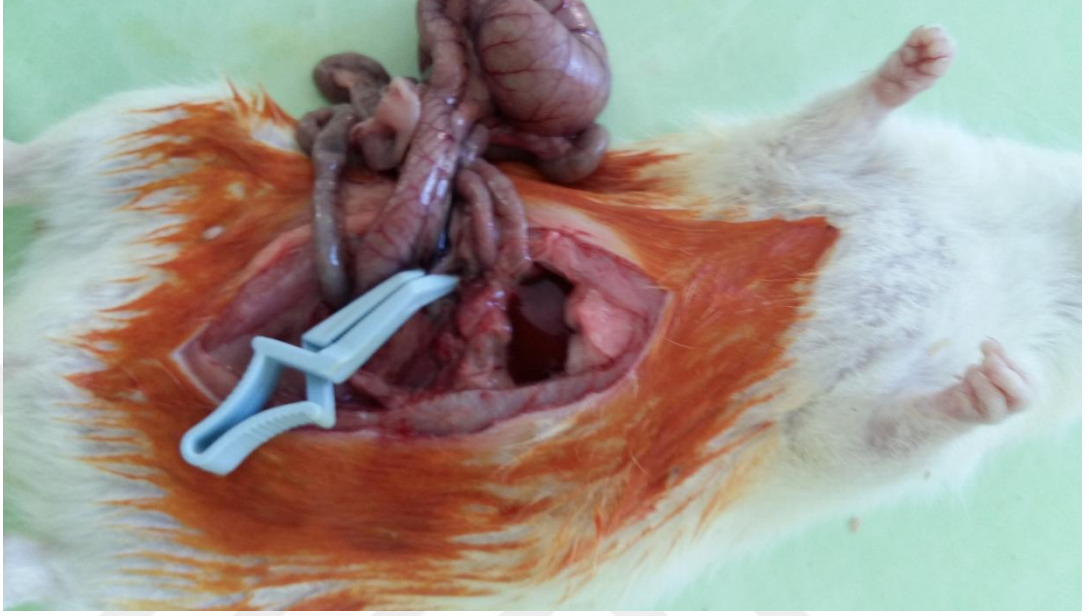
Şekil 3.3. Orta hattan laparotomi



Şekil 3.4. Süperior mezenter arterin bulunması.



Şekil 3.5. Süperior mezenter arterin klemplenmesi



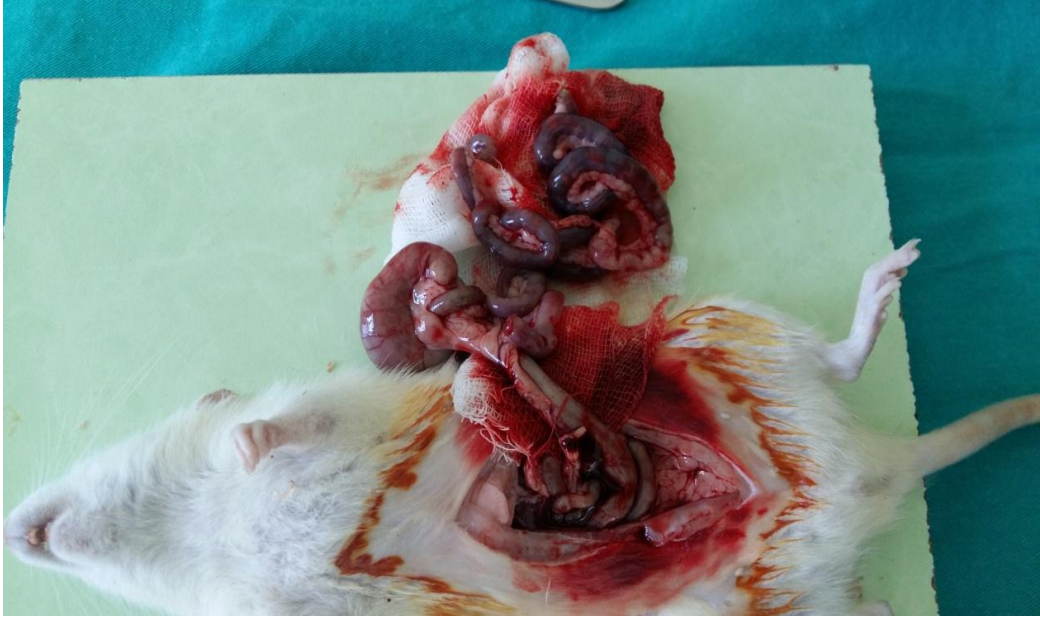
Şekil3.6. İskemi süresince batının ıslak tampon ile kapatılması



Şekil 3.7. İskemik ince barsak ansları



Şekil 3:8. Reperfüzyon sonrası iskemik ince barsak anslarının rezeksiyonu



3.6: Histopatolojik İncelemeler:

Tüm histopatolojik değerlendirmeler, grupları bilmeyen bir histolog tarafından gerçekleştirildi. İleum dokuları %10'luk tamponlu formaldehit içinde fikse edilerek, 24-48 saat bekletildikten sonra rutin histolojik takip işlemlerinin ardından parafin bloklar haline getirildi. Mikrotom (*Leica RM2235*, Almanya) yardımıyla ince barsak dokusundan mikrotom bıçağı (*Feather S35*) yardımıyla 5µm kalınlığında kesitler alındı.

Alınan kesit örnekleri lamlara alınıp ve hematoksilin-eosin (H&E) ile boyandı. Kesitlerden elde edilen görüntülerin incelenmesinde bilgisayarlı video kamera esaslı görüntü analiz yöntemi kullanıldı (*UTHSCSA Image Tool software, for windows 3.0, TexasUniv, Amerika*). Tüm kesitler (her doku için en az 4 kesit) incelendi; sadece boyamaya bağlı belirgin artefaktları olan kesitler değerlendirme dışı tutuldu. Boyama tamamlandıktan sonra kesitler ışık mikroskopunda (*Olympus BX-51* Tokyo, Japonya) incelendi ve görüntüler yüksek çözünürlüğe sahip kamera yardımıyla bilgisayara aktarıldı (*Olympus DP-70, Tokyo, Japonya*). Bütün incelenecek olan kesitler dijital olarak fotoğraflandı. Barsak dokusundan elde edilen kesitlerin histopatolojik değerlendirmeleri, Chiu ve ark.nın(114) tanımladığı barsak skorlamasına göre yapıлып, mukozal lezyonlar 0 ile 5 arasında derecelendirildi.

SKOR

BULGU

0	Normal mukoza
1	Villus uçlarında subepitelial boşluklar
2	Villus uçlarında epitelial boşluklar ve orta derecede epitelyum ayrılması
3	Villus alt kısımlarında massif epitelyum ayrılması ve bazı uçlarda dökülme
4	Villuslarda dökülme, dilate kapillerler
5	Lamina proprianın dağılması

3.7: Dokuların Hazırlanması ve İzometrik Ölçümler

Sıçanların ileum dokularının alınması için hayvanlar yüksek doz intraperitoneal pentotal ile öldürüldükten sonra Karın orta hat insizyonu ile açıldı ve ileum segmentleri alınarak önceden 37 °C sıcaklığı ayarlanmış ve 95% O₂ ve 5% CO₂ ile havalandırılmış olan ileuma özel Krebs bicarbonate solüsyonu içine konuldu (içeriği: her bir litre için milimol olacak şekilde; NaCl, 120; KCl, 4.6; CaCl₂, 2.5; MgCl₂, 1.2; NaHCO₃, 22; NaH₂PO₄ ve glukoz, 11.5).

Dokular iki kısma ayrıldı, dokuların bir kısmı hemen C.Ü.T.F. Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarına götürülerek her grup için spontan kasılma cevaplarına (amplitüd ve frekans) bakılmak üzere içinde 37 °C sıcaklıkta taze Krebs Bikarbonat solüsyonu olan ve 95% O₂ ve 5% CO₂ ile sürekli havalandırılan 10 ml'lik organ banyolarına 1 cm'lik tüm kat doku halinde iki ucundan özel klipsler ile asıldı. Asılan ileum segmentlerinin alt kısımları organ banyosunun altına sabitlenirken üst kısımları izometrik kasılmaları ölçmek için Grass FT 03, Quincy, MA izometrik transdüsörüne bağlandı ve izometrik gerilimler Grass model 79 E polygraph ile kaydedildi. Dokulara 1.5 gram öngerilim verildi ve dokular istirahat periyodunda dengelenmeleri için her 15 dakikada bir taze solüsyonla yıkanmak üzere 1 saat süreyle bekletildi. Daha sonra ise dokuların spontan kasılma amplitüd ve frekanslarına bakıldı. Amplitüdlere değerlendirmek için deney sonunda dokulara 80 mmol/l KCl solüsyonu verilerek dokuların kasılmaları sağlandı ve grupların amplitüdlerini değerlendirirken spontan kasılmaların, KCl kasılmasının %'si olarak ne kadar kasıldığı değerlendirildi. Frekans değerleri ise 10 dakikadaki kasılma sayısı olarak değerlendirildi.

Dokuların geri kalanı ise buzdolabında + 4 °C sıcaklıkta 4 saat süreyle bekletildi ve böylece spontan kasılmalarının ortadan kalkması sağlandı. Spontan kasılma cevapları ortadan kalkmış dokulara önceki dokulara C.Ü.T.F. Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında aynı işlemler yapıldı (37 °C sıcaklıkta taze Krebs Bikarbonat solüsyonu olan ve 95% O₂ ve 5% CO₂ ile sürekli havalandırılan 10 ml'lik organ banyolarına 1 cm'lik tam kat dokular olarak özel klipsler ile asılıp 1.5 gram öngerilim verilerek bir saat boyunca bekletildi). Dengelenme periyodundan sonra dokuların reseptör aracılı cevaplarına bakmak için önce her gruptaki dokular

80 mmol/l KCl solüsyonu verilerek kastırıldı (kasılma cevaplarını değerlendirmek için), sonra da dokulara histamin (10⁻⁸- 10⁻⁴ mol/l), karbakol (10⁻⁸- 10⁻⁴ mol/l) ve P-maddesi (10⁻⁸- 10⁻⁴ mol/l) kümülatif olarak verildi ve kasılma cevapları alındı. Her bir ilaç setinden önce dokular taze solüsyon ile iki kez yıkanarak önceki ilacın dokulardan uzaklaştırılması sağlandı ve iki ilaç kasılması arasında doku en az yarım saat bekletildi. Deneyler bittikten sonra dokulara tekrar 80 mmol/l KCl solüsyonu verilerek önceki KCl kasılması ile arasında bir fark olup olmadığı kontrol edildi. Kasılma yanıtları KCl kasılmasının %'si olarak hesaplanarak ifade edildi.

İlaçlar:

Tüm kimyasal maddeler (karbakol (karbamilkolin klorid), histamin dihidroklorid ve substans P asetat) Sigma St Louis MO'den temin edildi ve solüsyonlar ve ilaçlar günlük taze hazırlandı. İlaçların hazırlanmasında distile su kullanıldı (ilaçlar distile su içerisinde çözüldü) ve ilaçların alt konsantrasyonları 10⁻⁴ mol/l'lik solüsyondan başlanarak her konsantrasyon bir üst konsantrasyondan onda bir oranında sulandırılarak hazırlandı. Organ banyosuna verilen ilaçların volümü organ banyosu hacminin (10 ml) % 5'ini geçmemesine dikkat edildi.

Verilerin Değerlendirilmesi:

Tüm veriler ortalama \pm ortalamanın standart hatası olarak ifade edildi. Verilerin değerlendirilmesi için SPSS versiyon 16 kullanıldı ve değerler önce analysis of variance (ANOVA) testi ve post hoc test olarak da Newman- Keuls testi kullanıldı. p değeri 0.05'den küçük olduğunda fark anlamlı olarak kabul edildi. Alınan cevaplardan dokuların maksimal kasılmaları (Emaks) ve Maksimal kasılmanın yarısı kadar kasılma yapan konsantrasyonu eksi logaritması (pD₂) değerleri de hesaplandı ve Tablo 4.2.1 ve 4.2.2' de bu değerler gösterildi.

