

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

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Serhat OĞUZ

**İNTESTİNAL İSKEMİ-REPERFÜZYON SONRASI
MEYDANA GELEN KARACİĞER HASARI ÜZERİNE
SESAMİNİN KORUYUCU ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Ahmet ARSLANOĞLU

EDİRNE -2014

TEŐEKKÜR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakóltesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince emeği geçen değerli hocalarım Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Aydın Altan'a, Prof. Dr. Zeki Hořcokun'a, Prof. Dr. İrfan Cořkun'a, Prof. Dr. Ahmet Rahmi Hatipođlu'na, Doç. Dr. A. Cem İbiş'e, Doç. Dr. Atakan Sezer'e, Doç. Dr. Tamer Sağıroğlu'na, Yrd. Doç. Dr. Dođan Albayrak'a, hem asistanlık eğitimimde hem tez sürecinde yoğun destek ve ilgisiyle beni yüreklendiren değerli eğitim ve tez hocam Doç. Dr. Serhat Oğuz'a ve bütün çalışma arkadaşlarıma teőekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	4
İNTESTİNAL İSKEMİ REPERFÜZYON HASARI	4
OKSİDANLAR	10
ANTIOKSİDANLAR	14
SESAMİN	15
GEREÇ VE YÖNTEMLER	17
BULGULAR	20
TARTIŞMA	31
SONUÇLAR	35
ÖZET	37
SUMMARY	39
KAYNAKLAR	41
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATP	: Adenozin Trifosfat
İR	: İskemi-Reperfüzyon
LTB4	: Lökotrien B4
MDA	: Malondialdehit
MPO	: Myeloperoksidaz
NADH	: Nikotinamid Adenindinükleotid
O₂⁻	: Süperoksit Radikali
OH⁻	: Hidroksil Radikali
OSİ	: Oksidatif Stres İndeksi
PAF	: Platelet Aktive Edici Faktör
PGE2	: Prostaglandin E4
PMNL	: Polimorf Nüveli Lökositler
SMA	: Superior Mezenter Arteri
SOD	: Süperoksid Dismutaz
SOR	: Serbest Oksijen Radikalleri
TAS	: Total Antioksidan Seviye
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
TOS	: Total Oksidan Seviye

GİRİŞ VE AMAÇ

İskemi, organı veya dokuyu perfüze eden kan akımındaki yetersizliğe bağlı olarak gelişen geri dönüşümlü veya dönüşümsüz hücre ve doku zedelenmesidir. İskemi durumunda hücresel enerji depoları boşalır ve birtakım toksik metabolitler birikir. Bu sonuç hücre ölümüne yol açmaktadır (1). Normal şartlarda da dokularda sürekli olarak serbest oksijen radikalleri üretilmektedir. Ancak bunlar az miktarda olduklarından dokulardaki enzimatik antioksidan sistemlerle yok edilebilmektedirler. İskemi sırasında hücrelerde pek çok metabolik ve yapısal değişiklikler oluşmaktadır. Dokulara olan kan akımı herhangi bir nedenden dolayı kesildiğinde çok miktarda serbest oksijen radikalleri açığa çıkmaktadır. İskemik dokuya hem hücrenin rejenerasyonu, hem de toksik metabolitlerin temizlenmesi için yeniden kan akımı gerekir. Aynı dokuda kan akımı tekrar sağlandığında ve hücre içi moleküler oksijen yeniden sunulduğunda ise aşırı miktarlarda serbest oksijen radikalleri açığa çıkar ve çok daha fazla doku hasarı oluşur. Sistemik enflamatuar yanıtta da neden olan bu durum reperfüzyon hasarı olarak bilinmektedir. İskemi sırasında serbest radikaller oluşmaktaysa da, reperfüzyon döneminde dokunun yeniden oksijenlenmesinin ardından çok daha büyük miktarda serbest radikaller oluşmakta ve bunlar da lipid peroksidasyonuna yol açarak hasarı artırmaktadırlar. Dokulardaki iskemi-reperfüzyon hasarının derecesi serbest oksijen radikalleri ile antioksidan sistem arasındaki dengeye bağlıdır (1-4).

Reperfüzyon hasarı teorik olarak önlenabilir bir hasardır. Serbest oksijen radikali oluşumunu önleyen, oluşmuş radikalleri enzimatik veya kimyasal olarak gideren, radikallerin

oluşumunu takiben ortaya çıkan lökosit kemotaksisi, adezyonu ve enzim sekresyonunu durdurabilen pek çok etkenin reperfüzyon hasarını engelleyebildiğini gösteren çok sayıda çalışma vardır. Klinik kullanıma giren birçok ajanın varlığına rağmen tedavide henüz istenen sonuçlar sağlanamamıştır (3,4).

İntestinal iskemi reperfüzyon (İR), nötrofil infiltrasyonu yanında sitokinler gibi çeşitli inflamatuvar medyatörlerin de etkili olduğu hücre yaralanmasının en sık karşılaşılan tiplerinden biridir. Sıklıkla multipl travmalar, ileus, şok ve akut kan kayıplarına bağlı olarak ortaya çıkar. İntestinal iskemi reperfüzyonda barsak duvarında orta düzey bozukluktan, transmural nekroz ve gangrene kadar değişebilen düzeyde intestinal doku hasarı bulunur. İntestinal iskemi reperfüzyonda sadece intestinal hasar meydana gelmez. Aynı zamanda uzak organlarda da ağır hasarlar meydana gelir. İntestinal iskemi reperfüzyondan sonra ilk hasar gören uzak organ karaciğerdir (2).

Serbest radikalleri temizleyen maddeler ve antioksidanların varlığında serbest oksijen radikallerine bağlı ortaya çıkan reperfüzyon hasarının azaldığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Barsak, böbrek, beyin, ekstremiteler ve karaciğerde yapılan İR deneyleri gerçekte klinikte sıkça karşılaşılan dolaşım şoku, dissemine intravasküler koagülasyon ve organ cerrahileri sırasında gelişen İR hasarının taklit edildiği deney modelleridir. Bu modellerde test edilen ve geliştirilen antioksidan ajanların kliniğe uygulanması uzun süreçlere dayansa da, çeşitli patolojik durumlarda ya da cerrahi işlemlerde organ koruyucu olarak tedavi protokollerinde yer verilen pek çok antioksidan bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda birçok ilacın İR hasarında koruyucu antioksidan etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Bu ilaçlardan biri de antienflamatuvar ve antioksidan özellikleri bulunan sesamin'dir (2).

Lipidler serbest radikallerin etkilerine karşı en hassas olan biyomoleküllerdir. Hücre membranlarındaki kolesterol ve hücre membran akışkanlığını sağlayan yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyon ürünleri oluştururlar. Araşidonik asit metabolizması sonucu oluşan bir serbest radikal hücrenin lipid membranından elektron çalarak hücrede lipid peroksidasyonu olarak isimlendirilen serbest radikal saldırısını başlatır. Sesamin çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) biyosentezinde delta 5 desaturaz aktivitesini inhibe ederek oksidatif strese karşı korur. Delta 5 desaturaz aktivitesinin inhibisyonu araşidonik asit yerine geçen dihomolinoleik asit (DGLA) birikimine yol açarken siklooksijenaz aktivitesini azaltarak prostaglandin E2 (PGE2) ve lökotrien B4 (LTB4) gibi proinflamatuvar mediator oluşumunda azalmaya yol açar. Proinflamatuvar medyatörler inflamasyon ve enfeksiyon durumunda inflamatuvar cevaba aracılık eden sitokin üretimini etkiler. Susam tanesinin yağ olmayan bileşiği olan sesamin antienflamatuvar

özelliğinin yanında, lipid metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynarken, antioksidan özelliği ile hepatik hasarın hafifletilmesinde de rol oynar, hepatik detoksifikasyonu artırır. Sesamin hepatik yağ asit oksidasyonunu artırırken, hepatik yağ asit sentezini azaltır. Serum ve karaciğer kolesterol seviyesini düşürür (2).

Sesumum Indicum (susam); antioksidan etkilerinin yanı sıra antikarsinojenik, antimikrobiyal özellikleri de bulunan flavonoid kökenli eksojen bir maddedir (5,6). Susam lignanları (*sesamin, sesamolin ve sesamol*) rafine susam yağında bulunan komponentlerdir.

Yapılan literatür taramasında intestinal iskemi reperfüzyon sonrası oluşan karaciğer hasarı üzerine sesaminin koruyucu etkisinin olup olmadığını gösteren çalışma tespit edilmemiştir. Bu çalışmada daha önce hiç üzerinde çalışılmayan; ratlardaki İntestinal İR hasarı sonrası oluşan karaciğer hasarı üzerine antioksidan ve antienflamatuar özelliği bulunan sesaminin olası koruyucu etkisinin araştırılması amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

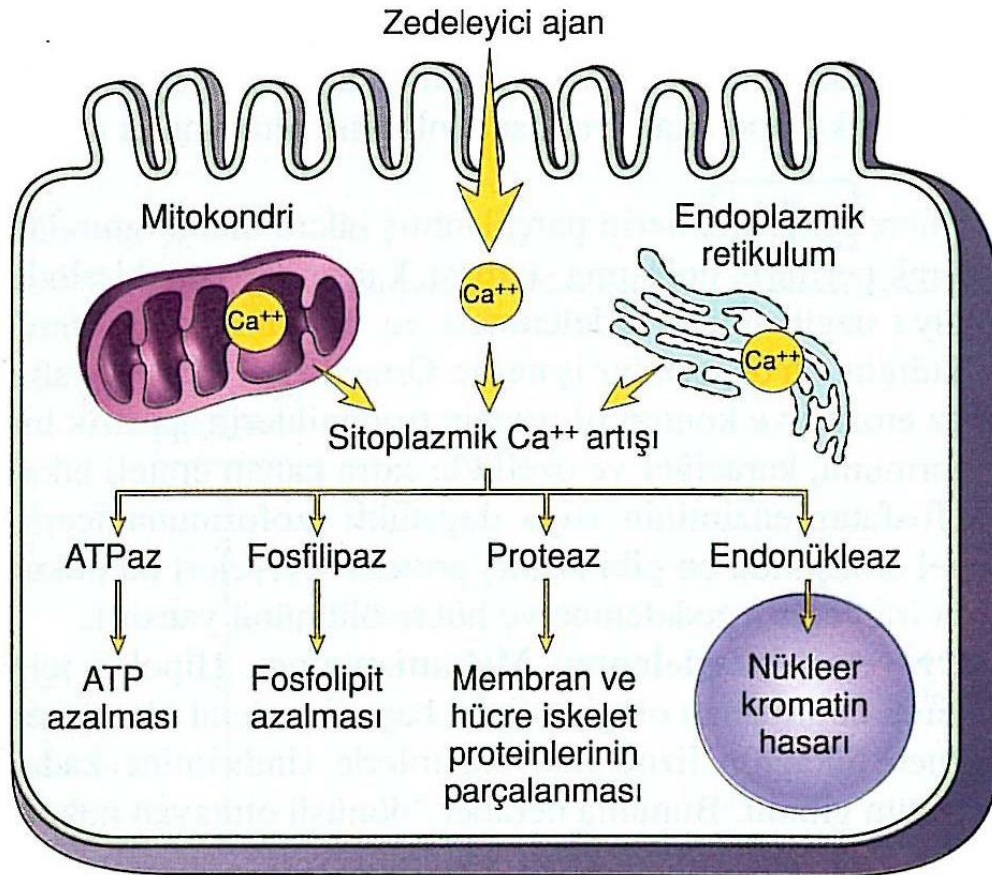
İNTESTİNAL İSKEMİ REPERFÜZYON HASARI

Günlük uygulama içerisinde tıbbın pek çok dalında iskemi ve reperfüzyonun yer aldığı olgular vardır. Şok, yanık, sepsis, pankreatit gibi olgularda ortaya çıkan hipovolemi ile iskemi ve bu durumların resüsite edilmesi ile de reperfüzyon hasarı oraya çıkmaktadır. Serebrovasküler olaylarda, myokard infarktüsünde, mezenteriyovasküler olaylarda uygulanan trombolitik tedavi veya revaskülarizasyon ameliyatları da yine reperfüzyon hasarına neden olmaktadır. Travmalarda ve travma cerrahilerinde hipovolemi yada kanama kontrolü nedeniyle yapılan klemp, tampon uygulamaları iskemiye neden olurken resüsitasyon sonrası mutlak bir reperfüzyon ile yine İR hasarı gündeme gelmektedir. Kardiyovasküler cerrahide aort yada periferik artere klemp uygulaması sonrası ortaya çıkan tablo İR hasarı ile karakterizedir. Transplantasyon cerrahisinde kaçınılmaz olarak transplante edilecek organın iskemi ve reperfüzyonu söz konusu olup oluşan hasar greft fonksiyonlarını etkilemektedir. Özetle bütün cerrahi işlemler sırasında dokuların iskemisi ve sıklıkla bunun takip eden bir reperfüzyon periyodu vardır.