4. BULGULAR

4.1. Histopatolojik Değerlendirme

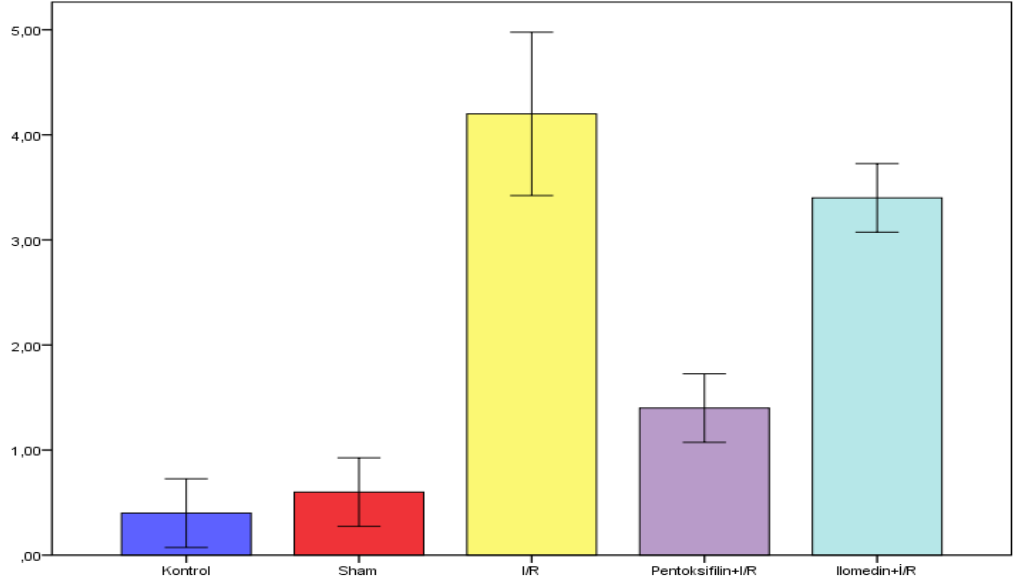
Grupların Chiu skorları karşılaştırıldığında; en düşük skor kontrol grubunda ve daha sonra sırası ile sham, Ptx, İL ve en yüksek İR grubunda idi. Kontrol grubu ile sham grubu arasında istatikselsel olarak fark yoktu. Kontrol grubu ve sham grubunda diğer gruplara oranla anlamlı düşük olduğu saptandı. İR ve İL grubu arasında fark yoktu. Ptx grubunu kontrol ve sham grubuna oranla chiu skoru anlamlı yüksek($p=0,023$), İR ve İL grubuna oranla anlamlı düşük olduğu saptanmıştır($p=0,005$, $p=0,004$).

İskemik zedelenme,Chiu tarafından belirlenen skollama sistemi göz önünde bulundurularak, toplam 5 derece üzerinden derecelendirilmiştir (Tablo4.1).

Tablo4.1. Chiu skollamasına göre grupların minimum, maksimum ve ortalama değerleri.

Değişkenler	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
Kontrol	0	1	0,4	0,52
Sham	0	1	0,6	0,52
İR	2	5	4,2	1,23
Pentoksifilin+İR	1	2	1,4	0,52
Iloprost+İR	3	4	3,4	0,52

Grafik 4.1. Chiu skorlamasına göre grupların ortalama skor değerleri.



Kontrol ve İR grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p=0,004$).

Kontrol ve Pentoksifilin+İR grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p=0,023$).

Kontrol ve Ilomedin+İR grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p=0,004$).

Sham ve İR grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p=0,004$).

Sham ve Pentoksifilin+İR grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p=0,023$).

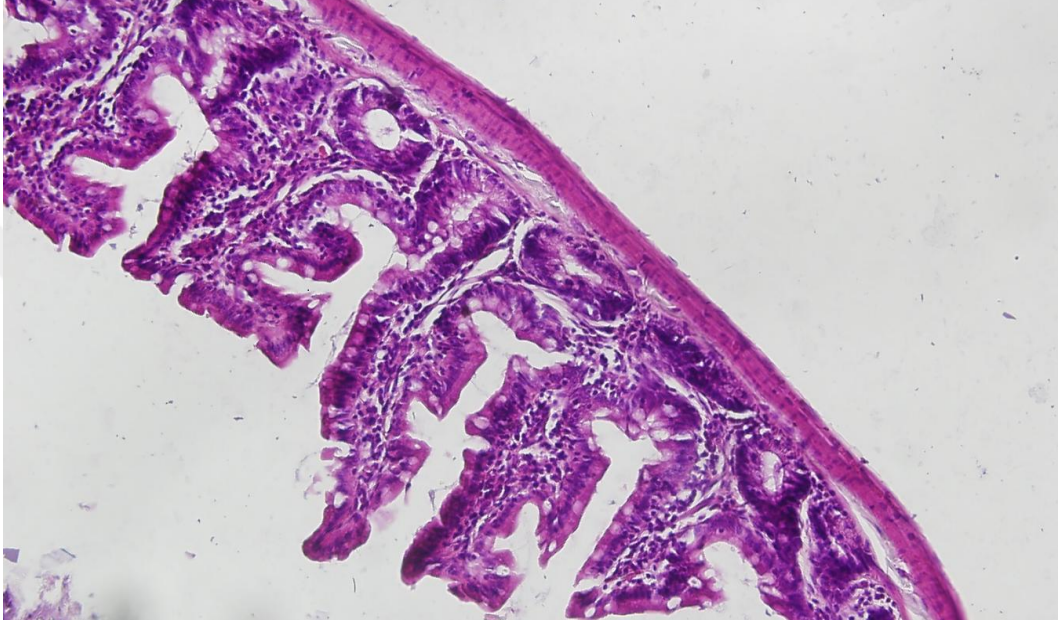
Sham ve Ilomedin+İR grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p=0,004$).

İR ve Pentoksifilin+İR grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p=0,005$).

İR ve Ilomedin+İR grupları arasında anlamlı bir farklılık ispatlanamamıştır ($p=0,062$).

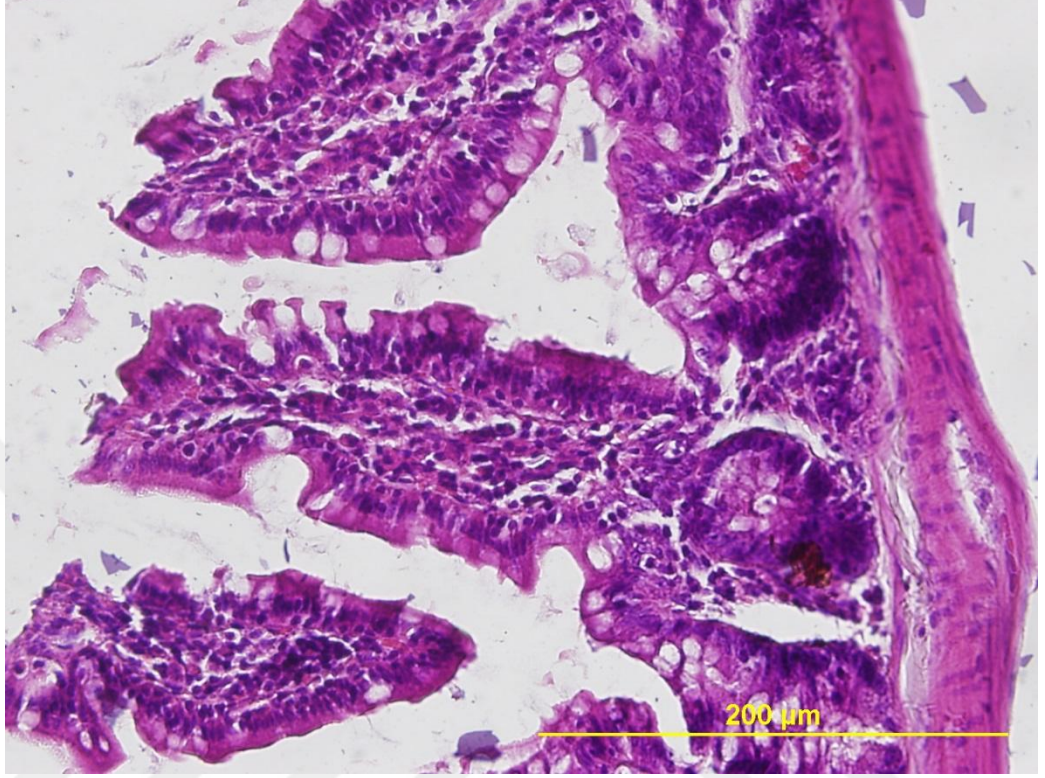
İlomedin+İR ve Pentoksifilin+İR grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (p=0,004).

Şekil 4.1.1. Sham grubu (20X).



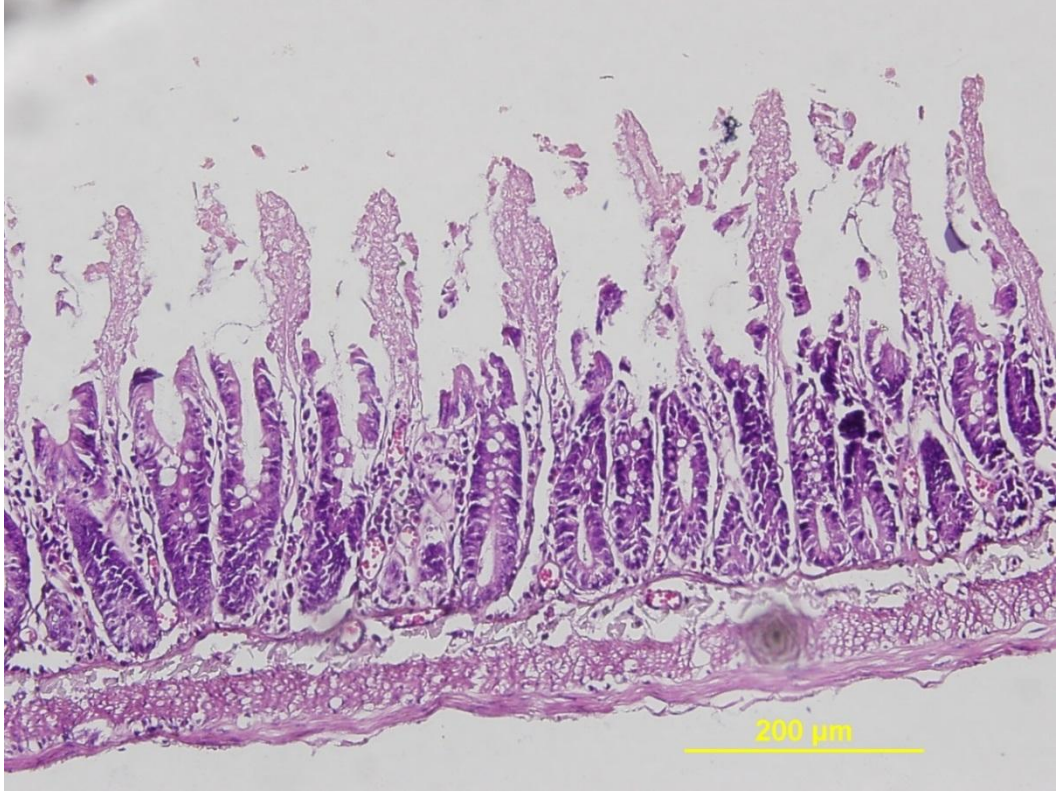
0-1. Derece hasar izlenen barsak tabakaları gösterilmiştir. Tunika mukoza tabakasında normal görünümlü villuslar izlenmektedir. Villusları saran epitelyum düzenlidir Tunika mukozanın lamina propriası düzgün yerleşim göstermektedir.

Şekil 4.1.2. Kontrol grubu (40X).



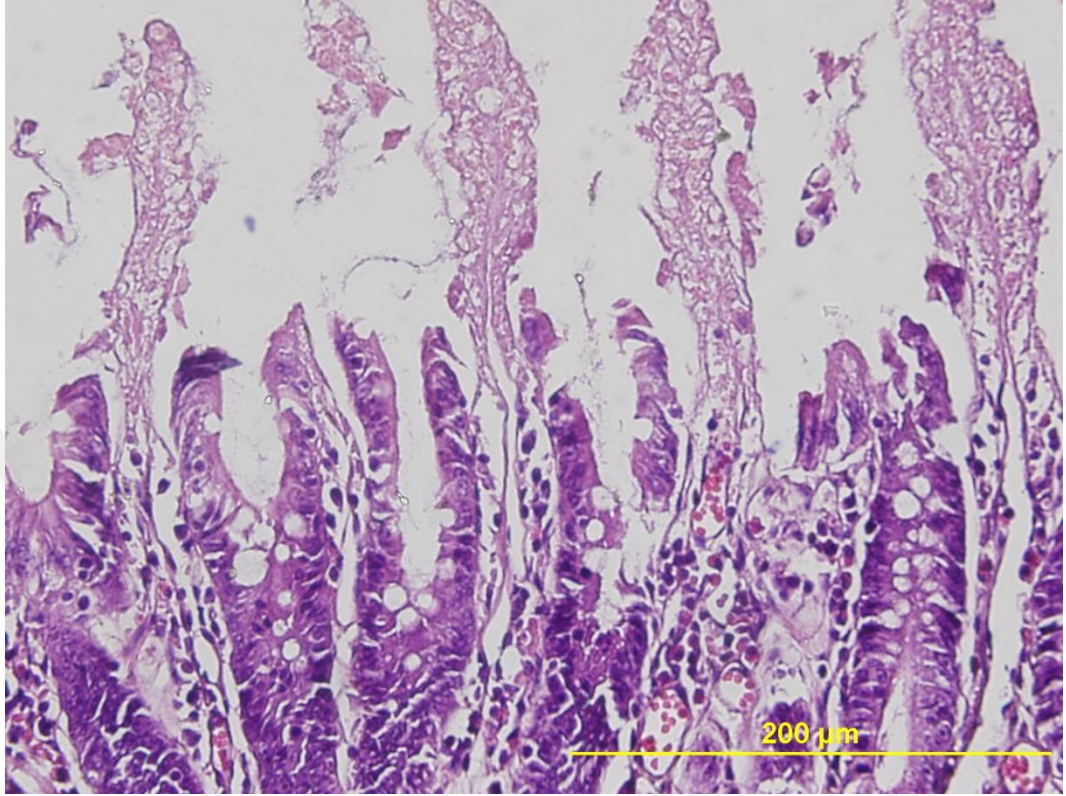
0-1. Derece hasar izlenen barsak tabakaları gösterilmiştir. Tunika mukoza tabakasında normal görünümlü villuslar izlenmektedir. Villusları saran epitelyum düzenlidir Tunika mukozanın lamina propriası düzgün yerleşim göstermektedir.

Şekil4.1.3. İskemi reperfüzyon uygulanan grup (20X).



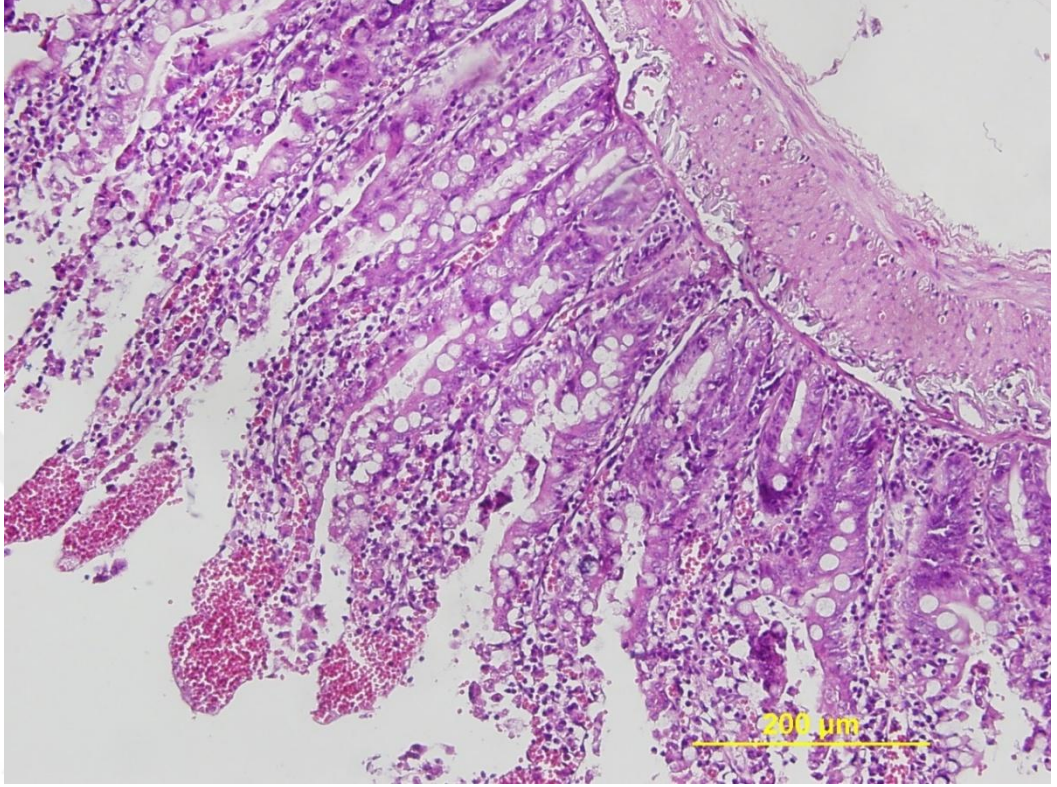
2-5. Derece hasar izlenen barsak tabakaları gösterilmiştir. Villuslarda dökülme ve lamina propria bütünlüğünün bozulmasıyla beraber yer yer dilate kapillerler izlenmektedir.

Şekil 4.1.4. İskemi reperfüzyon uygulanan grup (40X).



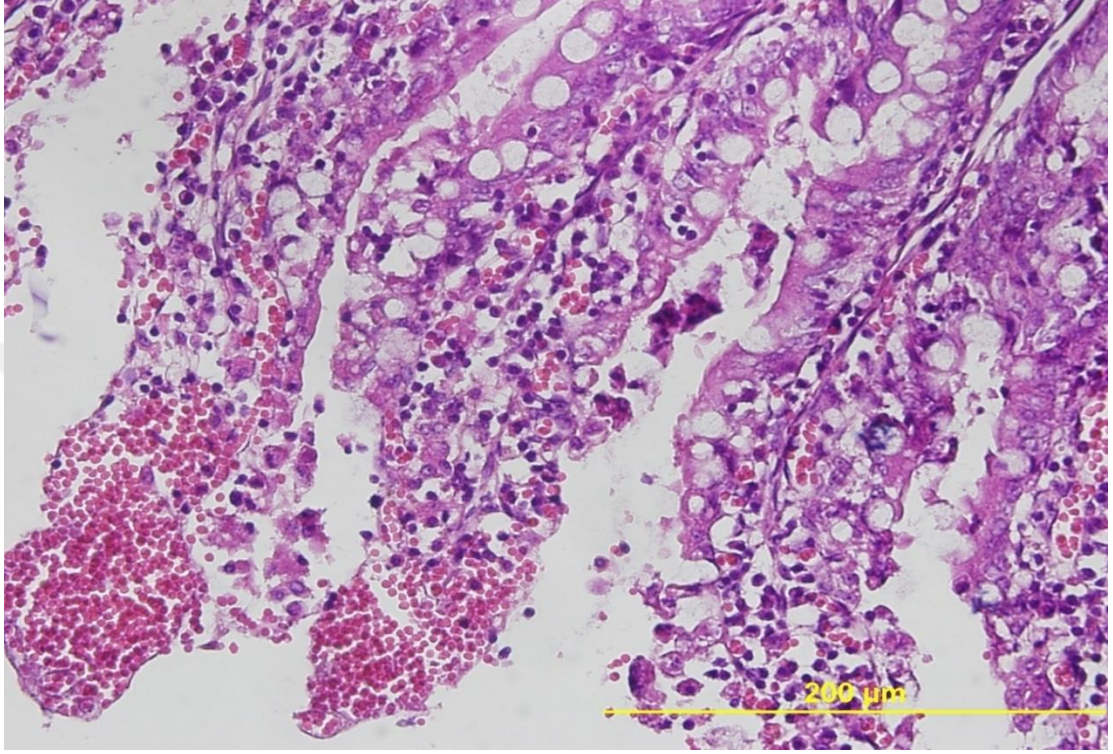
2-5. Derece hasar izlenen villuslar büyük büyütmede gösterilmiştir. Villus epitelyum hücrelerinde yoğun şekilde hücre kaybı, lamina propriada yoğun kan damarları izlenmektedir.

Şekil4.1.5. İL grubu (20X).



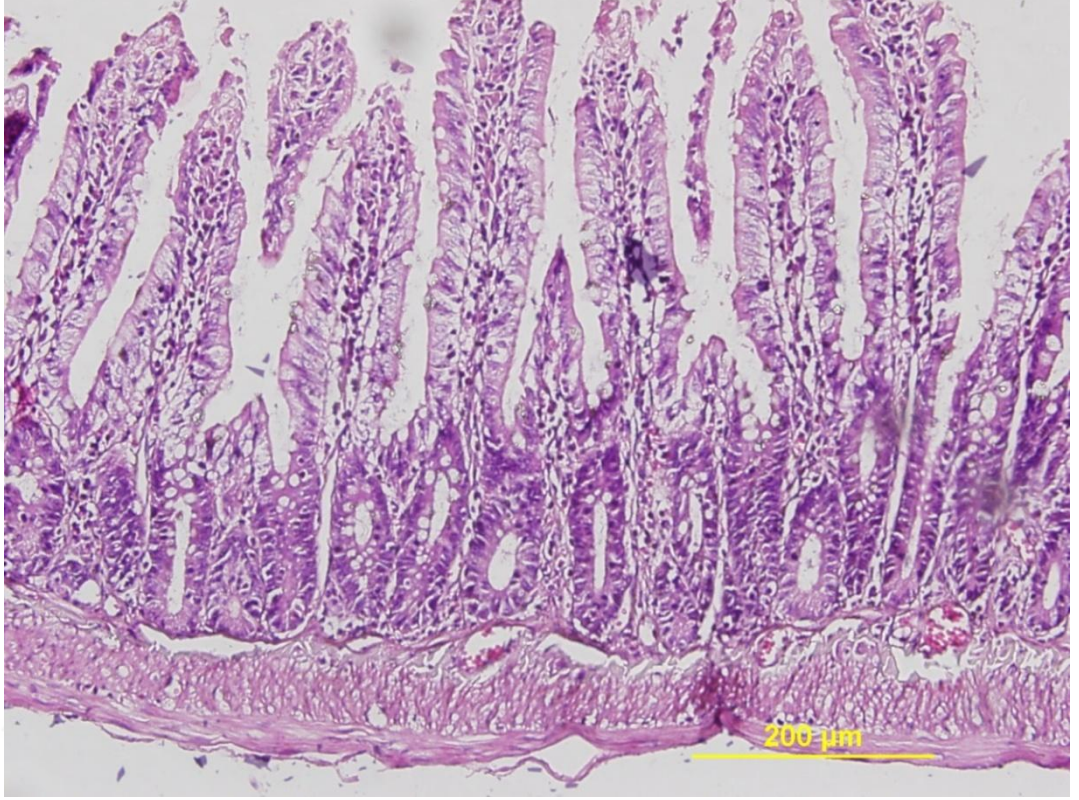
2-3. Derece hasar izlenen barsak tabakaları gösterilmiştir. Villuslarda dökülme ve lamina propria bütünlüğünün bozulmasıyla beraber yoğun kanama alanları ve inflamatuvar hücreler izlenmektedir. İskemi reperfüzyon grubuyla kıyaslandığında lamina propriada daha fazla kanama alanı görülmesine karşın villusların tamamen kopmadığını ve villusların tabanında bulunan lamina proprianın düzenli seyrettiği görülmektedir.

Şekil 4.1.6. İL grubu(40X).



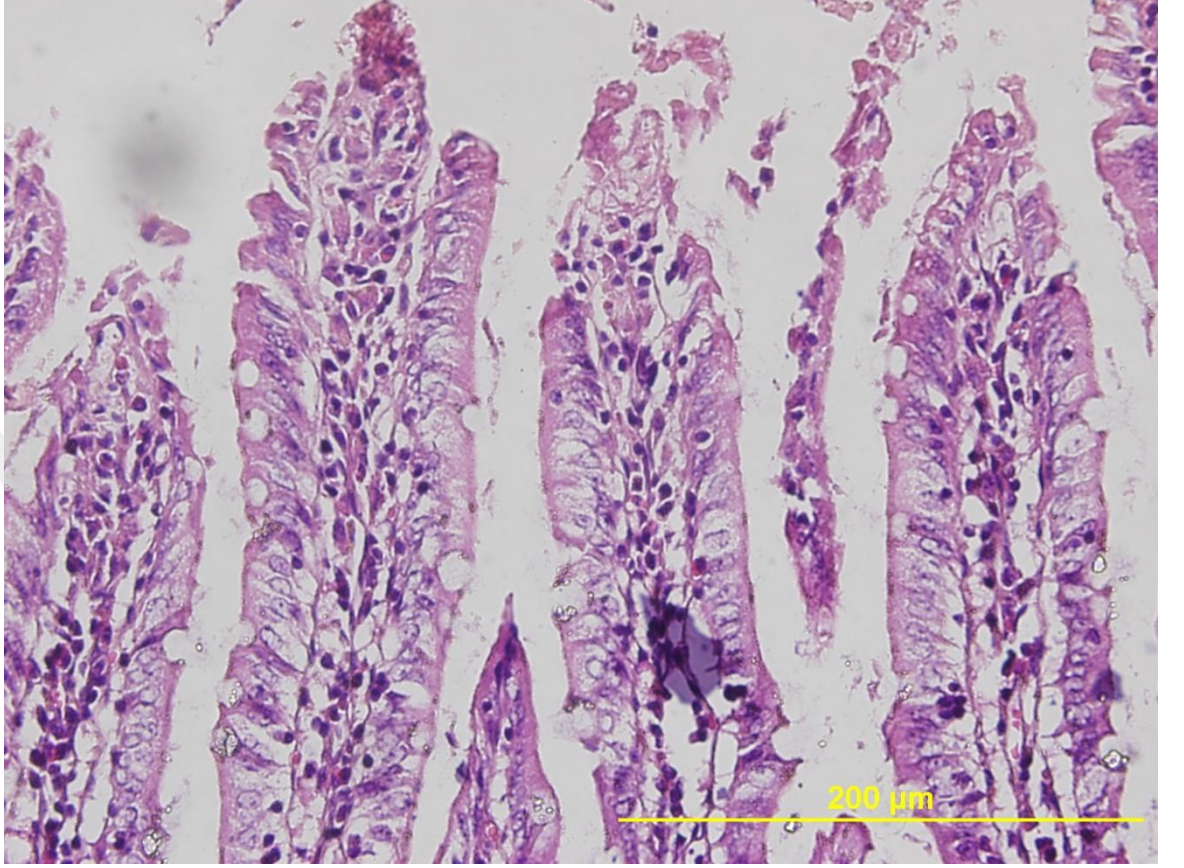
2-3. Derece hasar izlenen villuslar büyük büyütmede gösterilmiştir. Villusları çevreleyen epitelde dökülme ve lamina propriada yoğun şekilde izlenen dilate kan damarları izlenmektedir.