İntestinal kan akımındaki azalma iskemik hasar ile sonuçlanmaktadır. Fakat kan akımı geri döndüğü zaman, reperfüzyon hasarı adı verilen ve iskemik hasardan daha şiddetli bir hasar meydana gelmektedir. Reperfüzyon hasarının oluşmasında iki mekanizma söz konusudur. Bunlardan ilki serbest oksijen radikallerinin açığa çıkması, diğeri ise hidrolitik bir enzim olan fosfolipaz A2'nin iskemik dönemde kalsiyum etkisiyle aktive olarak membranlardaki yağ asitlerini parçalamasıdır (7). Polimorf nüveli lökosit (PMNL)'ler myeloperoksidaz (MPO) enzimi ve intestinal mukoza hücrelerindeki ksantin oksidaz enzimi etkisiyle serbest oksijen radikalleri ortaya çıkar (8). Fosfolipaz A2 hücre membranındaki yağ

asidlerini fosfolipidlerden ayıran hidrolitik bir enzimdir. Fosfolipaz A2'nin etkisiyle lesitinden lizolesitin, sefalinden lizosefalin, fosfatidilkolinden lizofosfatidilkolin meydana gelir. Fosfolipaz A2 ayrıca prostaglandinlerin ve lökotrienlerin üretimini de uyarır. Lizolesitin çok sitotoksik bir maddedir. Ayrıca lizofosfatidilkolin normalde iskemiden sonra görülen intestinal permeabiliteyi oldukça şiddetlendirir (8-10). İskemide hücre zedelenmesinin patogenezinde oksijen yetersizliğinin önemi belirtilmekle birlikte kısmen artmış aktif oksijen türevleri de hücre ölümünün önemli araçlarındandır. Görüleceği gibi bu serbest radikal türevleri hücre üzerinde lipid peroksidasyonu ve diğer zararlı etkilere neden olur (11).

Sitoplazmik serbest kalsiyum normalde adenosin trifosfat (ATP) bağımlı kalsiyum taşıyıcıları ile oldukça düşük yoğunluklarda tutulur. İskemi veya toksinler hücre dışı kalsiyumun plazma membranından içeri akışına yol açar. Bunu hücre içi stoklardan kalsiyumun serbest bırakılması izler. Artan sitoplazmik kalsiyum sırasıyla membran hasarını iletken çeşitli fosfolipazları, yapısal ve membran proteinlerini katabolize eden proteazları, ATP kaybını hızlandıran ATPazları ve genetik materyali parçalayan endonükleazları aktive eder (Şekil 1) (12).



Şekil 1. Hücre zedelenmesinde sitoplazmik kalsiyum artışının kaynakları ve sonuçları (12)

Hipoksinin ilk etkisi hücrenin aerobik solunumu yani mitokondrilerdeki oksidatif fosforilasyonu üzerinedir. Oksijen basıncının azalması sonucu hücre içi ATP üretimi belirgin olarak azalır. ATP azalmasının hücre içindeki birçok sistem üzerinde etkisi olur. Yukarıda tanımlandığı gibi sitoplazmik serbest kalsiyumda bir artış vardır. Ayrıca plazma membranının ATP enerjili sodyum pompasının aktivitesi azalır. Bunu sodyumun hücre içinde birikimi ve potasyumun hücre dışına çıkışı izler. Sodyum eriyiğinin net artışı, suyun izoozmotik artışı ile birlikte olup akut hücresel şişmeye neden olur. Bu şişme inorganik fosfatlar, laktik asit ve purin nükleozitleri gibi diğer metabolitlerin birikimi ile artan ozmotik yükü daha da artırır. Hücre ATP de azalma ile birlikte adenosin monofosfattaki artma da fosfofruktokinaz enzimini uyararak glikojenden ATP üretimi ile hücrenin enerjisini temin amacıyla gelişen anaerobik glikoliz hızını artırır. Sonuç olarak glikojen hızla tükenir. Artan glikoliz de fosfat esterlerinin hidrolizi ile laktik asit ve inorganik fosfatların birikimine neden olarak hücre içi pH'nın düşmesine yol açar (12).

Sonraki olay ribozomların granüllü endoplazmik retikulumdan ayrılması ve polizomlardan monozomların oluşumu ile protein sentezinde azalmadır. Bu aşamadan sonra iskemi hala devam ederse irreversible zedelenme gelişir. Morfolojik olarak irreversible zedelenmeye mitokondrilerin daha şiddetli vakuolizasyonu ve mitokondri matriksinde şekilsiz, kalsiyumdan zengin yoğunlukların birikimi eşlik eder (12).

Membran hasarının birçok potansiyel nedeni vardır (Şekil 2).

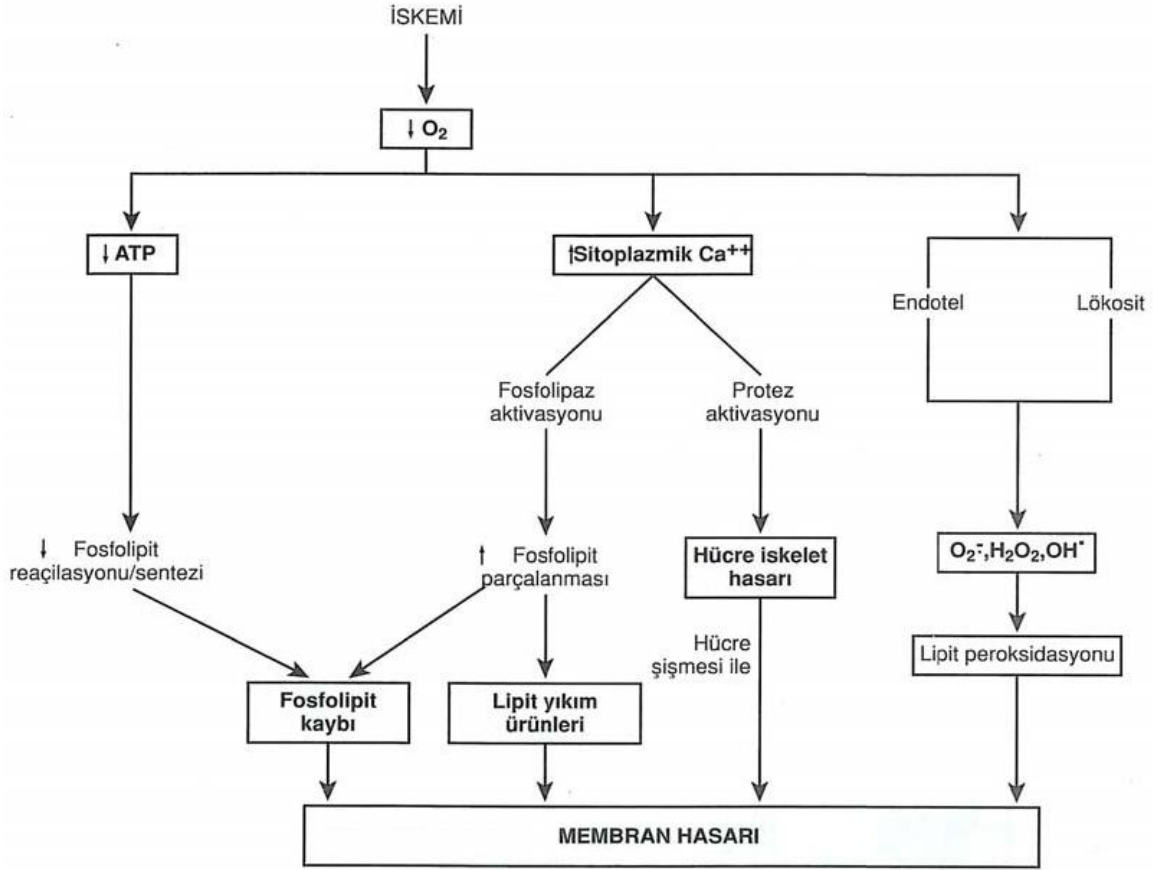
1- Membran fosfolipitlerinin ilerleyici kaybı: İskemiye bağlı kalsiyum artışı ile endojen fosfolipazların aktivasyonu artan parçalanmaya yol açabilir.

2- Hücre iskelet anormallikleri: Hücre içi kalsiyumun artması ile aktive olan proteazlar hücre çatısına zarar verebilirler.

3- Toksik oksijen radikalleri: İndirgenmiş oksijen türevleri hücre membranına ve elemanlarına zarar verirler. Bu gibi oksijen radikalleri iskemik dokularda, özellikle kan akımının düzelmesinden sonra artar. Toksik oksijen türevlerinin büyük ölçüde reperfüzyon sırasında zedelenme alanına gelen PMNL'ler tarafından oluşturulduğu düşünülmektedir.

4- Lipit yıkım ürünleri: Fosfolipit parçalanması sonucu iskemik hücrelerde biriken bu katabolik ürünler membranlar üzerinde deterjan etkisi yapar (12).

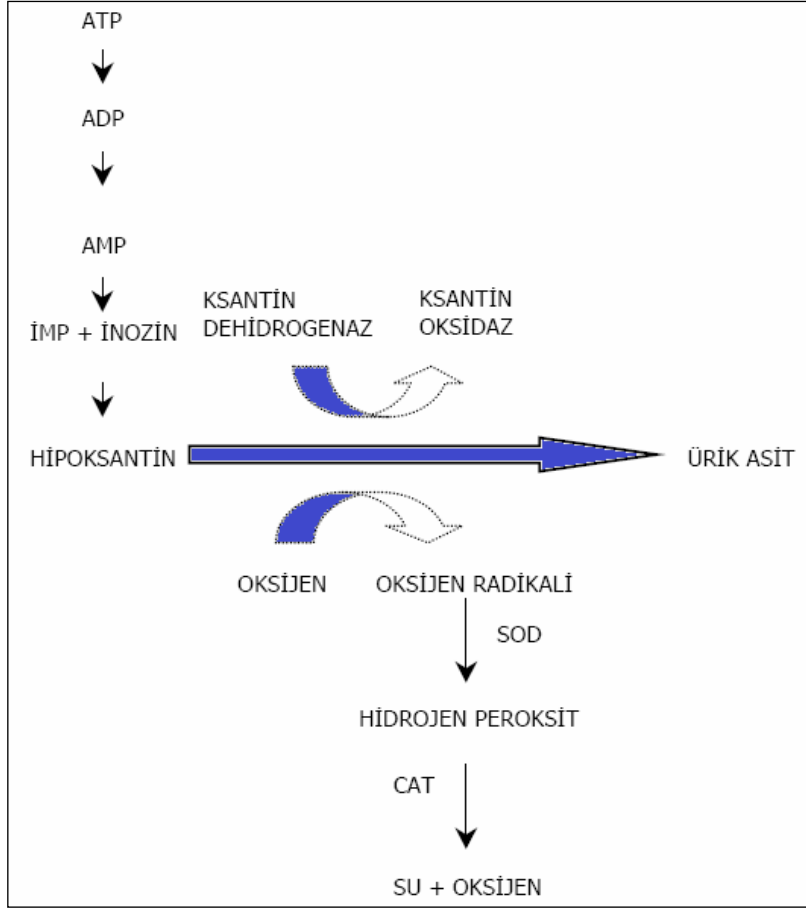
Membran hasarının mekanizmaları ne olursa olsun sonuç, yukarıda tanımlanan olaylarla kalsiyumun bol miktarda hücre içine girmesidir (12).



Şekil 2: İskemide membran hasarının mekanizmaları (12).

İskemide ATP sentezi durmakta fakat tüketimi devam etmektedir. ATP sırayla Adenozin monofosfata ve son olarak da adenozine kadar parçalanır. Adenozin hızla hücre dışı ortama çıkarak burada inozin üzerinden hipoksantine çevrilir. Normoksik durumlarda hipoksantin ürik aside metabolize olur. Bu reaksiyonu ksantin dehidrogenaz enzimi katalize eder. Hipoksik durumlarda ise hipoksantin ürik aside metabolize olmadan iskemik dokuda birikir, ksantin dehidrogenaz enzimi ile ksantin oksidaza çevrilir. Reperfüzyon ile moleküler oksijenin dokuya gelmesiyle hipoksantin, ksantin oksidaz enzimi ile ürik aside çevrilirken serbest oksijen radikalleri oluşur. Serbest oksijen radikalleri süperoksit dismutaz enzimi etkisiyle hidrojen peroksit ve oksijene dönüşür. Hidrojen peroksit ise katalaz enzimi etkisiyle su ve oksijene çevrilir (Şekil 3) (8).

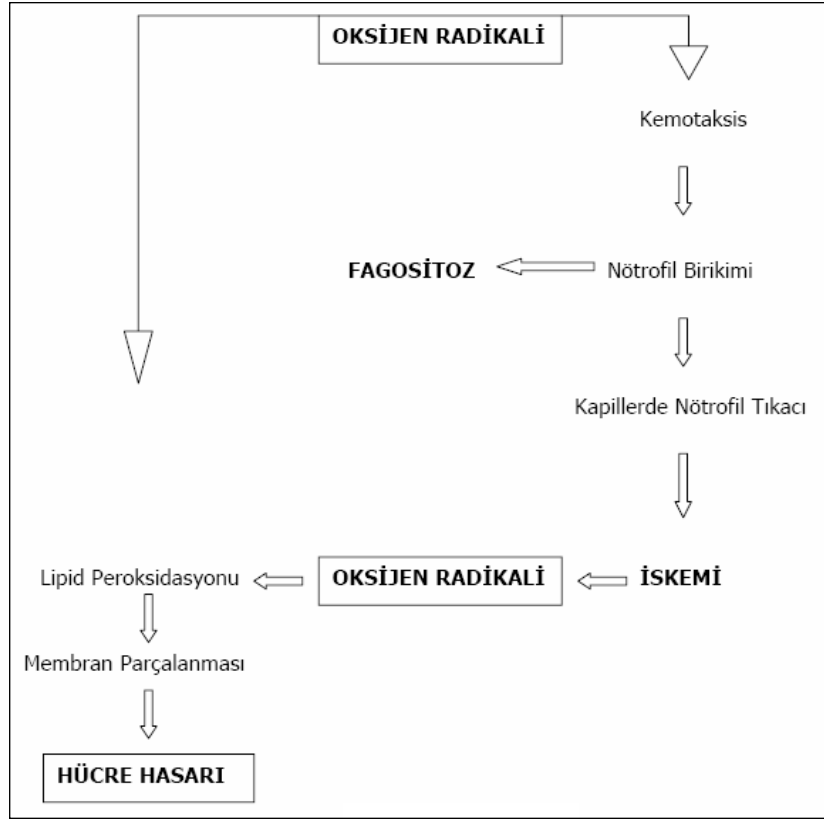
Serbest oksijen radikalleri hem dokuya doğrudan zarar vermekte hem de PMNL'lerin hasarlı dokuda birikmesini sağlamaktadır. Dokuya gelen aktive PMNL'ler myeloperoksidaz, elastaz, proteaz, kollajenaz, laktoferrin ve katyonik proteinler gibi enzimlerini açığa çıkarırlar. Bu enzimler hem dokudaki hasarı artırır, hem de daha fazla radikal oluşmasına neden olurlar (Şekil 4) (8,13).