Şekil 4.1.7. PTX grubu (20X).



1-2. Derece hasar izlenen barsak tabakaları gösterilmiştir. Villuslarda yer yer dökülme ve düzenli lamina propria tabakası izlenmektedir. IL grubuyla kıyaslandığında daha az epitelyum dökülmesi daha düzenli lamina propria ve villus yapısı izlenmektedir.

Şekil 4.1.8. PTX grubu (40X).



1-2.Derece hasar izlenen villuslar gösterilmiştir. Villusların uç bölgelerinde yer yer ayrılmış epitelyum tabakaları görülmektedir.

4.2.İzometrik Ölçüm Sonuçları

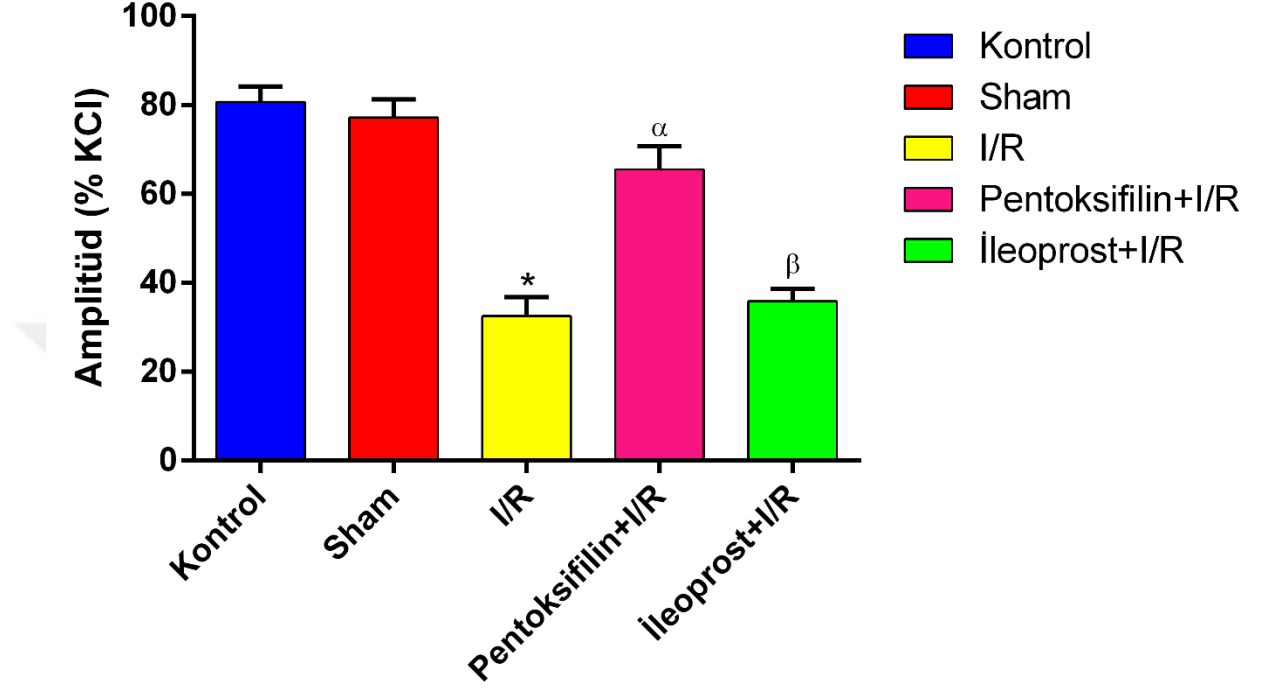
Biz bu çalışmada kontrol, sham operasyonu yapılan, iskemi reperfüzyon oluşturulan ve iskemi reperfüzyon oluşturulup pentoksifilin verilen ve iskemi reperfüzyon oluşturulup iloprost verilen sıçanların ileum dokusunda spontan kasılma yanıtlarına ve + 4 °C sıcaklıkta 4 saat süreyle bekletildikten sonraki reseptör aracılı histamin, karbakol ve P-maddesi kasılma cevaplarına baktık.

Organ banyosuna hemen alınan dokuların spontan kasılmalarına bakıldığı zaman kontrol grubunun spontan kasılmalarının hem amplitüd ve hem de frekans olarak en yüksek değerlerde olduğu gözlemlendi. Sham operasyonu yapılan gruptaki spontan kasılma yanıtları kontrol grubuna göre biraz daha az olmasına rağmen iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$). İskemi reperfüzyon oluşturulan hayvanlardan alınan dokuların spontan kasılmaları hem amplitüd ve hem de frekans olarak kontrol ve sham grubuna göre anlamlı olarak azalmıştı ($p < 0.05$). İskemi reperfüzyon yapılan ve iloprost verilen grubun spontan kasılma cevapları hafif düzelmesine rağmen sadece iskemi reperfüzyon olan grup ile arasında anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$). İskemi reperfüzyon yapılan ve pentoksifilin verilen grubun spontan kasılma cevaplarında ise tek başına iskemi reperfüzyon yapılan gruba göre anlamlı bir düzelme mevcuttu ($p < 0.05$). Pentoksifilin verilen gruptaki spontan hareketler hem amplitüd olarak hem de frekans olarak kontrol ve sham operasyonlu grup kadar iyi değilse bile hem tek başına iskemi reperfüzyon olan gruptaki dokulardan ve hem de iloprost verilen iskemi reperfüzyon olan gruptaki dokulardan çok daha iyiydi ($p < 0.05$). Beş dokudan da alınan 80 mmol /l'lik KCl yanıtları arasında anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$). Şekil 4.2.1 ve şekil 4.2.2'de organ banyosuna hemen alınan dokuların spontan kasılmalarının amplitüd ve frekans değerleri gösterilmiştir. Tablo 4.2.1.'de ise beş grubun spontan kasılmalarının amplitüd ve frekanslarının E_{maks} değerleri gösterilmiştir.

+ 4 °C sıcaklıkta 4 saat süreyle bekletilen dokularda ise önce 80 mmol/l KCl verilerek kasılma sağlanıp daha sonra dokunun reseptör aracılı cevaplarını görmek için histamin, karbakol ve P-maddesi kasılma cevaplarına bakıldı ve bu kasılma cevapları KCl kasılmalarının %'si olarak ifade edildi. Gene aynı şekilde beş dokudan

da alınan 80 mmol /l'lik KCl yanıtları arasında anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$). Reseptör aracılı cevaplarda her üç madde içinde (histamin, karbakol ve P-maddesi) en yüksek kasılma cevapları kontrol grubundaki dokulardaydı. Sham operasyonu yapılan gruptaki kasılma cevapları kontrol grubuna göre biraz azalmakla birlikte diğer gruplara göre daha iyiydi ve kontrol grubundan alınan dokulardaki kasılma cevapları arasında anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$). İskemi reperfüzyon yapılan gruptan alınan dokulardaki reseptör aracılı cevaplar her üç ilaç içinde en az kasılmalara sahipti ($p < 0.05$). İloprost verilen iskemi reperfüzyonlu gruptan elde edilen kasılma cevapları sadece iskemi reperfüzyon yapılan gruptaki kasılma cevaplarına benzerdi ($p > 0.05$). Pentoksifilin verilen iskemi reperfüzyon yapılan gruptaki reseptör aracılı kasılma yanıtları ise sadece iskemi reperfüzyon yapılan ve iloprost verilerek iskemi reperfüzyon yapılan gruptan elde edilen dokulardaki cevaplara göre çok daha iyiydi ($p < 0.05$). Pentoksifilin uygulanan dokuların kasılma cevapları her üç ilaç içinde kontrol ve sham operasyonu yapılan gruplardaki kasılma yanıtları kadar iyi olmasa da iloprost verilen ve tek başına iskemi reperfüzyon yapılan gruptakilerden anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$). Her beş grubun da histamin kasılma cevapları şekil 4.2. 3'te karbakol kasılma cevapları şekil 4.2.4'te ve P-maddesi kasılma cevapları şekil 4.2.5'te gösterilmiştir. Üç ilacın beş grupta yaptığı kasılma yanıtlarının E_{maks} ve pD_2 değerleri tablo 4.2. 2'de gösterilmiştir.

Şekil 4.2.1. Organ banyosuna hemen alınan dokuların spontan kasılma cevaplarının amplitüdleri.

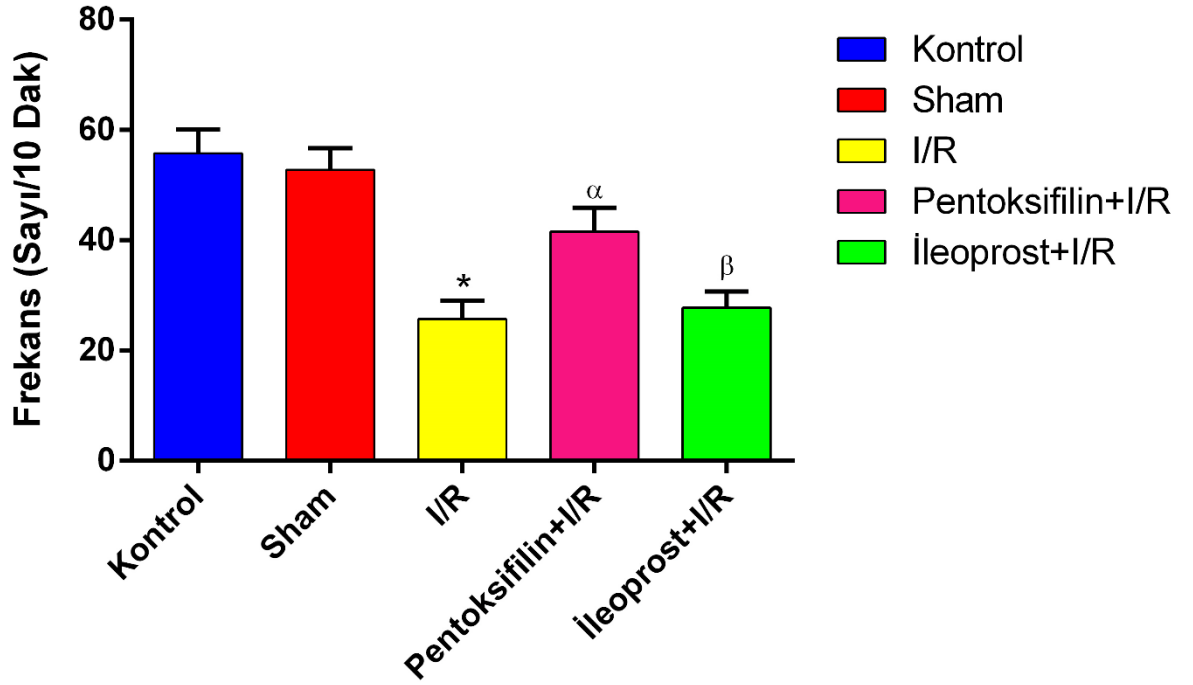


* Kontrol ve sham operasyonu gruplarına göre anlamlı olarak düşük ($p < 0.05$).

^α Kontrol ve sham operasyonu gruplarına göre anlamlı olarak düşük, iskemi reperfüzyon ve iloprost + iskemi reperfüzyon gruplarına göre anlamlı olarak yüksek ($p < 0.05$).

^β Kontrol ve sham operasyonu gruplarına göre anlamlı olarak düşük ($p < 0.05$).

Şekil 4.2.2. Organ banyosuna hemen alınan dokuların spontan kasılma cevaplarının frekansları.