Şekil 3. İskemide pürin metabolizmasının gelişimi ve ksantin dehidrogenazın ksantin oksidaza çevrilmesi, reperfüzyonda oksijen radikalinin oluşumu (8)

İskemik intestinal mukozada nötrofil infiltrasyonun stimüle olduğu ve nötrofil infiltrasyonu sonucunda O_2^- , H_2O_2 , OH^- gibi serbest oksijen türevlerinin açığa çıkarak doku hasarına sebep olduğu bilinmektedir. İntestinal mukoza hücrelerinin membranlarının lipid ve protein yapıları hasara uğramazsa hücrelerin normal fonksiyonları devam eder (11).

Serbest oksijen radikalleri proteinler, polisakkaridler, nükleik asidler ve doymamış yağ asidleri gibi tüm biyolojik maddeler ile reaksiyona girebilmektedir. Oksijen radikalinin en karakteristik özelliği hücre membranındaki doymamış yağ asidlerinden metilen hidrojen atomunu ayırmasıdır. Bu reaksiyon hücre membranında lipid peroksidasyonunu başlatır ve ortaya konjuge dienler, lipid hidroperoksid radikalleri ve lipid hidroperoksidler gibi lipid türevi radikaller çıkar. Lipid peroksidasyonunun son ürünleri malondialdehit ve diğer aldehidler, hidrokarbon gazlar ve konjuge dienlerdir (10,14).



Şekil 4. Serbest oksijen radikalinin dokudaki doğrudan ve dolaylı etkileri (8)

Araşidonik asit 20 karbonlu poliinsatüre bir yağ asididir. Vücutta yalnızca hücre membran proteinlerinin bir bileşeni olarak bulunur. Araşidonik asit bu fosfolipidlerden hücresel fosfolipazlar yoluyla salınır. Hücresel fosfolipazlar mekanik, kimyasal, fiziksel uyarı veya C5a gibi iltihabi mediatörlerce aktive edilirler. Daha sonra siklooksijenaz enzimi ile prostoglandinler ve tromboksan A₂ (TXA₂) oluşturulur. Nötrofillerde baskın olarak 5-Lipooksijenaz enzimi ile de 5-HPETE oluşur. 5-HPETE oldukça kararsızdır; ya nötrofiller için kemotaktik olan 5-HETE'ye, ya da lökotrienlere dönüşür. Lökotrienlerden de özellikle LTB₄ nötrofiller için kemotaktiktir (12). Oksijen radikallerinin salımı sonucunda intraselüler kalsiyumda bir artış olur ve bu kalsiyum artışının plazma membran fosfolipaz aktivasyonunun artışında çok önemli olduğu düşünülür. Fosfolipaz aktivasyonu ile de araşidonik asit metabolizma ürünleri oluşmaktadır (15). Bu ürünler nötrofil aracılı İR hasarını şu üç yoldan biriyle etkiler.

1- Bu ürünlerden özellikle TXA₂ ve LTB₄ kemo-atraktan etkilidir.

2- Araşidonik asit ürünleri aynı zamanda nötrofil aktivatörleri gibi çalışabilirler. LTB₄ nötrofil aracılı artmış kapiller permeabilityyi in vivo ve in vitro indükleyebilir (16). TXA₂'nin de nötrofillerden hidrojen peroksit yapımını artırdığı bilinmektedir (17).

3- Lökotrienler ve tromboksan mikrovaskularizasyon düzeyinde kan akımını ve böylelikle direk etkiyle doku perfüzyonunu etkiler. Bu yolla, tromboxanın etkilerine bağlı reperfüzyon sırasındaki yavaş akımı ağırlaştırabilir (18).

İskemi ve reperfüzyon hasarında ayrıca platelet aktive edici faktör (PAF) ve komplemanlar da rol oynamaktadır. Reaktif oksijen türevlerinin endotel hücrelerini PAF üretimi yapma üzere stimüle ettiği de gösterilmiştir. PAF potent bir nötrofil agonistidir. İR hasarında PAF, nötrofil adezyonunu artırır ve lökositlerin ekstrasvazasyonuna katkıda bulunur. Poliansatüre yağ asitleri serbest radikal etkilerine duyarlı olmalarına karşın protein ve nükleik asitler bu zararlı etkilere karşı daha dirençlidirler. Bunun başlıca sebebi, şiddetli hasar oluşturucu zincirleme reaksiyonların protein ve nükleik asit moleküllerinde gerçekleşme ihtimalinin çok zayıf olmasıdır. Serbest radikaller DNA molekülüne çok yakın bir bölgede meydana geliyorsa, okside edici radikaller tarafından DNA molekülü kolaylıkla hasara uğratılabilmektedir (19).

OKSİDANLAR

1969'da Mc Cord ve Fridovich (20) tarafından yapılan bir çalışmada eritroküpreinin süperoksid dismutaz (SOD) aktivitesi fark edildi ve böylece tüm memelilerde SOD'nin varlığı bildirildi. 1973'de Babior ve ark. (21) ise nötrofillerin bakterisidal aktivitelerinde inflamasyon sonrası oksijen radikallerini bağlamaları sonucu ortaya çıkan süperoksidin rol oynadığını gösterdiler. 1981'de de Granger ve ark. (22) tarafından intestinal iskemide reperfüzyonun oksijen radikalleri oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir.

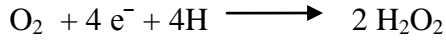
Serbest radikal, yörüngelerinin en dış orbitasında bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron taşıyan atom veya moleküle denir. Son orbitadaki bu eşleşmemiş elektrondan dolayı, bu atom veya molekül reaktif olup diğer moleküller ile kolayca reaksiyona girme eğilimindedir (23-26).

Fizyolojik koşullarda oksijen, dış orbitada iki tane eşleşmemiş elektronu ile önemli bir serbest radikaldir. Ayrıca oksijen ile reaksiyona giren moleküllerin oluşturduğu serbest radikaller de biyolojik sistemde önemli bir yere sahiptir (27).

Serbest radikallerin endojen ve eksojen kaynakları vardır. Serbest radikaller hücre metabolizma sırasında sürekli olarak üretilmektedir. Endojen kaynaklı serbest radikaller mitokondrial elektron transport zinciri, oksidatif enzimler (ksantin oksidaz, siklooksijenaz),

fagositler, nötrofiller, Fe⁺² ve epinefrinin hücrel otooksidasyonu sonrası oluşurlar. Eksojen kaynaklı serbest radikaller ise okside ilaçlar (karbon tetraklorid, asetaminofen), sigara, radyasyon, glutatyonu oksidize eden maddelerdir (24).

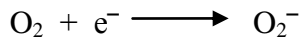
Normal koşullarda mitokondrial elektron transport sisteminde oksijene dört elektron eklenerek oksijen suya indirgenir.



İskemi reperfüzyon hasarı durumunda ise sadece bir elektron (e⁻) transferi ile indirgenme sonucu oldukça reaktif serbest oksijen radikalleri (SOR) meydana gelir. Bunların başında süperoksid anyonu (O₂⁻), hidrojen peroksid (H₂O₂), hipokloröz asit (HOCl), hidroksil (OH⁻) radikalleri bulunur. Kaminski ve ark. (28)'nin yaptığı çalışmada da gösterildiği gibi serbest oksijen radikalleri en fazla reperfüzyonun ilk birkaç dakikasında üretilir. Bu nedenle de en çok hasar bu dönemde görülür.

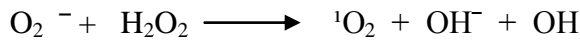
Süperoksid anyonu (O₂⁻) tek başına yıkıma neden olacak reaksiyonları başlatabileceği gibi esas olarak daha reaktif oksijen radikallerinin oluşumuna yol açarak hücre toksisitesinde rol oynar (29).

Süperoksid radikali (O₂⁻): Oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonrasında oluşan zayıf reaktif bir serbest radikaldir. Nerdeyse tüm aerobik hücrelerin mitokondri iç zarında oluşur.

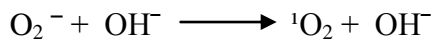


Süperoksid kendi başına fazla zarar vermez. Önemli olan, hidrojen peroksid kaynağı olması ve geçiş metalleri iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır.

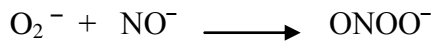
Süperoksid, hidrojen peroksid ile reaksiyona girerek hidroksil radikali ve singlet oksijen oluşturabilir.



Süperoksid, hidroksi radikali ile tepkimeye girerek singlet oksijen oluşumuna neden olur.



Süperoksidin, fizyolojik serbest radikal olan nitrik oksit ile birleşmesi sonucu reaktif oksijen türevi olan peroksinitrit meydana gelir.

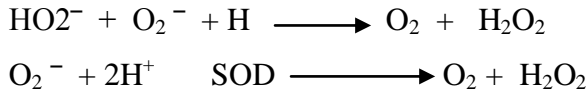


Peroksinitrit oluşumu sayesinde NO⁻'nin normal etkisi inhibe olur. Ayrıca, peroksinitrit çeşitli toksik ürünlere dönüşerek de proteinlere zarar verir.

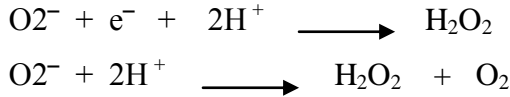
Süperoksit, düşük pH değerinde daha reaktif olup oksidan perhidroksil radikali (HO_2^-) oluşturmak üzere protonlanır.

Süperoksit anyonu, hem oksitleyici hem de redükleyici özelliğe sahiptir. Redükten olarak görev yaptığında bir elektron kaybeder ve oksijene okside olur. Oksidan olarak görev yaptığında bir elektron alır ve hidrojen peroksit indirgenir.

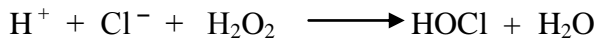
Süperoksit ile perhidroksil radikali reaksiyona girdiğinde biri okside olurken diğeri redükte olur. Sonuçta oksijen ve hidrojen peroksit oluşur (30).



Hidrojen peroksit (H_2O_2): Moleküler oksijenin çevresindeki moleküllerden iki elektron alması ile indirgenerek veya süperoksitin bir elektron alması sonucu peroksit oluşur. İkinci yol biyolojik sistemlerde sıklıkla görülür. Peroksit molekülü de iki hidrojen atomu ile birleşerek hidrojen peroksidi meydana getirir. Hidrojen peroksit, membrandan kolayca geçebilen uzun ömürlü bir oksidandır. Hidrojen peroksit serbest bir radikal olmamakla birlikte kimyasal olarak reaktif olması nedeni ile reaktif oksijen türü olarak kabul edilmektedir (24, 25).



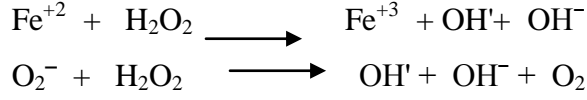
Burada oluşan dismutaz tepkimesi sonrası süperoksit radikalleri temizlenmiş olur. Bu reaksiyon spontan veya SOD aracılığı ile olabilir. Hidrojen peroksit bir serbest radikal değildir. Nötrofil fagozomlarında bulunan myeloperoksidaz enzimiyle çok reaktif serbest oksijen radikali olan hipokloröz asit (HOCl) oluşumuna sebep olur.



Hidrojen peroksit geçiş metallerinin varlığında en önemli serbest oksijen radikali olan hidroksil radikalinin (OH^-) oluşumunu sağlar. H_2O_2 'nin diğer önemli görevi de hücre içi sinyal molekülü olarak rol almasıdır. H_2O_2 'nin uzaklaştırılmasında da katalaz, glutatyon peroksidaz ve peroksiredoksin enzimleri görev alır (25).

Hidroksil radikali (OH^-): Biyolojik sistemlere diğer SOR'den daha fazla zarar veren ve biyomoleküller ile reaksiyona girebilen güçlü bir radikaldir. Ancak oluşması için ortamda geçiş metalleri ve hidrojen peroksit gereklidir.

Demir (Fe^{+2}) katalizli Haber Weiss reaksiyonu (fenton reaksiyonu) veya katalize olmayan Haber Weiss reaksiyonu (süperoksidin direk olarak hidrojen peroksitle reaksiyona girmesi) ile oluşur.



Hidroksil radikali canlı hücrede bulunan tüm moleküller ile reaksiyona girebilir. Lipid peroksidasyonunu başlatabilir, DNA'da kırılmaya neden olabilir (20).

Singlet oksijen ($^1\text{O}_2$): Serbest oksijen reaksiyonları sonucu olabildiği gibi serbest radikal reaksiyonlarının başlamasına da sebep olabilen radikal olmayan moleküldür. Enerji absorpsiyonu nedeni ile oksijenin paylaşılammış dış elektronlarını değiştirerek aynı veya farklı orbitale yerleşebilirler. DNA, RNA, protein, lipitler ve sterollerle ile reaksiyona girerek hücreye zarar verirler.

Serbest radikaller oksijen kaynaklı olabildiği gibi karbon kaynaklı da olabilirler. Bu radikaller lipid, nükleik asit, karbonhidrat veya protein gibi moleküllerin yapısında bulunan karboksil ($-\text{COOH}$) gruplarını, oksijen kaynaklı radikallerin harekete geçirmesi ile oluşurlar. Bu reaksiyon sonucunda peroksil radikali ($\text{ROO}\bullet$) oluşur. Peroksil radikalleri daha sonra alkoksil radikali oluşturan reaksiyona katılırlar (24,25,27).

Serbest radikal türleri ile ilgili ayrıntılı bilgi ayrıca Tablo 1'de verilmiştir (31).

Tablo 1. Serbest radikal türleri (31)

Radikal	Simge	Tanımlama
Hidrojen	H^+	Bilinen en basit radikal
Süperoksit	O_2^-	Oksijen metabolizmasının ilk ara ürünü
Hidroksil	OH^-	En toksik (reaktif) oksijen metabolit radikali
Hidrojen peroksit	H_2O_2	Reaktivitesi en düşük, moleküler hasar düzeyi düşük
Oksijen	O_2	Yarılanma ömrü hızlı, güçlü oksidatif oksijen formu
Perhidroksil radikali	HO_2^-	Lipidlerde hızlı çözünerek lipid peroksidasyonunu artırır.
Peroksil radikali	ROD	Perhidroksile oranla daha zayıf etkili, lipidlere lokalize olur
Triklormetil radikali	CCl_3^-	CCl metabolizması ürünü karaciğerde üretilen bir radikal

Thyl radikali	RS	
Aldoksil	RO	
Nitrik oksit	NO	
Azot dioksit	NO ₂	

Serbest radikaller, hücrede DNA, nükleotit, lipid, enzim aktiviteleri, protein yapısında tahribat yaparken, hücrede steroid ve yaş pigmentlerin birikmesine neden olurlar. Aynı zamanda mitokondrideki aerobik solunumu ve kapiller permeabiliteyi bozar ve hücrenin potasyum kaybını ve trombosit agregasyonunu artırırlar (24,25,27,29,31).

ANTIOKSİDANLAR

Normal şartlarda da vücutta üretilen serbest radikallerin birçok zararlı etkisi vardır. Organizmayı korumak üzere birçok savunma mekanizması geliştirilmiştir. Bunlar antioksidan savunma sistemleri olarak bilinirler (29,31,32).

Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ve/veya reaktif oksijen türlerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe ederler. Antioksidanlarla ilgili birçok sınıflama yapılmıştır. Antioksidanlar temel olarak endojen ve eksojen olmak üzere iki başlık altında değerlendirilebileceği gibi enzim olan ve olmayan şeklinde de sınıflandırılabilirler (26,29,33-35).

Endojen antioksidanlar

Vücudumuzdaki antioksidan savunma sisteminde yer alan başlıca elemanlar; enzimler, metal iyonlarını bağlayan proteinler ve suda ve yağda çözünen radikal tutuculardır (36). Endojen etkili antioksidanlar Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Organizmada bulunan temel antioksidan savunma sistemleri (36)

Enzimler	Enzim Olmayanlar		
	Radikal tutucular		Metal iyonları bağlayan proteinler
	Yağda çözünenler	Suda çözünenler	

*Süperoksit dismutaz	*E vitamini	*C vitamini	*Ferritin
*Katalaz	*Beta karoten	*Glutasyon	*Transferin
*Glutasyon peroksidaz	*Bilirubin	*Ürik asit	*Laktoferrin
*Glutasyon redüktaz	*Ubikinon	*Sistein	*Albumin
*Glutasyon S transferaz	*Flavonoidler	*Mannitol	*Seruloplazmin
*Glutasyon 6 fosfat dehidrogenaz	*Melatonin		*Miyogloblin
	*Lipoik asit		

Eksojen Antioksidanlar

Eksojen antioksidanlar; vitaminler, ilaçlar ve gıdalarda doğal ve sentetik olarak bulunan maddelerdir (23,26,29,36,37).

İlaç olarak kullanılan eksojen antioksidanlar şunlardır; ksantin oksidaz inhibitörleri (allopurinol, oksipurinol, pterin aldehit, tungsten), NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezipler, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar, diphenylene iodonium), 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.

Gıdalardaki eksojen antioksidanlar şunlardır (38-46);

1. Askorbik asit, α -tokoferol, β - karotenoidler, glutasyon, fitosteroller, flavonoidler, kumarinler, fenolik asitler, selenyum ve izotiyosiyanatlar gibi gıdalarda doğal olarak bulunan antioksidanların çeşitli hastalıklara karşı koruyucu etkileri üzerine yapılan birçok çalışma vardır

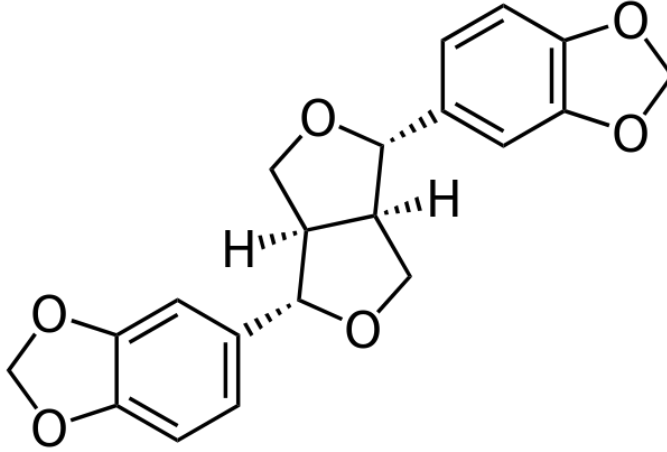
2. Butylated hydroxytoluene (BHT), butylated hydroxyanisole (BHA), sodium benzoate, ethoxyquin, propylgalate, Fe-superoxyde dismutase gibi gıdalara ilave edilen sentetik antioksidanlar ise gıdaların raf ömrünü uzatmak amacı ile kullanılanlardır ve lipid oksidasyonunu engelleyerek etki ederler.

SESAMİN

Yapılan çalışmalarda birçok bitki ve ilacın İR hasarında koruyucu antioksidan etkilerinin olduğu görülmüştür. Bu bitkilerden biri de susam (*Sesamum Indicum*)'dır. Susam lignanları (*sesamin, sesamol ve sesamol*) rafine susam yağında bulunan bileşenlerdir. Bir flavonoid olan susamın önemli karakteristik özelliği oksidatif bozulmaya karşı direnç

göstermesidir. Bu özelliğini susam yağında bulunan *sesamin* ve *sesamolin* gibi lignanlar sayesinde gerçekleştirmektedir (47).

Sesamin yapısal olarak fenolik grubu içermediği için invitro antioksidan özellik göstermemektedir (48,49).



Şekil 5. Sesaminin moleküler yapısı (48)

Sesaminin antioksidan özellik gösterebilmesi için, fenolik grup içeren bileşiklerle metabolize olması gerekmektedir. Doğada var olan birçok bitkinin yapısında fenolik bileşikler yer almaktadır. Fenolik asitler fındık gibi sert kabuklu meyvelerin kabuk ve meyve içlerinde büyük oranlarda bulunmaktadır. Deney hayvanlarının standart yemlerinde de fındık kabukları kullanılmaktadır (50-52).

Sesaminin antioksidan özelliği üzerine yaptığımız bu çalışmamızda, invitro antioksidan özelliği bulunmayan sesaminin organizmada antioksidan özellik gösterebilmesi için gerekli fenolik bileşiklerin ratların standart yemlerinde bulunan fındık kabuklarından elde edildiğini düşünmekteyiz.

Sesaminin antioksidan özelliklerinin yanı sıra antiproliferatif, antihipertansif etki, lipid metabolizmasında barsaktan kolesterol emiliminin inhibisyonu, kolesterol biyosentezinin enzim inhibisyonu yolu ile azaltılması gibi birçok fizyolojik fonksiyonları da vardır (5,6,53-57). Bu özelliklerinin yanı sıra *sesaminin* nöroprotektif bir ajan olarak da kullanılabileceği düşünülmüş olup bu konuda Ahmad ve ark. (56)'nın yaptığı bir çalışmada serebral iskemi üzerinde sesaminin nöroprotektif etkisi gösterilmiştir. Ayrıca Moshahid ve ark. (57) yaptıkları deneysel serebral iskemi reperfüzyon modelinde de sesaminin lipid peroksidaz ürünlerinin birikmesini önlemek ve antioksidan enzimlerin aktivitesini arttırmak sureti ile oksidanların neden olduğu apoptozisi cevabını azalttıkları gösterilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi 16/08/2012 tarih ve 2012.06.02 sayılı Etik Kurulu onayı ile izin alındıktan sonra gerçekleştirilmiştir (Ek 1). Çalışmamız Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu tarafından desteklendi. Proje No: TÜBAP-2013/20) (Ek 2).

Çalışmamızda Trakya Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Birimi'nde üretilmiş ve standart laboratuvar koşullarında (22 ± 1 °C, 12 saat aydınlık/karanlık siklusunda) tutulan, aynı biyolojik ve fizyolojik özelliklere sahip, ağırlıkları 200-250 gram arasında değişen erişkin 32 adet Sprague Dawley tek cins sıçandan rastgele seçimle dört grup oluşturulması sağlandı.

- 1- Sham grup (n= 8) 14 gün süreyle standart yem ve su verilen, 14. günün sonunda opere edilerek Superior Mezenter Arteri (SMA) ortaya konan ancak İskemi Reperfüzyon yapılmayan grup.
- 2- Kontrol grup (Sesamin) (n= 8) 14 gün süreyle standart yem ve suya ilaveten orogastrik yolla 30 mg/kg sesamin verilen, 14. günün sonunda opere edilerek SMA ortaya konan ancak İskemi Reperfüzyon yapılmayan grup.
- 3- İskemi Reperfüzyon grup (İR) (n= 8) 14 gün süreyle standart yem ve su verilen, 14. günün sonunda laparotomi sonrası 60 dakika SMA bağlanan ve 2 saat reperfüze edilen grup.

- 4- İskemi Reperfüzyon + Sesamin grup (İRS) (n= 8) 14 gün süreyle standart yem ve suya ilaveten orogastrik yolla 30 mg/kg sesamin verilen, 14. günün sonunda laparotomi sonrası 60 dakika SMA bağlanan ve 2 saat reperfüze edilen grup.

Deney öncesinde tüm sıçanlar polikarbonat şeffaf kafeslerde standart sıçan yemi ve çeşme suyu ile beslendi. Ameliyat esnasında midenin boş olması amaçlandığından sıçanlar bir gün öncesinden aç bırakıldı.

Tüm sıçanlar, operasyon gününde laparotomi öncesi intramusküler (im) 10 mg/kg ksilazin (Rompun, Bayer, Türkiye) ve 50 mg/kg ketamin (Ketalar, Eczacıbaşı, Türkiye) anestezisi altında karın ön duvarı %10 povidon iyodin ile dezenfeksiyon yapıldıktan sonra medyan hattın insizyonla açıldı. Sham ve kontrol grubunda sadece SMA ortaya konuldu, İR ve İRS grubundaki sıçanların SMA'leri kör diseksiyon ile çevre dokulardan ayrıldıktan sonra atravmatik vasküler klemp aracılığı ile kan akımı kesildi. İntestinal iskemi, barsak renginin soluklaşmasıyla doğrulandı. Tüm ratlara karın açıkken zorunlu kaybedilen sıvıyı yerine koymak amacıyla intraperitoneal olarak 5 cc steril serum fizyolojik (SF) verildi. 60 dk iskemi sonunda klemler çıkarılarak kan akımı sağlandı. Kan akımının sağlandığı klemp alımını takiben 2 dk süreyle barsaklardaki renk değişimi gözlenerek teyit edildi. Ardından 2 saatlik reperfüzyon süreci beklendi. Reperfüzyon işlemi sonrası ileri analiz yöntemleri için sıçanlardan yaklaşık 6 cc kan (kalpten), karaciğer ve ince barsak doku örnekleri alındı. Serum ve doku örnekleri biyokimyasal analizler yapılncaya kadar -80 °C'de saklandı. İşlem sonunda tüm sıçanlar sakrifiye edildi.

Sıçanların serumlarında alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), lökotrien B4 (LTB4) ve prostaglandin E2 (PGE2) düzeyleri ile malondialdehid (MDA) konsantrasyonu, total antioksidan seviye (TAS), total oksidan seviye (TOS) ve oksidatif stres indeksine (OSİ) bakıldı. Karaciğer doku örneklerinde total antioksidan seviye (TAS), total oksidan seviye (TOS) ile oksidatif stres indeksine (OSİ) bakıldı.