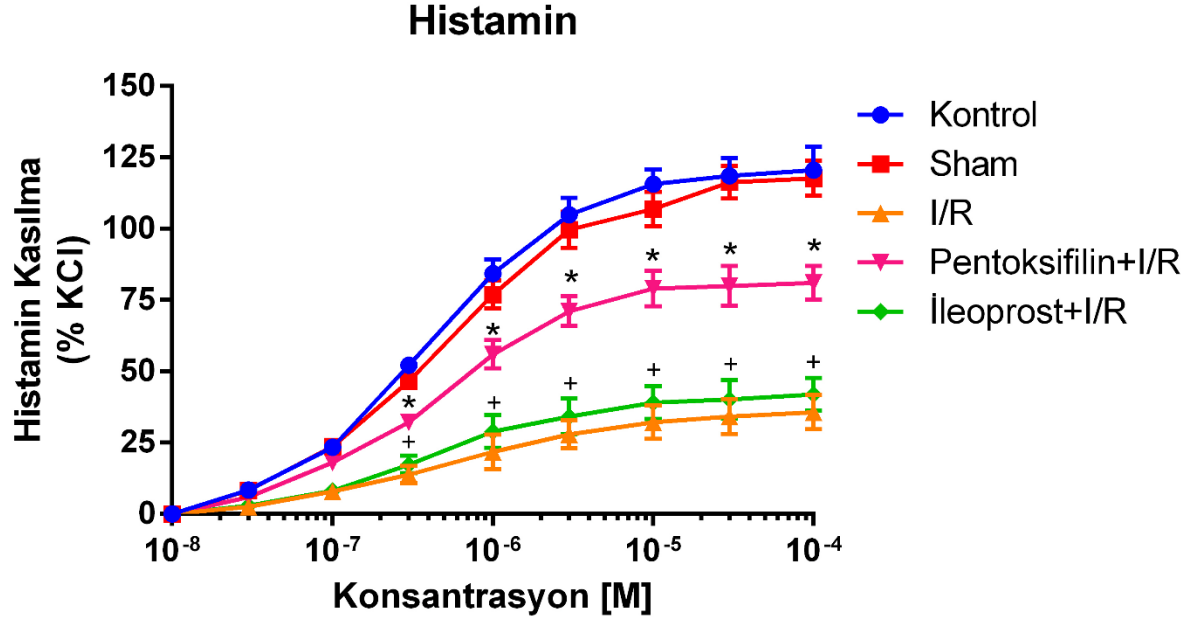


* Kontrol ve sham operasyonu gruplarına göre anlamlı olarak düşük ($p < 0.05$).

^α Kontrol ve sham operasyonu gruplarına göre anlamlı olarak düşük, iskemi reperfüzyon ve iloprost + iskemi reperfüzyon gruplarına göre anlamlı olarak yüksek ($p < 0.05$).

^β Kontrol ve sham operasyonu gruplarına göre anlamlı olarak düşük ($p < 0.05$).

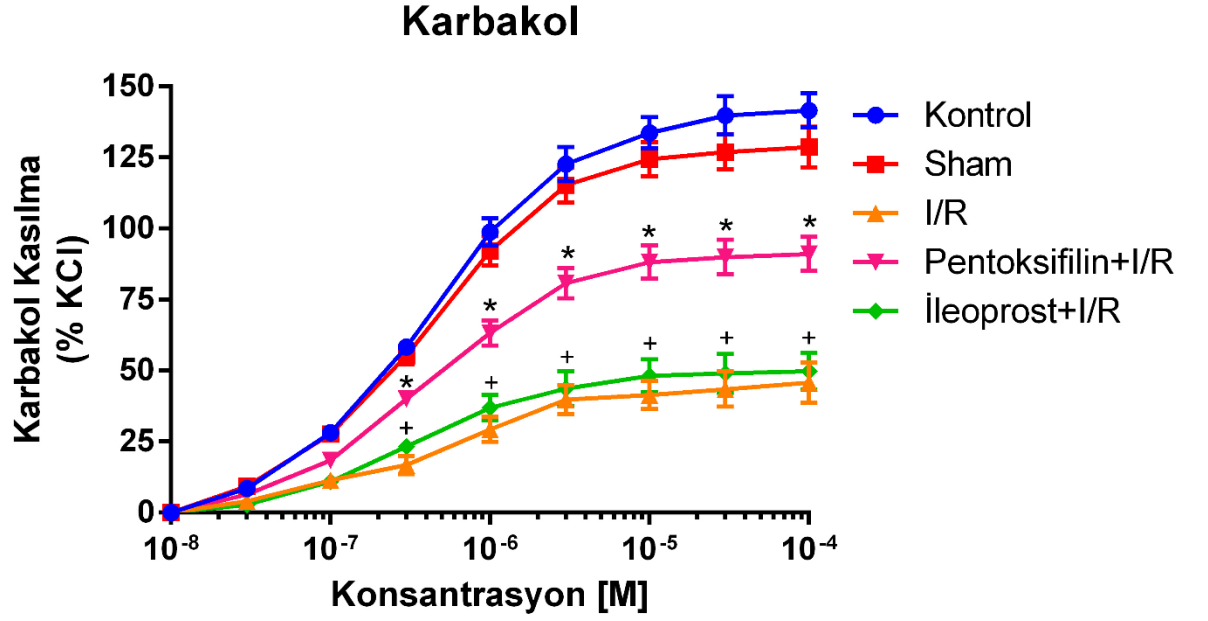
Şekil4.2.3. Beş grupta + 4 °C sıcaklıkta 4 saat süreyle bekletilen dokuların histamin kasılma cevapları (KCl kasılmalarının %'si).



* Kontrol ve sham operasyonu gruplarına göre anlamlı olarak düşük, iskemi reperfüzyon ve iloprost + iskemi reperfüzyon gruplarına göre anlamlı olarak yüksek ($p < 0.05$).

+ Kontrol, sham operasyonu ve pentoksifilin + iskemi reperfüzyon gruplarına göre anlamlı olarak düşük ($p < 0.05$).

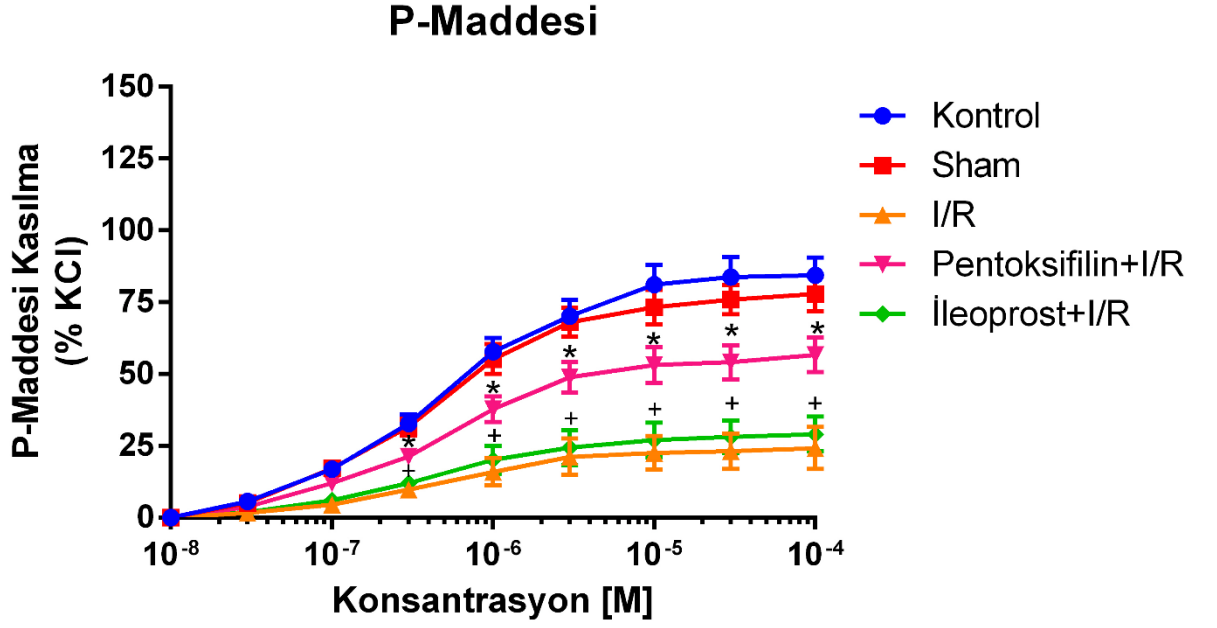
Şekil 4.2.4. Beş grupta + 4 °C sıcaklıkta 4 saat süreyle bekletilen dokuların karbakol kasılma cevapları (KCl kasılmalarının %'si).



* Kontrol ve sham operasyonu gruplarına göre anlamlı olarak düşük, iskemi reperfüzyon ve iloprost + iskemi reperfüzyon gruplarına göre anlamlı olarak yüksek ($p < 0.05$).

+ Kontrol, sham operasyonu ve pentoksifilin + iskemi reperfüzyon gruplarına göre anlamlı olarak düşük ($p < 0.05$).

Şekil 4.2.5. Beş grupta + 4 °C sıcaklıkta 4 saat süreyle bekletilen dokuların P-maddesi kasılma cevapları (KCl kasılmalarının %'si).



* Kontrol ve sham operasyonu gruplarına göre anlamlı olarak düşük, iskemi reperfüzyon ve iloprost + iskemi reperfüzyon gruplarına göre anlamlı olarak yüksek ($p < 0.05$).

+ Kontrol, sham operasyonu ve pentoksifilin + iskemi reperfüzyon gruplarına göre anlamlı olarak düşük ($p < 0.05$).

Tablo 4.2.1. Beş grupta + 4 °C sıcaklıkta 4 saat süreyle bekletilen dokuların histamin, karbakol ve P-maddesi kasılma cevaplarının E_{maks} değerleri.

	Histamin Kasılma	Karbakol Kasılma	P-Maddesi Kasılma
Kontrol	120.62 ± 8.13	141.57 ± 5.99	84.44 ± 6.13
Sham Operasyonu	117.67 ± 6.16	128.69 ± 7.10	77.98 ± 6.02
İskemi Reperfüzyon	35.65 ± 6.02 ⁺	45.75 ± 7.03 ⁺	24.22 ± 7.30 ⁺
Pentoksifilin + İskemi Reperfüzyon	81.00 ± 5.93 [*]	91.09 ± 5.98 [*]	56.65 ± 6.01 [*]
İloprost + İskemi Reperfüzyon	41.98 ± 5.72 ⁺	49.87 ± 6.50 ⁺	29.12 ± 6.03 ⁺

* Kontrol ve sham operasyonu gruplarına göre anlamlı olarak düşük, iskemi reperfüzyon ve iloprost + iskemi reperfüzyon gruplarına göre anlamlı olarak yüksek (p < 0.05).

⁺ Kontrol, sham operasyonu ve pentoksifilin + iskemi reperfüzyon gruplarına göre anlamlı olarak düşük (p < 0.05).

Tablo 4.2.2. Beş grupta + 4 °C sıcaklıkta 4 saat süreyle bekletilen dokuların histamin, karbakol ve P-maddesi kasılma cevaplarının pD₂ değerleri.

	Histamin Kasılma	Karbakol Kasılma	P-Maddesi Kasılma
Kontrol	6.31 ± 0.35	6.36 ± 0.29	6.34 ± 0.33
Sham Operasyonu	6.37 ± 0.27	6.25 ± 0.30	6.31 ± 0.29
İskemi Reperfüzyon	6.22 ± 0.31	6.41 ± 0.31	6.40 ± 0.29
Pentoksifilin + İskemi Reperfüzyon	6.25 ± 0.26	6.33 ± 0.28	6.30 ± 0.31
İloprost + İskemi Reperfüzyon	6.41 ± 0.32	6.36 ± 0.29	6.28 ± 0.34

5.TARTIŞMA

Arteriyel ya da venöz kan akımı azalmasına bağlı organ ve dokunun yetersiz perfüzyonu sonucu, bu doku veya organların oksijenden yoksun kalması şeklinde tanımlanan iskemi, hücre sel enerji depolarının boşalması ve toksik metabolitlerin birikmesi sonucunda hücre ölümüne yol açmaktadır. İskemik dokuya hem hücrenin rejenerasyonu, hem de toksik metabolitlerin temizlenmesi için yeniden kan akımı gerekir. Ancak, iskemik dokunun reperfüzyonu dokuda paradoksal olarak sadece iskemi ile oluşan hasara göre çok daha ciddi bir hasara yol açar(1).

İskemi-reperfüzyon sendromu; barsak intussepsiyonu, hemodinamik şok, mezenter arter oklüzyonu ve ince barsak transplantasyonu gibi birçok klinik ve cerrahi durumların patofizyolojisinde rol alır (115,116). Mezenter arter iskemi-reperfüzyonu akut vasküler yetmezliği takip eden ve multiorgan yetmezliğine kadar gidebilen, yüksek mortalite ve morbidite ile seyredabilen klinik bir durumdur (117).