Histopatolojik inceleme için alınan karaciğer ve ince barsak doku örnekleri %10 formaldehitle fikse edilerek daha sonra alkol ile dehidrate edildikten sonra parafin bloklara gömüldü. Işık mikroskopisinde inceleme yapılması için parafin bloklardan ince kesitler elde edildi, bu kesitler hemotoksilen-eozin boyasıyla boyandı.

Histolojik değişiklikler kantitatif olarak değerlendirilerek hepatik hasarın derecesini tanımlamak için "0-3" arası sayısal puanlama kullanıldı; hasar yok "0", stoplazmik vakualizasyon ve fokal nükleer piknosis ile birlikte hafif derece yaralanma "1", genişlemiş nükleer piknosis, stoplazmik hipereozinofili ve intersellüler mesafenin azalması ile birlikte

orta dereceden ciddi dereceye varan yaralanma “2” ve hepatik kordlarda parçalanma, kanama ve nötrofil infiltrasyonu ile birlikte ciddi nekroz “3” olarak kabul edildi (58).

İnce barsak hasarının derecesini tanımlamak için de “0-4” arası sayısal puanlama kullanıldı; tanısız değişiklik yok “0”, sıklıkla villusların apeksinde subepitelyal tabaka lamina propriadan ayrılmış “1”, epitel hücre tabakası lamina propriadan orta derecede ayrılmış “2”, birkaç adet erozyone villüsde epitel hücre tabakası lamina propriadan ağır derecede ayrılmış ve birkaç adet villüsde kaybolma “3”, ülserasyon ve hemoraji ile birlikte lamina propriada parçalanma mevcudiyeti “4” olarak kabul edildi (59).

Veriler ortalama değer (ort) ve standart sapma (SS) olarak hesaplandı. Doku ve serum değerlerinden normal dağılım gösterenler tek yönlü varyans analizi ile (one-way ANOVA), normal dağılım göstermeyenler ise Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı. Grupların birbiriyle karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Histopatolojik değerler gibi kategorize verilerin analizi ise Ki-kare testi ve Fisher’in kesin ki-kare testi ile yapıldı. P değeri <0,05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

BİYOKİMYASAL ANALİZ

Çalışmaya katılan tüm ratların biyokimyasal analizleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; 4 grup (Sham, Kontrol, IR, IRS) arasında serum, AST, ALT, MDA, LTB4, PGE2 düzeyleri, TOS ve OSI değerleri ile karaciğer TOS ve OSI değerlerinin tamamı için istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu bulunurken (hepsi için $p < 0.001$) (Tablo 3,4) serum ve karaciğer dokusunda bakılan TAS için anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla; $p=0,104$, $p=0,421$) (Tablo 3,4).

Tablo 3. Biyokimyasal Analiz Değerleri (Serum)

Serum	Grup Sham (n=8) Ort±SS	Grup Kontrol (n=8) Ort±SS	Grup IR (n=8) Ort±SS	Grup IRS (n=8) Ort±SS	P
AST (U/L)	160,75±29,18	148,63±23,90	1111,88±199,77	689,50±104,71	0,000*
ALT (U/L)	83,13±13,72	76,88±10,72	410,75±64,73	178,25±59,54	0,000*
MDA (nmol/L)	0,49±0,04	0,47±0,06	0,66±0,11	0,51±0,09	0,000*
LTB4 (ng/ml)	6,70±1,54	6,32±0,92	9,16±0,82	6,86±1,21	0,000*
PGE2 (ng/mL)	3,59±1,10	2,43±0,36	6,41±0,78	4,58±0,88	0,000*
TAS (mmol trolox Eqv)	0,54±0,14	0,56±0,10	0,36±0,14	0,48±0,25	0,104
TOS (mmol H ₂ O ₂ nmol Eqv)	3,73±0,43	3,46±0,64	7,91±0,72	3,98±0,70	0,000*
OSİ (serum)	718,85±124,15	616,22±44,64	2463,3±745,02	1014,2±410,96	0,000*

MDA: Malondialdehid, **LTB4:** Lökotrien B4, **PGE2:** Prostaglandin E2, **TAS:** Total Antioksidan Seviyesi, **TOS:** Total Oksidan seviyesi, **OSİ:** Oksidatif Stres İndeksi, **ALT:** Serum Alanin aminotransferaz , **AST:** Aspartat aminotransferaz

Mann Whitney U Test, * $p < 0,05$; Tek Yönlü ANOVA

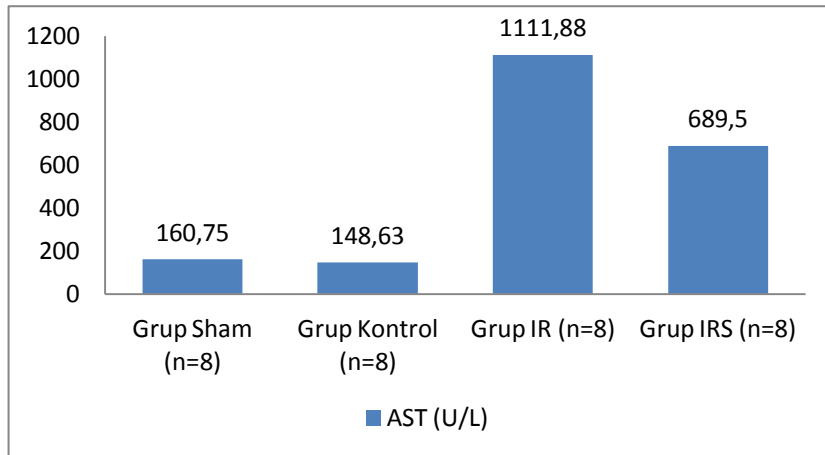
Tablo 4. Biyokimyasal Analiz Değerleri (Karaciğer)

Karaciğer	Grup Sham (n=8) Ort±SS	Grup Kontrol (n=8) Ort±SS	Grup IR (n=8) Ort±SS	Grup IRS (n=8) Ort±SS	p
TAS (mmol trolox Eqv/g protein)	0,36±0,13	0,37±0,09	0,26±0,10	0,33±0,23	0,421
TOS (mmol H ₂ O ₂ , nmol Eqv/g protein)	8,94±0,78	7,50±1,04	165,32±38,16	62,39±10,86	0,000*
OSİ (karaciğer)	2663±715,6	2126±505	69764±17957,4	32267±24320,7	0,000*

TAS: Total Antioksidan Seviyesi, **TOS:** Total Oksidan seviyesi, **OSİ:** Oksidatif Stres İndeksi, Mann Whitney U Test, * $p < 0,05$; Tek Yönlü ANOVA

Serum Aspartat Aminotransferaz (AST)

Serum AST değerleri açısından gruplar birbirleriyle karşılaştırıldıklarında IR grubunda serum AST değerlerinin Sham, Kontrol ve IRS gruplarına (sırasıyla; $p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$), IRS grubunda ise Sham ve Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulunurken (sırasıyla; $p=0,005$; $p=0,001$); Kontrol grubu ile Sham grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p=0,997$). IRS ile IR grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p=0,001$) (Tablo 3, Şekil 6).

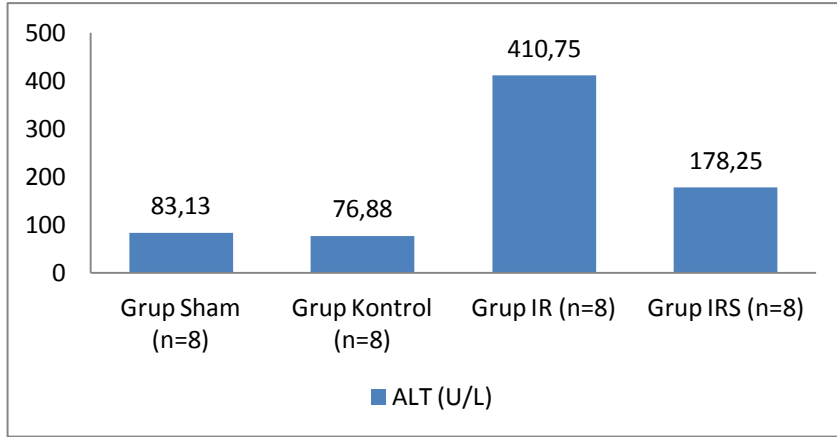


Şekil 6. Grupların serum AST değerleri

Serum Alanin Aminotransferaz (ALT)

Serum ALT değerleri açısından gruplar birbirleriyle karşılaştırıldıklarında IR grubunda serum ALT değerlerinin Sham, Kontrol ve IRS gruplarına (sırasıyla; $p=0,001$;

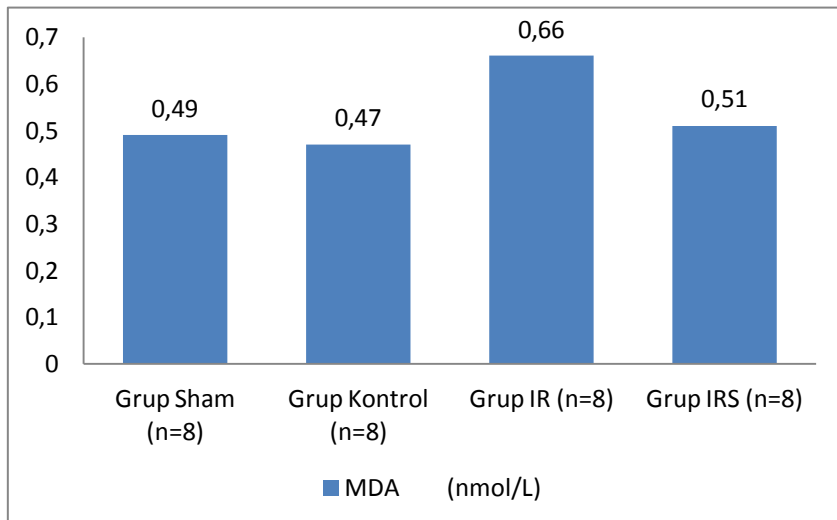
p=0,001; p=0,001) göre, IRS grubunda ise Sham ve Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulunurken (sırasıyla; p=0,005; p=0,001); Kontrol grubu ile Sham grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı tespit edildi (p=0,992). IRS ile IR grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi (p=0,001) (Tablo 3, Şekil 7).



Şekil 7. Grupların serum ALT değerleri

Serum Malondialdehid (MDA)

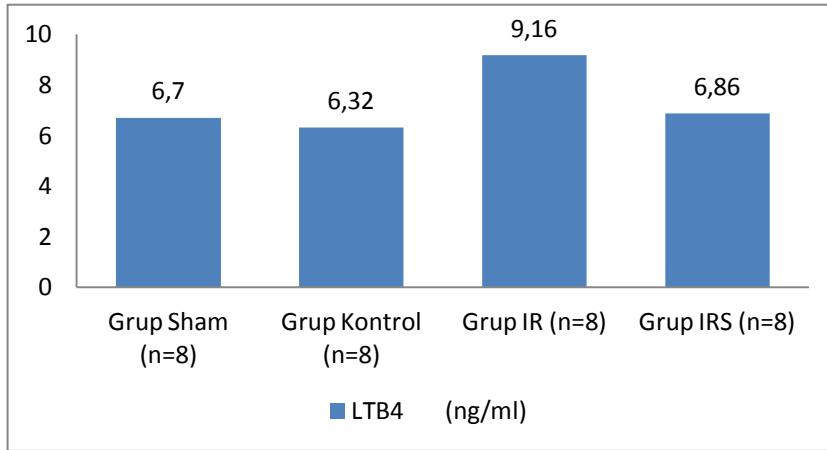
Serum MDA değerleri açısından gruplar birbirleriyle karşılaştırıldıklarında IR grubunda serum MDA değerlerinin Sham, Kontrol ve IRS gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulunurken (sırasıyla; p=0,001; p=0,001; 0,002); IRS grubu ile Sham ve Kontrol grubu arasında (sırasıyla; p=0,986; p=0,752) ve Kontrol grubu ile Sham grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı tespit edildi (p=0,911). IRS ile IR grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi (p=0,002) (Tablo 3, Şekil 8).



Şekil 8. Grupların serum MDA değerleri

Serum Lökotrien B4 (LTB4)

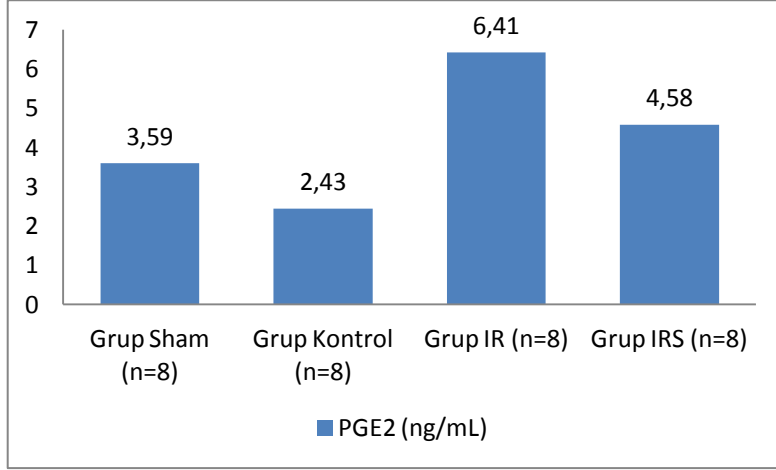
Serum LTB4 değerleri açısından gruplar birbirleriyle karşılaştırıldıklarında IR grubunda serum LTB4 değerlerinin Sham, Kontrol ve IRS gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulunurken (sırasıyla; $p=0,001$; $p=0,001$; $0,003$); IRS grubu ile Sham grubu ve Kontrol grubu arasında (sırasıyla; $p=0,992$; $p=0,788$) ve Kontrol grubu ile Sham grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı bulundu ($p=0,916$). IRS ile IR grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p=0,003$) (Tablo 3, Şekil 9).



Şekil 9. Grupların serum LTB4 değerleri

Serum Prostaglandin E2 (PGE2)

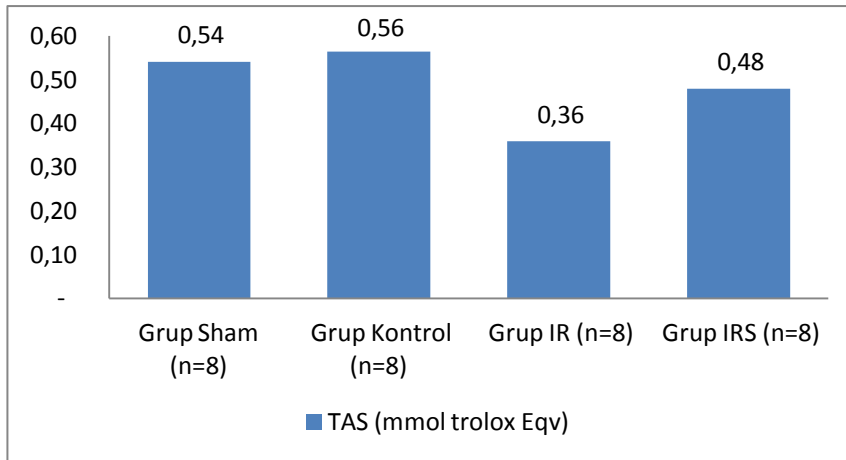
Serum PGE2 değerleri açısından gruplar birbirleriyle karşılaştırıldıklarında IR grubunda serum PGE2 değerlerinin Sham, Kontrol ve IRS gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek (sırasıyla; $p=0,001$; $p=0,041$; $0,001$), Kontrol grubunda ise serum PGE2 değerlerinin Sham ve IRS gruplarına göre ise istatistiksel olarak düşük (sırasıyla; $p=0,001$; $p=0,001$) olduğu bulunurken; IRS grubu ile Sham grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı bulundu ($p=0,101$). IRS ile IR grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p=0,001$) (Tablo 3, Şekil 10).



Şekil 10. Grupların serum PGE2 değerleri

Serum Total Antioksidan Seviyeleri (TAS)

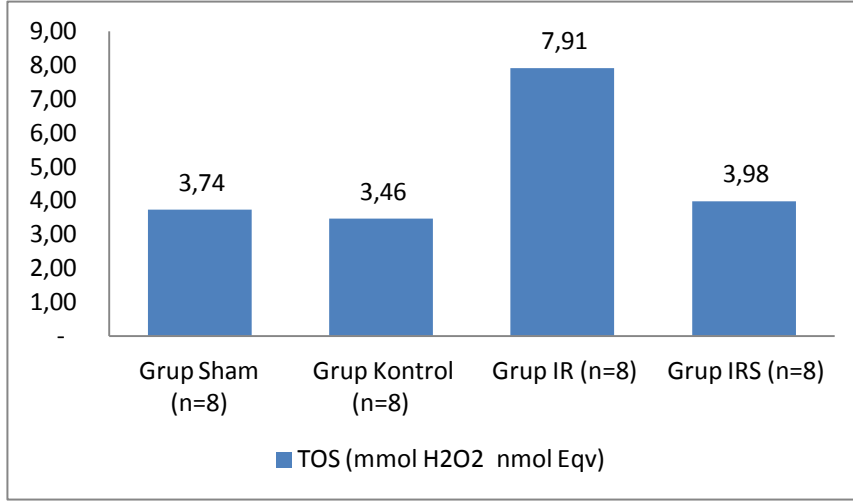
Serum TAS değerleri açısından gruplar birbirleriyle karşılaştırıldıklarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı bulundu. ($p=0,104$). (Tablo 3, Şekil 11).



Şekil 11. Grupların serum TAS değerleri

Serum Total Oksidan Seviyeleri (TOS)

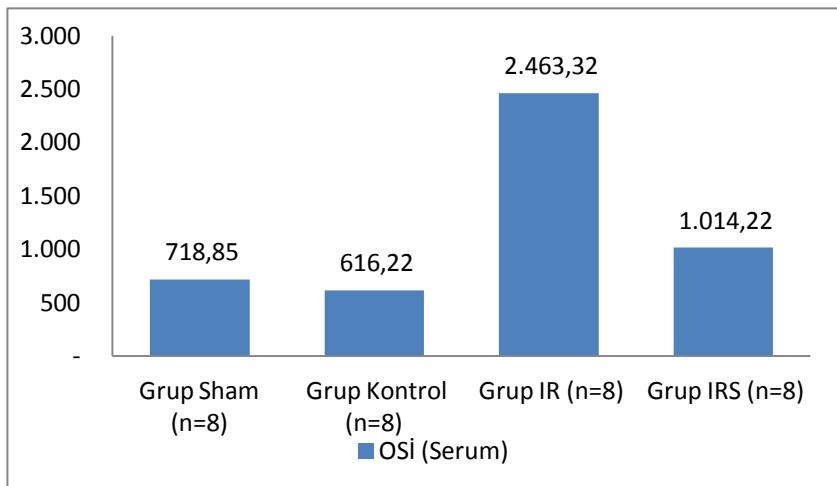
Serum TOS değerleri açısından gruplar birbirleriyle karşılaştırıldıklarında IR grubunda serum TOS değerlerinin Sham, Kontrol ve IRS gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulunurken (sırasıyla; $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$); IRS grubu ile Sham ve Kontrol grubu (sırasıyla; $p=0,870$; $p=0,383$) ve Kontrol grubu ile Sham grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı bulundu ($p=0,870$). IRS ile IR grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p<0,001$) (Tablo 3, Şekil 12).



Şekil 12. Grupların serum TOS değerleri

Serum Oksidatif Stres İndeksine (OSİ)

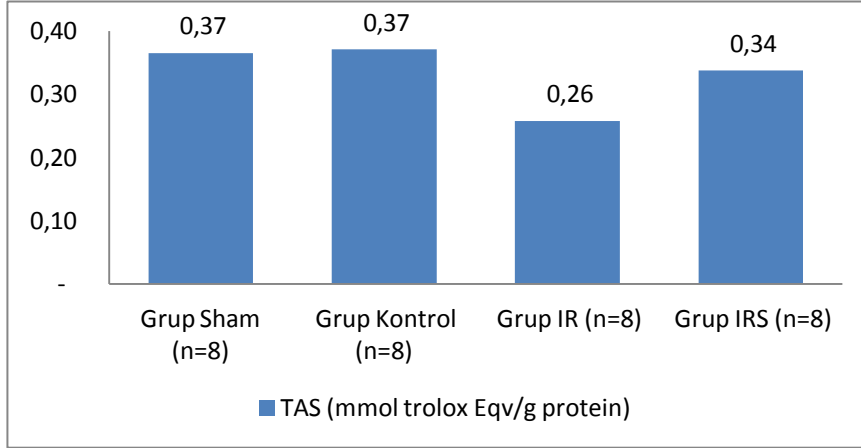
Serum OSİ değerleri açısından gruplar birbirleriyle karşılaştırıldıklarında IR grubunda serum OSİ değerlerinin Sham, Kontrol ve IRS gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek (sırasıyla; $p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,001$) olduğu, IRS grubu ile Sham ve Kontrol grubu (sırasıyla; $p = 0,527$; $p = 0,273$) ve Kontrol grubu ile Sham grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı bulundu ($p = 0,964$). IRS ile IR grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p < 0,001$) (Tablo 3, Şekil 13).



Şekil 13. Grupların serum OSİ değerleri

Karaciğer Total Antioksidan Seviyeleri (TAS)

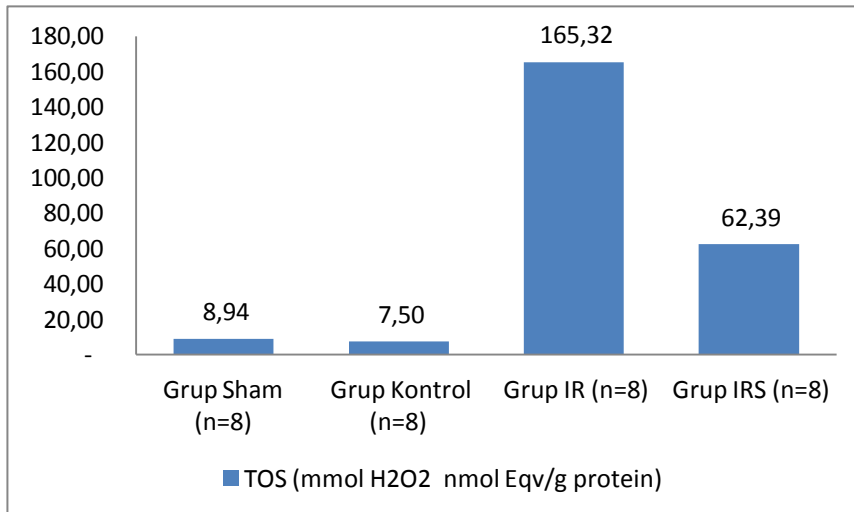
Karaciğer TAS değerleri açısından gruplar birbirleriyle karşılaştırıldıklarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı bulundu. ($p=0,421$). (Tablo 4, Şekil 14).



Şekil 14. Grupların karaciğer TAS değerleri

Karaciğer Total Oksidan Seviyeleri (TOS)

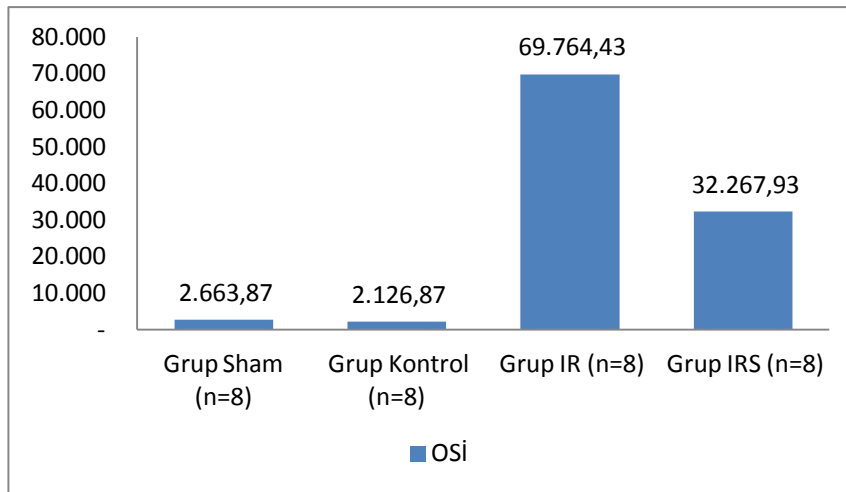
Karaciğer TOS değerleri açısından gruplar birbirleriyle karşılaştırıldıklarında IR grubunda Karaciğer TOS değerlerinin Sham, Kontrol ve IRS gruplarına (sırasıyla; $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$) göre, IRS grubunda ise Sham ve Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulunurken ($p<0,001$; $p<0,001$); Kontrol grubu ile Sham grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı bulundu ($p=0,999$). IRS ile IR grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p<0,001$) (Tablo 4, Şekil 15).



Şekil 15. Grupların karaciğer TOS değerleri

Karaciğer Oksidatif Stres İndeksine (OSİ)

Karaciğer OSİ değerleri açısından gruplar birbirleriyle karşılaştırıldıklarında IR grubunda Karaciğer OSİ değerlerinin Sham, Kontrol ve IRS gruplarına (sırasıyla; $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$) göre, IRS grubunda ise Sham ve Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulunurken ($p=0,003$; $p=0,002$); Kontrol grubu ile Sham grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı bulundu ($p=0,999$). IRS ile IR grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p<0,001$) (Tablo 4, Şekil 16).



Şekil 16. Grupların karaciğer OSİ değerleri

HİSTOPATOLOJİK ANALİZ

İnce Barsak

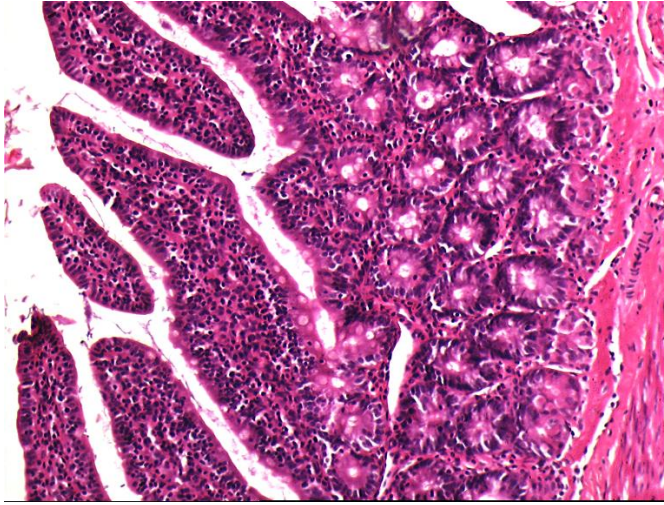
Gruplardaki deneklerin ince barsak doku örneklerinin histopatolojik sonuçları Tablo 5'te gösterildi.