İnce barsaklarda 20 dakikadan kısa süren bir iskemi mukozada anlamlı bir değişiklik yapmazken iki saatten uzun süren bir iskemi transmural nekroza kadar giden kalıcı hasara neden olabilmektedir(3). Reperfüzyonun dokular üzerinde, öncesindeki iskemiden daha fazla zararlı olduğunu ve bu zararların reperfüzyon süresi arttıkça arttığı bilinmektedir(4).

İntestinal iskemi ve reperfüzyon, inflamatuvar sitokinler ve SOR'nin oluşumuna yol açmaktadır (118). Sitotoksik olaylar barsağın bariyer işlevini bozarak toksik ürünlerin sistemik dolaşıma geçmesine ve gerek bölgesel gerekse akciğer başta olmak üzere böbrek, karaciğer, kalp gibi organları etkileyerek çoklu organ yetmezliğine neden olmaktadır (119).

Pentoksifilin hücre membran akışkanlığının sağlanması, immün modülasyon, fibrinolizisin uyarılması, antikoagülan etkiler ve fibroblast fizyolojisi üzerinde değişik etkiler gibi çeşitli farmakolojik özellikleri bulunan, metil ksantin türevi ve fosfodiesteraz inhibitörü bir ilaçtır (56,57).

Pentoksifilin sistemik arter basıncında belirgin değişikliğe neden olmamaktadır. Primer kardiyak output artışına neden olur, sonuçta da refleksojenik sistemik vazodilatasyon ve total sistemik vasküler rezistansta azalma yapar. Eritrosit fleksibilitesindeki artış ile total kan viskozitesinde azalma yaparak kan akımına olan rezistansta düşüşe yol açar (58).

Pentoksifilin trombosit agregasyonunu azaltır, bu etkinin prostasiklin sentez ve salınımının artışına bağlı olduğu düşünülmektedir. Prostrasiklin uygulamasına benzer etki gösterir fakat jeneralize vazodilatasyon ve sistemik kan basıncında belirgin düşüş yapmaz(59,60).

Iloprost 1976 yılında Vane ve arkadaşlarının (75) endojen Prostaglandin I₂'nin (PGI₂) yapısını aydınlatmasından sonra 1978 yılında Iloprost üretilmiştir. Prostaglandinler, endotel hücrelerinden, düz kaslardan, perisitlerden, fibroblastlardan, mast hücrelerinden, lökositlerden ve trombositlerden salınan biyolojik olarak aktif mediatörlerdir. Prostaglandinler araşidonik asit metabolizması sonucu ortaya çıkan ürünlerdir. İskemi-reperfüzyon hasarında önemli olduğu düşünülen vazoaktif fonksiyonları mevcuttur. PGI₂ stabil olmayan bir metabolittir. Vasküler düz kasta cAMP konsantrasyonunu artırır(76), trombosit agregasyonunu inhibe eder ve vazodilatasyona neden olur (77). İloprost stabil bir PGI₂ analogudur ve PGI₂'ye çok yakın farmakokinetik özellikler göstermektedir(78).

Iloprost, klinikte birçok alanda kullanılmaktadır. Bu alanların başlıcası, diyabetik ayak, periferik arter hastalığı, venöz ülserler, Raynaud fenomeni tedavisi olarak sıralanabilir (85-88).

Iloprost aynı zamanda septisemi, renal yetmezlik tedavisinde, donma sonrası, intraarteriyel ilaç enjeksiyonları sonrası, antifosfolipid sendromu, piyoderma gangrenozum ve ağır sistemik sklerozun tedavisinde de klinik olarak kullanılmaktadır (89-95).

Bu çalışma, intestinal iskemi reperfüzyon hasarı oluşturulduktan sonra pentoksifilin ve iloprost uygulayarak sonuçların histolojik ve kasılma-gevşeme cevaplarını karşılaştırarak, oluşan hasar üzerine etkilerinin araştırıldığı ilk çalışmadır.

Birçok çalışmada, deneysel İR hasar modelini oluşturmak için farklı iskemi ve reperfüzyon süreleri uygulanmıştır. Mallick ve ark. deneysel modellerini 30 dk iskemi, 120 dk reperfüzyon yaparak oluşturmuşlardır (120). Arruda ve ark. İR hasarının bronş hiperaktivitesi ve serum TNF- α düzeyleri üzerine olan etkilerini araştırdıkları çalışmalarında hasar modelini 45 dk iskemi, 120 dk reperfüzyon şeklinde belirlemişlerdir (121). Çalışmamızda bizde 45 dk iskemi 120 dk reperfüzyon uyguladık.

İntestinal sistemdeki iskemi-reperfüzyon hasarının incelenmesinde hematoksilen-eosin (H&E) boyalı doku kesitlerinin incelenmesi en sık kullanılan yöntemlerden biridir. Bu konuda birçok derecelendirme sistemi ortaya konulmuştur. Kullanılan derecelendirme sistemlerinin büyük çoğunluğu kalitatif veya semikantitatifdir (122). Quadackers ve arkadaşları ince barsak iskemi-reperfüzyon hasarının değerlendirmesinde kullanılan metodları incelemişler Park ve Chiu derecelendirmesinin kriterleri en iyi karşılayan sistem olduğu sonucuna varmışlardır (122). Bizde çalışmamızda histopatolojik değerlendirmede Chiu decelendirme kriterlerini kullandık.

Savaş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada pentoksifilin iskemiden 15 dakika önce 50 mg/kg dozunda intraperitoneal verilmiştir. İskemi ve reperfüzyon süresi 30'ar dakika olarak belirlenmiştir. İnce barsak MDA ve myeloperoksidaz (MPO), Park sınıflamasına göre histopatolojik inceleme yapılmış. Reperfüzyon grubunda doku MDA, MPO ve Park sınıflandırmasına göre histopatolojik incelemenin ve kan akımını diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Reperfüzyon + Pentoksifilin grubunda MDA, MPO ve doku kan akımını bazal değerlere göre düşük bulmuşlardır. Mukozal injüri skorunun reperfüzyon grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu fakat diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuşlar. Çalışmanın sonucuna göre Pentoksifilin iskemi öncesi verilmesinin doku MDA,

MPO düzeylerini ve kan akımını normale getirdiğini tespit etmişlerdir. Ancak mukozal hasarı azaltmasına karşın normale getirmediği tespit edilmiştir (123).

Şener ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, iskemi-reperfüzyon oluşturulan gruplara bir saat iskemi ve iki saat reperfüzyon oluşturulmuştur. Pentoksifilin 50 mg/kg vena kavadan i.v olarak iskemi-reperfüzyon oluşturulmadan önce verilmiş, çalışmada lipid peroksidasyonun son ürünü doku MDA, antioksidan belirteci olarak doku glutatyon (GSH) ve polimorfonükleer lökosit stimülasyonunu göstermek için doku MPO aktivitesi ölçülmüştür. Pentoksifilin + iskemi reperfüzyon grubunda MDA ve MPO düzeyleri iskemi-reperfüzyon grubuna göre anlamlı düşük bulunmuşlarken, diğer gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Doku GSH düzeyi, iskemi-reperfüzyon + Pentoksifilin grubunda, iskemireperfüzyon grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuşken, iskemi-reperfüzyon + Pentoksifilin grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmanın sonucu olarak pentoksifilin MDA, MPO, GSH düzeylerini normal değerlere getirdiği gösterilmiştir (124).

Çalışmamızda literatürle benzer şekilde intraperitoneal pentoksifilin tedavisinin, histopatolojik olarak ve kasılma gevşeme yanıtlarına göre iskemi reperfüzyon hasarını istatistiksel olarak anlamlı derecede azalttığı tespit edilmiştir.

Wei V ve arkadaşları deneysel IR modelinde rat kremaster kası 3 saat iskemi, 1 saat reperfüzyon uygulayarak uzak organ hasarını araştırdıkları çalışmalarında iloprostun antienflamatuvar etki göstererek TNF $-\alpha$, IL-1, IL-6 düzeylerini azalttığını gösterilmiştir (125). Katırcıoğlu ve arkadaşları, tarafından yapılan deneysel kardiyopulmoner bypass modelinde miyokard performansına kardiyoplejik solüsyon ile birlikte iloprost uygulamasının etkisi araştırılmış ve iloprost grubunda kontrol grubuna göre plazma TNF $-\alpha$ düzeyinde anlamlı düşüş saptanmıştır(126) . Hastürk ve arkadaşlarının, spinal kord iskemi reperfüzyon hasarı modelinde TNF $-\alpha$, IL-1, IL-6 serum düzeylerinin sham grubuna göre anlamlı derecede yükseldiğini saptamışlardır(127). Jorres ve arkadaşlarının yaptıkları in vivo çalışmada, LPS ile stimüle edilen insan polimorfonükleer lökositlerde TNF $-\alpha$ nin transkripsiyonel aktivitesini azalttığını göstermiştir(128). Eisenhunt ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmada ise iloprostun cAMP düzeylerini arttırarak TNF $-\alpha$ düzeyini azalttıkları saptanmıştır (129). Renzo ve arkadaşları yaptıkları klinik bir çalışmada

TNF- α nın iloprost tedavisi ile inhibe olduğunu fakat IL-6 da aynı etkiyi gözlemleyememişlerdir (130). Bizim çalışmamızda da hem histopatolojik olarak hem de kasılma gevşeme yanıtlarına göre iloprost uygulanan grupta İ/R grubuna göre iyileşme yapsa da bu düzelme istatistiksel olarak anlamlı değildi.

İloprost'un klinik kullanımında, antitrombosit etkinin doz bağımlı (0,5-2 ng/kg/dk) olduğu görülmüş, yaklaşık 2 ng/kg/dk dozda yan etkilerinin belirginleştiği ve infüzyonun kesilmesini takiben 1 saat içinde antitrombosit etkilerinin yok olduğu gösterilmiştir (131,132). Kan akışkanlığı artışı ve kırmızı hücre deformasyonuna 1-2 ng/kg/dk dozunda neden olmadığı, ancak doz aralığı yükseltildiğinde (2-4 ng/kg/dk) akışkanlığı ve ekstrasvazasyonu arttırdığı bildirilmiştir (133). Bizim çalışmamızda da 2ng/kg dozda iloprost kullanıldı. İloprost grubunda histopatolojik değerlendirme ve kasılma gevşeme yanıtı açısından İR grubuna göre anlamlı düzeltme yapmamasının sebebi kullandığımız iloprost dozunun yüksek olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Yapılan hayvan deneylerinde, iloprost'un antitrombosit etkinliğinin hipotansif etkisine göre 2-7 kat fazla olduğu gösterilmiştir (134). Buna benzer sonuçlar insanlar üzerinde de saptanmıştır (135). İloprost'un doz bağımlı ve geri dönüşümlü hipotansif etkisi hayvan deneylerinde gösterilmiştir. Yapılan hipertansif hayvan modellerinde oral uygulama sonrası uzun süreli normotansiyon elde edilmiştir (135). Hipotansiyon veya taşikardiye neden olmayan düşük dozlarda bile mezenterik alt ekstremite vasküler rezistansında azalma ve kan akımında artış saptanmasına(136) rağmen bizim çalışmamızda etkin reperfüzyon basıncı sağlanamamış olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu deneysel rat İİR modelinde, pentoksifilin ve iloprost tedavisinin ince barsak dokusu reperfüzyon hasarına etkileri, histopatolojik olarak ve İnce barsak kasılma gevşeme yanıtları karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Bu çalışma iloprost'un ince barsak iskemi-reperfüzyon hasarına etkilerinin araştırıldığı ilk deneysel çalışmadır.

Pentoksifilin histopatolojik olarak ve kasılma gevşeme yanıtlarına göre belirgin iyileşme sağlamıştır. İlomedin ise reperfüzyon hasarında iyileşme yapsa da anlamlı değildir.

Bu sonuçlarla pentoksifilin ince barsak iskemi-reperfüzyon hasarını önlemede umut ışığı olabilir. Ancak; İloprost için ileri klinik ve deneysel çalışma yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Zimmerman BJ, Granger DN. Reperfusion injury. *Surg Clin North Am* 1992; 72: 65-83.
2. Wilhelm J. Metabolic aspects of membrane lipid peroxidation. *Acta Univ Carol Med Monogr* 1990; 137:1-53.
3. Park PO, Haglund U, Bulkley GB, Falt K. The sequence of development of intestinal tissue injury after strangulation ischemia and reperfusion. *Surgery* 1990;107:574-80.
4. Ladipo JK, Seidel SA, Bradshaw LA, Halter S, Wikswo JP Jr, Richards WO. Histopathologic changes during mesenteric ischaemia and reperfusion. *West Afr J Med* 2003;22:59-62.
5. Jennings RB, Reimer KA. The cell biology of acute myocardial ischemia. *Annu Rev Med* 1991; 42: 225-246.
6. Green CJ, Gower JD, Healing G, Cotterill LA, Fuller BJ, Simpkin S. The importance of iron, calcium and free radicals in reperfusion injury: an overview of studies in ischaemic rabbit kidneys. *Free Radic Res Commun* 1989;7: 255-64.
7. Orrenius S, Burkitt MJ, Kass GE, Dybukt JM, Nicotera P. Calcium ions and oxidative cell injury. *Ann Neurol* 1992; 32 Suppl: S33- 42.
8. Parks DA, Williams TK, Beckman JS. Conversion of xanthine dehydrogenase to oxidase in ischemic rat intestine: a reevaluation. *Am J Physiol.* 1988 May;254(5 Pt 1):G768-74.

9. Cuzzocrea, S., Chatterjee, P., Mazzon, E., Dugo, L., De Sarro, A., Van deLooy, FAJ., Caputi, AP., Thiemermann, C., Role of induced nitric oxide in the initiation of the inflammatory response after postischemic injury, *Shock*, 18, 169-176, 2002.
10. Homer-Vanniasinkam S, Crinnion JN, Gough MJ. Post-ischaemic organ dysfunction: a review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997 ;14: 195-203.
11. Monsinjon T, Richard V, Fontaine M. Complement and its implications in cardiac ischemia/reperfusion: strategies to inhibit complement. *Fundam Clin Pharmacol* 2001; 15: 293-306.
12. Grace PA. Ischemia-reperfusion injury. *Br J Surg*, 1994; 81: 637-647.
13. Ertan T, Soran A, Kılıç M, Aşlar AK, Koç M, Cengiz Ö. Kan Malondialdehid ve total antioksidan seviyesinin(TAS) önemi. *Cerrahi Tıp Bülteni* 2001,2;4: 154-167.
14. Lin E, Lowry SF, Calvano SE. The systemic response to injury. Schwartz SI (ed), *Principles of Surgery*. Mc Graw-Hill 7th Edition 1999; Vol 13-32.
15. Reiter RJ. Oxidative processes and antioxidant defense mechanisms in the aging brain. *FASEB J*, 1995; 9: 526-533.
16. Davies SJ, Reichardt-Pascal SY, Vaughan D, Russel GI. Differential effect of ischemia-reperfusion injury on anti-oxidant enzyme activity in the rat kidney. *Exp Nephrol* 1995; 3: 348-354.
17. Reiter RJ, Acuña-Castroviejo D, Tan DX, Burkhardt S. Free radical mediated molecular damage. Mechanisms for the protective actions of melatonin in the central nervous system. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 939: 200-215.
18. Lin E, Lowry SF, Calvano SE. The systemic response to injury. Schwartz SI (ed), *Principles of Surgery*. Mc Graw-Hill 7th Edition 1999; Vol 13-32.
19. Carden, DL., Korthuis, RJ., Protease inhibition attenuates microvascular dysfunction in postischemic skeletal muscle, *Am J Physiol.*, 271, 1947-1950, 1996.
20. López-Neblina F, Páez-Rollys AJ, Toledo-Pereyra LH. Mechanism of protection of verapamil by preventing neutrophil infiltration in the ischemic rat kidney. *J Surg Res* 1996;61(2):469-472.

21. Lopez-Neblina F, Paez-Rollys AJ, Toledo-Pereyra LH. Mechanism of Protection of Verapamil by Preventing Neutrophil Infiltration in the Ischemic Rat Kidney. *J Surg Res* 1996; 61: 469-472.
22. Frangogiannis NG. Chemokines in ischemia and reperfusion. *Thromb Haemost.* 2007; 97: 738-747.
23. Eltzschig HK, Collard CD. Vascular ischaemia and reperfusion injury. *Br Med Bull* 2004; 70: 71-86.
24. Woodfin A, Voisin MB, Nourshargh S. PECAM-1: a multi-functional molecule in inflammation and vascular biology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 2514-2523.
25. Vinten-Johansen J. Involvement of neutrophils in the pathogenesis of lethal myocardial reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2004; 61: 481-497.
26. Schoenberg MH, Beger HG. Reperfusion injury after intestinal ischemia. *Crit Care Med* 1993; 21: 1376-1386.
27. Weight SC, Bell PR, Nicholson ML. Renal ischaemia—reperfusion injury. *Br J Surg* 1996; 83: 162-170.
28. Chatterjee PK. Novel pharmacological approaches to the treatment of renal ischemia-reperfusion injury: a comprehensive review. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2007; 376): 1-43.
29. Korthuis RJ, Granger DN. Reactive oxygen metabolites, neutrophils, and the pathogenesis of ischemic-tissue/reperfusion. *Clin Cardiol.* 1993; 16(4 Suppl 1): I19-26.
30. Thrane AS, Skehan JD, Thrane PS. A novel interpretation of immune redundancy and duality in reperfusion injury with important implications for intervention in ischaemic disease. *Med Hypotheses* 2007; 68: 1363-1370.
31. Suzuki M, Asako H, Kubes P, Jennings S, Grisham MB, Granger DN. Neutrophil-derived oxidants promote leukocyte adherence in postcapillary venules. *Microvasc Res* 1991; 42: 125-138.

32. Zhang W, Smith C, Shapiro A, Monette R, Hutchison J, Stanimirovic D. Increased expression of bioactive chemokines in human cerebrovascular endothelial cells and astrocytes subjected to simulated ischemia in vitro. *J Neuroimmunol* 1999; 101:148-160.
33. Gautam N, Olofsson AM, Herwald H, Iversen LF, Lundgren-Akerlund E, Hedqvist P et al. Heparin-binding protein (HBP/CAP37): A missing link in neutrophil-evoked alteration of vascular permeability *Nat Med* 2001;7(10)1123-7.
34. García-Villalón AL, Amezquita YM, Monge L, Fernández N, Salcedo A, Diéguez G. Endothelin-1 potentiation of coronary artery contraction after ischemia-reperfusion. *Vascul Pharmacol.* 2008; 48:109-114.
35. Phillips L, Toledo AH, Lopez-Neblina F, Anaya-Prado R, Toledo- Pereyra LH. Nitric oxide mechanism of protection in ischemia and reperfusion injury. *J Invest Surg* 2009; 22: 46-55.
36. Reiter RJ. Oxidative processes and antioxidant defense mechanisms in the aging brain. *FASEB J* 1995; 9: 526-533.
37. Karihtala P, Soini Y. Reactive oxygen species and antioxidant mechanisms in human tissues and their relation to malignancies. *APMIS* 2007;115:81-103.
38. Cherubini A, Ruggiero C, Morand C, Lattanzio F, Dell'aquila G, Zuliani G, Di Iorio A, Andres-Lacueva C. Dietary antioxidants as potential pharmacological agents for ischemic stroke. *Curr Med Chem.* 2008; 15: 1236-1248.
39. Mickle DA, Weisel RD. Future directions of vitamin E and its analogues in minimizing myocardial ischemia-reperfusion injury. *Can J Cardiol* 1993; 9: 89-93.
40. Virág L, Szabó C. The therapeutic potential of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors. *Pharmacol Rev* 2002; 54: 375-429.
41. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 44-84.
42. Şehirli AO. Renal İskemi/Reperfüzyon Hasarında Melatonin'in Koruyucu Etkisi. Yüksek Lisans Tezi. T.C. Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2001.

43. Akkuş İ, 1995. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. 1. Baskı, Mimoza Yayınları, s.1-60.
44. Rodriguez C, Mayo JC, Sainz RM, Antolín I, Herrera F, Martín V, Reiter RJ. Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin. *J Pineal Res* 2004; 36: 1-9.
45. Masella R, Di Benedetto R, Vari R, Filesi C, Giovannini C. Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: involvement of glutathione and glutathione-related enzymes. *J Nutr Biochem* 2005;16: 577-586.
46. Véricel E, Narce M, Ulmann L, Poisson JP, Lagarde M. Age-related changes in antioxidant defence mechanisms and peroxidation in isolated hepatocytes from spontaneously hypertensive and normotensive rats. *Mol Cell Biochem* 1994; 132: 25-29.
47. Reiter RJ, Melchiorri D, Sewerynek E, Poeggeler B, Barlow-Walden L, Chuang J, Ortiz GG, Acuña-Castroviejo D. A review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant. *J Pineal Res* 1995; 18: 1-11.
48. Ross D. Glutathione, free radicals and chemotherapeutic agents. *Pharmacol Ther* 1988; 37: 231-249.
49. González-Pérez O, Moy-López NA, Guzmán-Muñiz J. [Alpha-tocopherol and alpha-lipoic acid. An antioxidant synergy with potential for preventive medicine] *Rev Invest Clin.* 2008; 60: 58-67.
50. Silalahi J. Anticancer and health protective properties of citrus fruit components. *Asia Pac J Clin Nutr* 2002; 11: 79-84.
51. Reiter RJ. Oxidative processes and antioxidant defense mechanisms in the aging brain. *FASEB J* 1995; 9: 526-533.
52. Reiter RJ, Calvo JR, Karbownik M, Qi W, Tan DX. Melatonin and its relation to the immune system and inflammation. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 917: 376-386.
53. Reiter RJ, Carneiro RC, Oh C-S. Melatonin in relation to cellular antioxidative defense mechanisms. *Horm. Metab Res* 1997; 29: 363-372.

54. Reiter RJ, Maestroni JM. Melatonin in relation to the antioxidative defense and immune systems: possible implications for cell and organ transplantation. *J Mol Med*, 1999; 77: 36-39.
55. Reiter RJ, Tan DX, Osuna C, Gitto E. Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress. *J Biomed Sci* 2000; 7: 444-458.
56. Paradowski, PT., Zeman, K., Pentoxifylline, *Post Hig Med Doswiad*, 49, 201- 20, 1995.
57. Muller, R., Hemorheology and peripheral vascular diseases: A new therapeutic approach, *J Med.*, 12, 209-236, 1981.
58. Ehrly, AM., The effect of pentoxifylline on the deformability of erythrocytes and on the muscular oxygen pressure in patients with chronic arterial disease, *J Med.*, 10, 331-338, 1979.
59. Weitmann, KU., Reduced platelet aggregation by pentoxifylline stimulated prostacyclin release, *VASA*, 10, 249-252, 1981.
60. Angelkort, B., Kiesewetter, H., Influence of risk factors and coagulation on the fluidity of blood in chronic arterial occlusive disease, *Scand J Clin Lab Invest.*, 41, 156, 185-188, 1981.
61. Hinze, HJ., Grigoleit, HG., Rethy, B., Bioavailability and pharmacokinetics of pentoxifylline from Trental 400 in man, *Pharma.*, 1, 160- 171, 1976.
62. Wills, RJ., Waller, ES., Puri, SK., Influence of food on the bioavailability of trental (pentoxifylline) in man, *Drug R Dev Ind Pharm.*, 7, 385-396, 1981.
63. Ely, H., Pentoxifylline therapy in dermatology: A review of localized hyperviscosity and its effects on the skin, *Dermatol Clin.*, 6, 585-608, 1988.
64. Zabel, P., Schönharting, MM., Wolter, DT., et all., Oxipentifylline in endotoxaemia, *Lancet*, 23, 1474-7, 1989.
65. Ward, A., Clissod, SP., Pentoxifylline: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy, *Drugs*, 34, 50- 97, 1987.

66. Sulkowski, S., Ejsmont-Pietrow, G., Musiatowicz, B., et al., Role of pentoxifylline in prevention and treatment of adult respiratory distress syndrome, *Pneumonol Alergol Pols.*, 61, 574-8, 1993.
67. Porsche, E., Stefenovich, V., The influence of pentoxifylline on ATPase activity of human erythrocyte membranes, *IRCS J Med Sci.*, 6, 285, 1978.
68. Ehrly, AM., Improvements of the flow properties of blood: A new therapeutical approach in occlusive arterial disease, *Ang.*, 27, 188- 92, 1976.
69. Thiel, M., Bardenheuer, HJ., Drug therapy of sepsis. An indication for pentoxifylline, *Anaest.*, 43, 249-56, 1994.
70. Eugene-Jolchine, I., Milpied, N., Prevention studies with pentoxifylline: New clinical Project, *J Cardiovas Pharm.*, 25, 143-6, 1995.
71. Mandi, Y., Farkas, G., Ocsosvzky, I., et al. Inhibition of tumor necrosis factor production and ICAM-1 expression by pentoxifylline: Beneficial effects in sepsis syndrome, *Res Exper Med.*, 195, 297-303, 1995.
72. Nemuneitis, J., Rosenfeld, C., Getty, L., et al. Pentoxifylline and ciprofloxacin in patients with myelodysplastic syndrome. A phase II trial, *AmJ Clin Oncol.*, 18, 189-93, 1995.
73. Rieckmann, P., Weber, F., Gunther, A., et al., Pentoxifylline, a phosphodiesterase inhibitor, induces immune deviation in patients with multiple sclerosis, *J Neuroimmunol.*, 64, 193-200, 1996.
74. Barut, I., Tarhan, O.R., Kapucuoğlu, N., et al., Effect of Bencyclane fumarate on intestinal ischaemia reperfusion injury *ANZ Journal of Surgery*, 78, 476-481, 2008.
75. Moncada S, Gryglewski R, Bunting S, Vane JR. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* 1976;263:663-5.
76. Kadowitz PJ, Chapnick B, Feigen LP, Hyman AL, Nelson PK, Spannhake EW. Pulmonary and systemic vasodilator effects of the newly discovered prostaglandin, PGI₂. *J Appl Physiol* 1978;45:408-13.