Gruplar patoloji sonuçları açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldıklarında IR grubu ile Sham, Kontrol ve IRS grupları arasında (sırasıyla; $p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$;) ve IRS grubu ile Sham ve Kontrol grupları arasında ($p=0,001$; $p=0,001$) istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulunurken; Kontrol grubu ile Sham grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı gözlemlendi. ($p=1,000$).

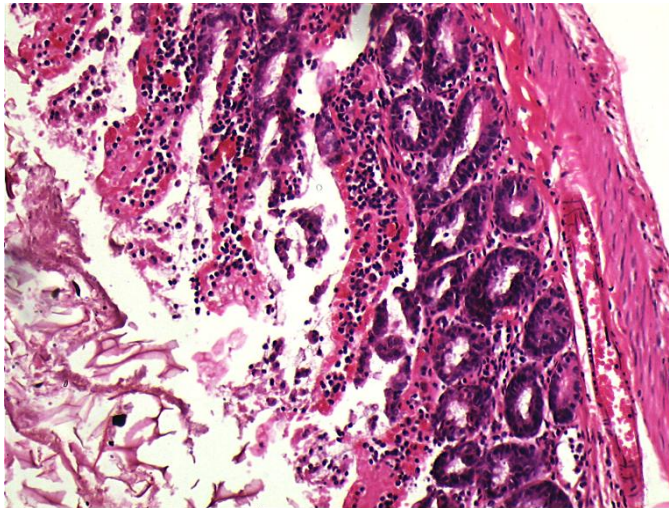
Tablo 5. Grupların ince barsak patolojilerinin deęerlendirmesi

Patoloji (Chiu klasifikasyonuna göre)	Grup Sham (n=8) Ort±SS	Grup Kontrol (n=8) Ort±SS	Grup IR (n=8) Ort±SS	Grup IRS (n=8) Ort±SS	p
Level 0	%100 (n=8)	%100 (n=8)	0	0	0,000*
Level 1	0	0	0	0	
Level 2	0	0	0	%50 (n=4)	
Level 3	0	0	0	%50 (n=4)	
Level 4	0	0	%100(n=8)	0	

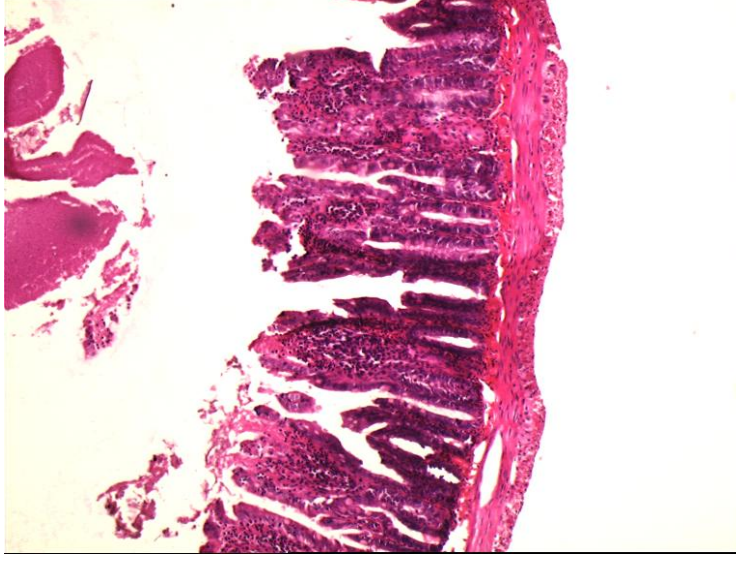
*p<0,05 Kikare Testi



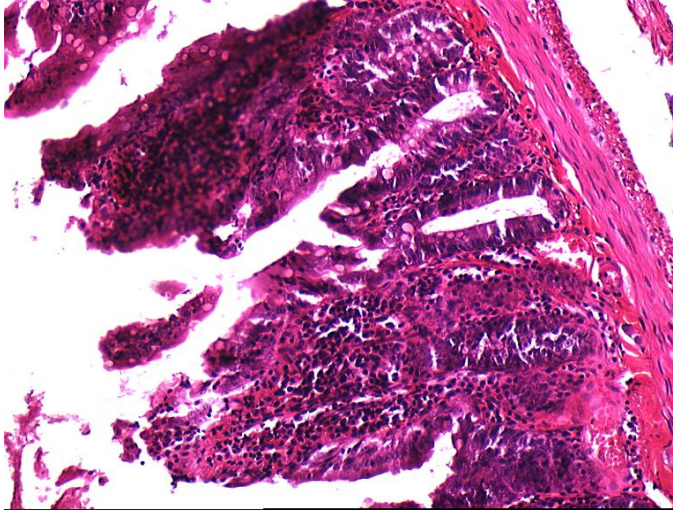
Şekil 17. Kontrol grubunda Level 0 görüntüsü. (HE, X100)



Şekil 17. Grup IR Level 4'e ait histopatolojik görüntü örneği. (H&E X100).



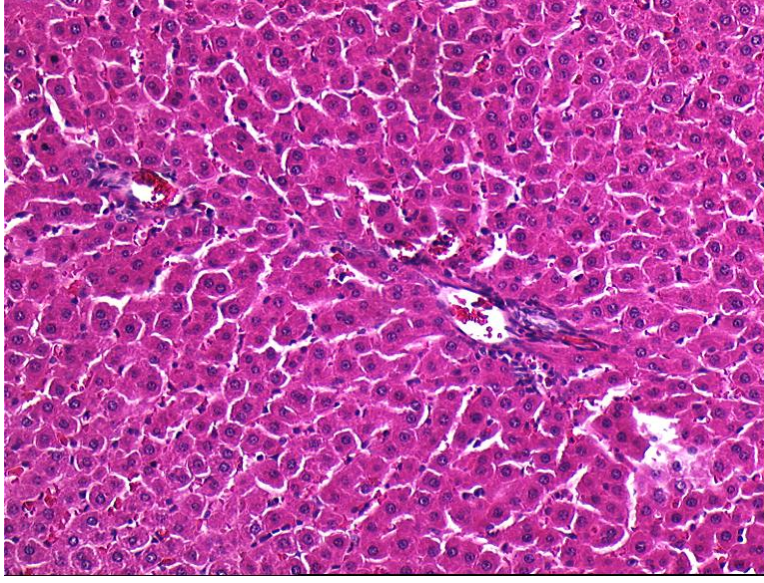
Şekil 19. Grup IRS’de Level 3’e ait histopatolojik görüntü örneği. (H&E X200)



Şekil 18. Grup IRS’de Level 2’ye ait histopatolojik görüntü örneği. (H&E X100).

Karaciğer

Deneysel çalışma sonucunda gruplardaki deneklerin histopatolojik incelemesinde hiçbir grupta karaciğerde patolojik bulguya rastlanmadı (Şekil 20).



Şekil 20. Grup IRS'de karaciğerde normal histopatolojik görüntü örneği. (H&E X200)

TARTIŞMA

Dokulardaki iskemi-reperfüzyon hasarının derecesi serbest oksijen radikalleri ile antioksidan sistem arasındaki dengeye bağlıdır (1-4).

Reperfüzyon hasarı teorik olarak önlenabilir bir hasardır. Serbest oksijen radikali oluşumunu önleyen, oluşmuş radikalleri enzimatik veya kimyasal olarak gideren, radikallerin oluşumunu takiben ortaya çıkan lökosit kemotaksisi, adezyonu ve enzim sekresyonunu durdurabilen pek çok etkenin reperfüzyon hasarını engelleyebildiğini gösteren çok sayıda çalışma vardır. Klinik kullanıma giren birçok ajanın varlığına rağmen tedavide henüz istenen sonuçlar sağlanamamıştır (3,4).

İskemide kalmış bir organ ya da dokunun tekrar kanlanmasının sağlanması durumunda hasar sanıldığı kadar aksine daha çok oluşur. Reperfüzyon hasarı olarak adlandırılan bu durum özellikle hücreye zarar veren reaktif oksijen radikalleri ile ilişkilidir (60).

Sağlıklı bir kişide vücutta oksidan ve antioksidan düzeyleri denge halindedir. Bir hastalık halinde artmış serbest radikaller genelde sebep değil sonuçtur. Ancak sonrasında hastalığın patogenezinde yer almaktadır (61).

Yapılan çalışmalarda birçok ilacın IR hasarında koruyucu antioksidan etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Bu ilaçlardan biri de antiinflamatuvar ve antioksidan özellikleri bulunan sesamin'dir (2). İntestinal iskemi reperfüzyon uyguladığımız ve sonrasında karaciğer hasarını değerlendirdiğimiz çalışmamızda biz de sesamin kullandık. Sesamin, antioksidan olarak çok yararlı fizyolojik etkileri olan susam yağının en önemli bileşenlerinden biridir (62) Ayrıca serum lipidlerini düşürücü etkileri yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (63). Literatür incelemelerinde sesaminin ayrıca in vivo antikanser, antimikrobiyal ve antiproliferatif aktivitelerinin olduğu da gösterilmiştir (53,64-66).

İntestinal iskemi reperfüzyondan sonra ilk hasar gören uzak organ karaciğerdir (2). Karaciğer hastalıklarının değerlendirilmesinde yaygın olarak serum aminotrasferazlar (AST, ALT) kullanılır (67-69). Bizim çalışmamızda da karaciğer hasarını değerlendirmek için serum AST, ALT düzeylerine bakıldı.

Yapılan bazı deneysel çalışmalarda, deneysel olarak oluşturulan hepatik hasara sesaminin etkisi değerlendirilmiş, sesamin verilen grupta serum AST, ALT değerlerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu tesbit edilerek sesaminin hepatik hasara olumlu etkisinin olduğu ifade edilmiştir (2,69-71).

Chiu ve ark. (72) yaptıkları çalışmada sesaminin ALT ve AST düzeylerini anlamlı düzeyde azaltarak karaciğer fonksiyonlarını iyileştirdiğini tespit etmişler ve hepatoprotektif etkisinden bahsetmişlerdir.

Hirose ve ark. (73) ise sesaminin kolesterol düzeylerinde anlamlı düşmeye yol açmasına rağmen AST ve ALT düzeylerinde değişiklik yapmadığını vurgulamışlardır.

Bizim çalışmamızda ise Hirose ve ark. (73) nın çalışması dışındaki literatürde yapılan diğer çalışmalara benzer şekilde intestinal iskemi-reperfüzyon hasarı oluşturulan ve sesamin verilen ratlarda serum AST, ALT değerlerinin, sesamin verilmeyip iskemi-reperfüzyon hasarı oluşturulan gruplara göre anlamlı derecede azalma gösterdiği bulundu.

MDA, lipid peroksidasyonunun ürünü olup oksidatif stresi değerlendirmek için en sık kullanılan biyomarkerdir (74) Literatürde intestinal iskemi-reperfüzyon modellerinde ve sesaminle yapılan çalışmalarda lipid peroksidasyonun ürünü olan malondialdehit (MDA) ölçümü sıkça kullanılmıştır (2,5,75-78).

Biz de çalışmamızda sesaminin oksidatif stres üzerindeki etkinliğini araştırmak için lipid peroksidasyonunun son ürünü olan serum MDA yanında LTB4 ve PGE2 düzeylerini de değerlendirdik.

Literatürde çeşitli etken maddelerle oluşturulan oksidatif stresin önlenmesinde sesaminin etkisinin değerlendirildiği çalışmalarda serum MDA düzeylerinde anlamlı bir azalmanın olduğu rapor edilmiştir (2,75-78).

Bizim yapmış olduğumuz çalışmada da literatürdeki çalışmalara benzer şekilde serum MDA değerlerinin iskemi-reperfüzyon hasarı oluşturulan ve sesamin verilen ratlarda, sesamin verilmeyip iskemi-reperfüzyon hasarı oluşturulan gruba göre anlamlı derecede azalma gösterdiği bulundu.

Bazı fenolik asitler ve polifenollerin eikosanoid yollarını inhibe ettiği gösterilmiştir. Sesamin gibi polifenol tedavilerinin 5-lipoksijenaz enzim aktivitesi üzerindeki etkisi,

vasküler LTB4 ölçümü ile belirlenmiştir. LTB4 arteriyel lökosit göçünde güçlü bir kemotaktik faktördür (79).

Sesamin ile yapılan bazı deneysel çalışmalarda sesaminin LTB4 düzeylerinde anlamlı azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (79,80). Biz de çalışmamızda benzer şekilde oksidatif stres sonrası LTB4 düzeylerinde anlamlı azalma saptadık.

Sesaminin doymamış çoklu yağ asit metabolizması üzerine etkisini değerlendirmek için yapılan bazı çalışmalarda ise sesaminin PGE2 düzeylerini düşürdüğü, AA yolağını inhibe ettiği ifade edilmiştir (82-84).