77. Mulvin D, Jones K, Howard R, Grosso M, Repine J, Johnston M. The effect of prostacyclin as a constituent of a preservation solution in protecting lungs from ischemic injury because of its vasodilatory properties. *Transplantation* 1990;49:828-830.
78. Grant SM et al, 'Iloprost ' a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in peripheral vascular disease in myocardial ischemia and extracorporeal circulation procedures IN; *Drugs* 1992,2001,883-924.
79. Krause W, Kraus T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prostacyclin analogue iloprost in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;30:61-8.
80. Belch JJ. Effect of iloprost (ZK 36374) on white cell behaviour IN: *Prostacyclin and its stable analogue iloprost*, Gryglewski RJ and Stock G, Berlin- Heidelberg, Springer-Verlag 1987, 97-102.
81. Lowe G. *Critical Ischemia* 1991;1:11-23.
82. Scott JP, Higenbottam T, Wallwork J. The acute effect of synthetic prostacyclin analogue iloprost in primary pulmonary hypertension. *Br J Clin Pract* 1990;44:231-4.
83. Stürzebecher CS. Effects of iloprost on platelet activation in vitro IN: *Prostacyclin and its stable analogue iloprost*, Gryglewski RJ and Stock G, Berlin-Heidelberg, Springer-Verlag 1987, 39-45.
84. Dormandy J. The mode of action of iloprost in critical limb ischemia IN: *The pathophysiology of critical limb ischemia and pharmacological intervention with a stable prostacyclin analogue, Iloprost*, Dormandy J, London, Royal Society of Medicine Services Ltd, 1989.
85. Dormandy J. Use of prostacyclin analogue iloprost in the treatment of patients with critical limb ischemia. *Therapie* 1991; 46:319-322.
86. Altstaedt HO, Berzewski B, Breddin HK, Brockhaus W, Bruhn HD, Cachovan M, Diehm C, Dorrlor J, Franke CS, Gruss JD. Treatment of patients with peripheral arterial occlusive disease Fontaine stage IV with intravenous iloprost and PGE1: a randomized open controlled study. *Prostaglandins Leuko Essent Fatty Acids* 1993;49:573-8.
87. Schuller-Petrovic S, Siedler S, Kern T, Meinhart J, Schmidt K, Brunner F. Imbalance between the endothelial cell-derived contracting factors prostacyclin and

angiotensin II and nitric oxide/cyclic GMP in human primary varicosis. *Br J Pharmacol* 1997;144:772-8.

88. Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, McCloskey DA, Kujala G, Medsger TA Jr, Steen VD, Varga J, Jimenes S, Mayes M. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Intern Med* 1994;120:199-206.

89. Dellinger RP. Current therapy for sepsis. *Infect Dis Clin North Am* 1999;13:495-509.

90. Levin M, Nakhoul F, Keidar Z, Green J. Acute oliguric renal failure associated with unilateral renal embolism: a successful treatment with iloprost. *Am J Nephrol* 1998;18:444-7.

91. Groechnig E. Treatment of frostbite with iloprost. *Lancet* 1994; 344: 11523.

92. Samuel I, Bishop CC, Jamieson CW. Accidental intra-arterial drug injection successfully treated with iloprost. *Eur J Vasc Surg* 1993;7:93-4.

93. Mackworth-Young CG, Melia WM, Harris EN, Gharavi AE, Sivathondan Y, Derue G, Sherlock S, Hughes GR. The Budd-Chiari syndrome. Possible pathogenic role of antiphospholipid antibodies. *J Hepatol* 1996;3:83-6.

94. Mazzone A, Mazzucchelli I, Fossati G, Gritti D, Canale C, Cusa C, Ricevuti G. Iloprost effects on phagocytes in patients suffering from ischemic diseases: in vivo evidence for down-regulation of alpha M beta 2 integrin. *Eur J Clin Invest* 1996;26:860-6.

95. Jones DK, Higgenbottam TW, Wallwork J. Treatment of primary pulmonary hypertension with intravenous epoprostenol (prostacyclin). *Br Heart J* 1987;57:270-8.

96. Watkins WD, Peterson MB, Crone RK, Shannon DC, Levine L. Prostacyclin and prostaglandin E1 for severe idiopathic pulmonary artery hypertension. *N Engl J Med* 1980;306:1326-31.

97. Higgenbottam T, Wheeldon D, Wells F, Wallwork J. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin). *Lancet*. 1984 12;1(8385):1046-7.

98. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, Graoves BM, Tapson F, Bourge RC, Brundage BH for the Primary Pulmonary Hypertension

Study Group. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996;334:296-301.

99. McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Rich S. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:273-7.

100. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997;336:1117.

101. Black JM, Denton CP. In *Therapy of Systemic Rheumatic Disorders* [Eds] van de Putte LBA, et al. 1997;26:495-531.

102. C.F Opitz, R Wensel, M Bettmann, R Schaffarczyk, M Linscheid, R Hetzer, R Ewert. Assessment of the vasodilator response in primary pulmonary hypertension Comparing prostacyclin and iloprost administered by either infusion or inhalation. *European Heart Journal*. 2003;49:1076-1080.

103. Fattouch K, Sbraga F, Bianco G, Speziale G, Gucciardo M. Inhaled prostacyclin, nitrorusside in pulmoner hypertension after mitral valve replacement. *J Card Surg*. 2005;20:171-6.

104. Erimoğlu C. İnsan anatomisi. İstanbul Üniversitesi Basımevi, İstanbul, 1990:132-5.

105. Özkuş K, Demirci S, Barlas BO. İnce barsak anatomisi. *J Surg Med Sci* 2005;1(8):1-2.

106. Kalaycı G. Genel cerrahi. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2002:374-5.

107. Genç F.A. Damar Cerrahisinde Acil Durumlar. 1. baskı, Türk Cerrahi Derneği Yayınları, 2012;90-91

108. Hot S. Akut mezenterik iskeminin tansında D-Dimerin önemi. Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi 5. Genel Cerrahi Kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2006; 6

109. Gürbüz AK. İskemik barsak hastalıkları. [serialonline]. 2007. [http://www.endoskopist.org.images/muayenehane.jpg](http://www.endoskopist.org/images/muayenehane.jpg).

110. Dilege Ş. Mezenter Damar Hastalıkları. Genel Cerrahi'de. 2. baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi; 2002;883-93

111. Törüner A. Mezenterik vasküler hastalıklar. Temel Cerrahi. Ankara, Güneş Kitabevi; 2004, 1499-1502.
112. Modified from Rosenblum JD, Boyle CM, Schwartz LB. The mesenteric circulation: anatomy and physiology. *Surg Clin North Am* 1997;77(2): 289-306.
113. Cuzzocrea, S., Chatterjee, P., Mazzon, E., Dugo, L., De Sarro, A., Van de Loo, FAJ., Caputi, AP., Thiernemann, C., Role of induced nitric oxide in the initiation of the inflammatory response after postischemic injury, *Shock.*, 18, 169-176, 2002.
- 114-Chiu CJ, McArdle AH, Brown R, Scott HJ, Gurd FN. Intestinal mucosal lesion in lowflow states. A morphological, hemodynamic and metabolic reappraisal. *Arch Surg* 1970;101(4):478-83
115. Massberg, S., Messmer, K., The nature of ischemia/reperfusion injury, *Transplant Proc.*, 30, 4217-23, 1998.
116. Berlanga, J., Prats, P., Ramirez, D., Gonzalez, R., Lopez-Saura, P., Aguiar, J., Ojeda, M., Boyle, JJ., Fitzgerald, AJ., Playford, RJ., Prophylactic use of epidermal growth factor reduces ischemia/reperfusion intestinal damage, *Am J Pathol.*, 161 , 373-9, 2002.
117. Cotran, RS., Kumar, V., Robbins, SL., Lesão e morte celular. In: Robbins: patologia estrutural e funcional, 5ed. Rio de Janeiro, 1 -30, 1996.
118. Clark ET, Gewertz BL. Intermittent ischemia potentiates intestinal reperfusion injury. *J Vasc Surg.* 1991;13(5):601-6 Abstract.
119. Köksoy C, Kuzu MA, Kuzu I, Ergün H ve ark. Role of tumour necrosis factor in lung injury caused by intestinal ischaemia-reperfusion. *Br J Surg* 2001;88:464-8
- 120- Mallick IH, Yang WX, Winslet MC, Seifalian AM. Pyrrolidine dithiocarbamate reduces ischemia-reperfusion injury of the small intestine. *World J Gastroenterol* 2005;11:7308-13
- 121- Arruda MJCA, Poggetti RS, Fontes B, Younes RN ve ark. Intestinal ischemia/reperfusion induces bronchial hyperreactivity and increases serum TNF- α in rats. *Clinics* 2006;61:21-8

- 122- Quaedackers, JS., Beuk, RJ., Bennet, L., Charlton, A., et al., An evaluation of methods for grading histologic injury following ischemia reperfusion of the small bowel, *Transplant Proc.*, 32, 1307-1310, 2000.
123. Savaş, C., Aras, T., Cakmak, M., Bilgehan, A. Pentoxifylline Inhibits Overflow and Reduces Intestinal Reperfusion Injury, *J. Ped. Surg.*, 32, 6, 905-910, 1997.
- 124 . Şener, G., Akgüneş, Ü., Şatıroğlu, H., Topaloğlu, Ü., The effect of pentoxifylline on intestinal ischemia/reperfusion injury, *Sci. Fund. & Cli. Ph.* 15, 19-22, 2001.
125. Wei W, Wei FC, Hung LM. Diazoxide ameliorates microcirculatory disturbances through PKC dependent pathway in IR-injured rat cremaster muscles. *J Biomed Sci.* 2005;12(3):521-9.
126. Katırcıoğlu SF, Saritas Z, Ulus AT, Yamak B, Yücel D, Ayaz S. Iloprost added to the cardioplegic solutions improves myocardial performance. *Prostaglandins other Lipid Mediators.* 1998; 55: 51-65
127. Hasturk A, Atalay B, Calisaneller T, Ozdemir O, Oruckaptan H, Altınors N. Analysis of serum pro-inflammatory cytokine levels after rat spinal cord ischemia-reperfusion injury and correlation with tissue damage. *Turkish Neurosurgery* 2009;19:353-359.
128. A. Jorres, H. Dinter, N. Topley, G.M. Gahl, U. Frei, P. Scholz, Inhibition of tumour necrosis factor production in endotoxin-stimulated human mononuclear leukocytes by the prostacyclin analogue iloprost: cellular mechanisms, *Cytokine* 9 (1997)119–125.
129. Eisenhut T, Sinha B, Göttrup-Wolfers E, Semmler J, Siess W, Endres S. Prostacyclin analogs suppress the synthesis of tumor necrosis factor- α in LPS-stimulated human peripheral blood mononuclear cells. *Immunopharmacology* 1993;26:259–64.
130. M. Di Renzo, D. Pieragalli, S. Meini et al. Iloprost treatment reduces TNF- α production and TNF-RII expression in critical limb ischemia patients without

affecting IL-6, Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids 73 (2005) 405 – 410

131. Nemuneitis, J., Rosenfeld, C., Getty, L., et al. Pentoxifylline and ciprofloxacin in patients with myelodysplastic syndrome. A phase II trial, *Am J Clin Oncol.*, 18, 189-93, 1995.

132. Rieckmann, P., Weber, F., Gunther, A., et al., Pentoxifylline, a phosphodiesterase inhibitor, induces immune deviation in patients with multiple sclerosis, *J Neuroimmunol.*, 64, 193-200, 1996.

133. Mallick, IH., Yang, W., Winslet, MC., Seifalian, AM., Ischemia-reperfusion injury of the intestine and protective strategies against injury, *Digest. Dis. and Sci.*, 49, 9, 1359–1377, 2004.

134. Macarengo, RSS., Takahagi, RU., Bardella, LC., Sequeira, JL., YoshidaWB., Estudo da ação do extrato de Gingko biloba e amido hidroxietílico hipertônico na atenuação de alterações decorrentes de isquemia e reperfusão de órgãos esplâncnicos em ratos, *Acta Cir Bras.*, 16, 139-45, 2001 .72

135. Yoshida, WB., Radicais livres na síndrome da isquemia e reperfusão, *Cir Vasc Angiol.*, 12, 82-95, 1996.

136. Schoots, IG., Levi, M., Roossink, EH., et al., Local intravascular coagulation and fibrin deposition on intestinal ischemia/reperfusion in rats, *Surg.*, 133, 411 , 2003.