Biz de çalışmamızda oluşturulan oksidatif stresin değerlendirmesinde lipid peroksidasyonunun son ürünü olan serum prostaglandin E2 değerlerini inceledik. İskemi-reperfüzyon hasarı oluşturulan ve öncesinde sesamin verilen ratlarda, sesamin verilmeyip iskemi-reperfüzyon hasarı oluşturulan gruplara göre anlamlı derecede azalma gösterdiğini tespit ettik. Ancak diğer parametrelerden farklı olarak Prostoglandin E2 düzeylerinin sesamin verilen ancak iskemi reperfüzyon oluşturulmayan grupta da sesamin verilmeyen ve iskemi-reperfüzyon yapılmayan gruba göre anlamlı düzeyde düşük olduğu gözlemlendi.

Serum total antioksidan kapasitesindeki (TAS) azalma intestinal iskeminin yol açtığı oksidatif stresin önemli bir göstergesidir (85).

Sesamin ile yapılan bazı deneysel çalışmalarda oksidatif stres sonrası meydana gelen serum TAS düzeylerindeki azalmanın sesamin verilen ratlarda anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (73,85).

Ma ve ark. (71) nın yaptığı deneysel çalışmada ise karaciğer doku örneklerinde TAS düzeylerinin sesamin sonrası anlamlı düzeyde artış gösterdiği ifade edilmiştir.

Eylem ve ark. (86) nın yapmış olduğu renal iskemi-reperfüzyon modelinde ise sesaminin serum ve doku TAS düzeylerinde anlamlı bir farklılığa yol açmadığı görülmüştür. Ancak doku ve serum TOS düzeylerinin sesamin verilmeyen ratlarda sesamin verilen ratlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda iskemi reperfüzyon grubunda meydana gelen serum ve karaciğer TAS değerlerindeki azalma, İR + sesamin grubunda artmasına rağmen meydana gelen fark istatistiksel olarak anlamlılık kazanmadı. Serum ve karaciğer TOS değerlerinin ise iskemi reperfüzyon grubunda tüm diğer gruplara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunurken İR+sesamin grubunda sadece İR oluşturulan gruba göre anlamlı düzeyde düşük olduğu tesbit edilmiştir.

İntestinal iskemi reperfüzyonda barsak duvarında orta düzey bozukluktan, transmural nekroz ve gangrene kadar değişebilen düzeyde intestinal doku hasarı meydana gelir. İntestinal

iskemi reperfüzyonda sadece intestinal hasar meydana gelmez. Aynı zamanda uzak organlarda da ağır hasarlar meydana gelir. İntestinal iskemi reperfüzyondan sonra ilk hasar gören uzak organ karaciğerdir (2).

Yapılan bazı çalışmalarda (70,72), direkt hepatotoksik ajanlarla karaciğerde meydana gelen histopatolojik değişikliklerde sesaminin anlamlı düzelmelere yol açtığı gösterilmiş olmasına rağmen, bizim yapmış olduğumuz çalışmada, karaciğer hasarını gösteren ALT ve AST düzeylerinde meydana gelen artışa karşın karaciğer dokusunda morfolojik olarak değişiklik saptanmamıştır. Biz bu durumu çalışmamızda direkt karaciğer hasarı yapmayıp intestinal iskemi reperfüzyon yoluyla indirekt yoldan karaciğer hasarı oluşturmamıza bağladık.

SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda planlanan çalışmamızda daha önce hiç üzerinde çalışılmayan; ratlardaki intestinal iskemi-reperfüzyon hasarı sonrası sesaminin karaciğer hasarı üzerinde koruyucu etkisinin olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Çalışmamız Trakya Üniversitesi Deneysel Hayvanları Araştırma Laboratuvarı'nda üniversitemiz Patoloji Anabilim Dalları ile Gülhane Askeri Tıp Akademisi Biyokimya Anabilim Dalı'nın ortaklaşa çalışması ile gerçekleştirilmiştir.

Deneysel olarak intestinal İR oluşturulan ratlarda sesaminin etkisi; serumlarında bakılan Alanin aminotransferaz, Aspartat aminotransferaz, Lökotrien B4, Prostaglandin E2, Malondialdehid seviyeleri ile karaciğer dokularında ve serumlarında bakılan TOS ve TAS düzeyleri ile karaciğer ve incebarsaktaki histopatolojik değişiklikler değerlendirilerek şu sonuçlara ulaşıldı:

1. Sadece İR oluşturulan grup ve İRS grupları arasında analiz yapıldığında İRS grubunda Serum AST, ALT değerlerinin
2. MDA, LTB4, PGE2, TAS, TOS değerlerinin ve karaciğer dokusunda bakılan TAS, TOS değerlerinin anlamlı ölçüde azalmış olduğu tespit edildi.
3. Sadece İR oluşturulan grup ve diğer tüm gruplar (kontrol, sesamin, IR+sesamin) karşılaştırıldığında İR oluşturulan grupta Serum AST, ALT, Kolesterol, MDA, LTB4, PGE2, TAS, TOS değerlerinin ve karaciğer dokusunda bakılan TAS, TOS değerlerinin diğer gruplardan anlamlı ölçüde yüksek olduğu tesbit edildi. Kontrol ile sham grubu arasında analiz yapıldığında; PGE2 değerinin sadece sesamin verilen grupta kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük olduğu tesbit edildi.

4. İntestinal iskemi reperfüzyon oluşturulan ratlarda kullandığımız sesaminin karaciğer dokusu üzerindeki olası etkisi 1 saatlik intestinal iskemi ve 2 saatlik reperfüzyon sonrası histopatolojik değerlendirmeler göz önüne alındığında karaciğerde hiçbir grupta morfolojik değişiklik gözlenmezken, biyokimyasal analizlere bakıldığında sesaminin karaciğer dokusu üzerinde anlamlı etkisinin olduğu tespit edildi.
5. Bununla birlikte sesaminin intestinal iskemi reperfüzyon sonrası ince barsak hasarı üzerine olumlu etkisi hem İB da bakılan TAS ve TOS, hem de histopatolojik analizler ile ortaya konmuştur.

ÖZET

İskemi bir dokuya gelen kan akımının azalması veya kesilmesi olarak tanımlanır. Reperfüzyon ise kan akımının yeniden başlamasıdır. İskemi sonrasında dokuda hücresel fonksiyon bozukluklarına neden olacak bir dizi kimyasal olay başlar. Yeniden kanlanma ile dokudaki hasar miktarı giderek artar. Çeşitli nedenlerden oluşan iskemî reperfüzyona bağlı gelişen akut iskemî akut karaciğer yetmezliğine sebep olmaktadır. Deneysel iskemî reperfüzyon modeli üzerinde antioksidanların etkileri ile ilgili çalışmalar son yıllarda hız kazanmıştır.

Bölümümüzde planlanan ve Trakya Üniversitesi Deneysel Hayvanları Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilen çalışmamızda daha önce hiç üzerinde çalışılmayan; ratlardaki intestinal iskemî-reperfüzyon hasarı sonrası sesaminin karaciğer üzerinde koruyucu etkisinin olup olmadığı araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda Trakya Üniversitesi Deneysel Hayvanları Araştırma Birimi'nde üretilmiş ve standart laboratuvar koşullarında (22 ± 1 °C, 12 saat aydınlık/karanlık siklusunda) tutulan, aynı biyolojik ve fizyolojik özelliklere sahip, ağırlıkları 200-250 gram arasında değişen erişkin 32 adet Sprague Dawley tek cins sıçandan rastgele seçimle dört grup oluşturulması sağlandı. Sham grup (n= 8); 14 gün süreyle standart yem ve su verilen, 14. günün sonunda opere edilerek Superior Mezenter Arteri (SMA) ortaya konan ancak İskemî Reperfüzyon yapılmayan grup. Kontrol grup (Sesamin) (n= 8); 14 gün süreyle standart yem ve suya ilaveten orogastrik yolla 30 mg/kg sesamin verilen, 14. günün sonunda opere edilerek SMA ortaya konan ancak İskemî Reperfüzyon yapılmayan grup. İskemî Reperfüzyon grup (İR) (n= 8); 14 gün süreyle standart yem ve su verilen, 14. günün sonunda laparotomi sonrası 60 dakika SMA bağlanan ve 2 saat reperfüze edilen grup. İskemî Reperfüzyon + Sesamin grup

(İR+Sesamin) (n= 8); 14 gün süreyle standart yem ve suya ilaveten orogastrik yolla 30 mg/kg sesamin verilen, 14. günün sonunda laparotomi sonrası 60 dakika SMA bağlanan ve 2 saat reperfüze edilen grup olarak belirlendi.

Tüm sıçanlar, operasyon gününde intramusküler (im) 10 mg/kg ksilazin (Rompun, Bayer, Türkiye) ve 50 mg/kg ketamin (Ketalar, Eczacıbaşı, Türkiye) anestezisi altında karın ön duvarı %10 povidon iyodin ile dezenfeksiyon yapıldıktan ve tıraş edildikten sonra medyan hattın insizyonla açıldı. Sham ve kontrol grubunda sadece SMA ortaya konuldu, İR ve İR+Sesamin grubundaki sıçanların SMA'yi kör diseksiyon ile çevre dokulardan ayırdıktan sonra atravmatik vasküler klemp aracılığı ile kan akımı kesildi. İntestinal iskemi, barsak renginin soluklaşmasıyla doğrulandı. Tüm ratlara karın açıkken zorunlu kaybedilen sıvıyı yerine koymak amacıyla 5 cc steril serum fizyolojik (SF) verildi. 60 dk iskemi sonunda klemler çıkarılarak kan akımı sağlandı (klemp alınımı takiben 2 dk süreyle barsaklardaki renk değişimi gözlemlendi) ardından 2 saatlik reperfüzyon süreci uygulandı. Reperfüzyon işlemi sonrası ileri analiz yöntemleri için sıçanlardan yaklaşık 6 cc kan (kalpten), karaciğer ve ince barsak doku örnekleri alındı. Serum ve doku örnekleri biyokimyasal analizler yapılınca kadar -80 °C'de saklandı. İşlem sonunda tüm sıçanlar kurban edildi.

Sıçanların serumlarında Alanin aminotransferat, Aspartat aminotransferaz, Lökotrien B4, Prostaglandin E2 düzeyleri, Malondialdehid konsantrasyonu, Total Antioksidan Seviye, Total Oksidan Seviye ve Oksidatif Stres İndeksine ölçüldü. Karaciğer doku örneklerinden ise Total Antioksidan Seviye, Total Oksidan Seviye ve Oksidatif Stres İndeksine bakıldı. Histolojik değişiklikler kantitatif olarak değerlendirilerek karaciğer ve ince barsak hasarları belirlendi.

Deney grubunda doku ve serum total oksidan seviyelerinin deney + ilaç grubuna göre anlamlı bir biçimde yüksek olduğu tespit edilirken, total antioksidan seviyeleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı. Ayrıca deney + ilaç grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak karaciğer hasarının daha fazla olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak; intestinal iskemi reperfüzyon oluşturulan ratlarda kullandığımız sesaminin karaciğerde iskemi reperfüzyon hasarını bir dereceye kadar önleyebildiği biyokimyasal analizler ile ortaya konmuştur fakat histopatolojik değerlendirmeler göz önüne alındığında beklenen olumlu etkilere ulaşamadığı sonucuna varılmıştır. Bu konuyla ilgili daha fazla deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Sesamin, iskemi-reperfüzyon, antioksidan

PROTECTIVE EFFECT OF SESAMIN ON HEPATIC DAMAGE AFTER INTESTINAL ISCHEMIA REPERFUSION

SUMMARY

Of ischemia, the blood flow to a tissue is defined as a reduction or cessation . Reperfusion is the resumption of blood flow. After ischemia in the tissue to cause cellular dysfunction starts a series of chemical events. Reperfusion and gradually increases the amount of tissue damage. Several reasons acute ischemia reperfusion ischemia leads to acute liver failure. Experimental model of ischemia-reperfusion on the effects of antioxidants on the work gained momentum in recent years.

Our department planned and Trakya University Experimental Animal Research Laboratory carried out in our study never before studied not; rate in the intestinal ischemia - reperfusion injury after the sesam liver protective effects on whether we aimed to investigate.

In our study, Trakya University Experimental Animal Research Unit produced and standard laboratory conditions (22 ± 1 °C, 12 h light/dark cycles) maintained the same biological and physiological features, weight 200-250 g ranging adults 32 Sprague Dawley unisexual rats were randomly assigned to four groups was maintained. Sham group (n = 8) for 14 days given standard feed and water, 14 At the end of the day was operated Superior mesenteric artery (SMA) revealed but Ischemia / Reperfusion the group without. Control group (Sesamin) (n = 8) for 14 days in addition to standard chow and water orogastric way 30 mg / kg given sesamin, 14 SMA was operated at the end of the day set forth but Ischemia / Reperfusion group made. Ischemia/reperfusion group (İR) (n = 8) for 14 days given standard feed and water, 14 After laparotomy, the end of the day and for 2 hours 60 minutes connected

SMA group reperfused. Ischemia/reperfusion + Sesamin group (I / R + Sesamin) (n = 8) for 14 days in addition to standard chow and water orogastric way 30 mg / kg given sesamin, 14 SMA 60 minutes after the end of the day connected laparotomy and the group was set at 2 h of reperfusion.

All rats, operations on the day intramuscularly (im) 10 mg / kg xylazine (Rompun, Bayer, Turkey) and 50 mg / kg ketamine (Ketalar Eczacibasi, Turkey) under anesthesia the anterior abdominal wall of 10% povidone-iodine disinfection has been done and shave after median incision line was opened. Sham and control groups only in the SMA was exposed, IRand IR+ Sesamin of the rats SMA blind dissection from surrounding tissues after leaving atraumatic vascular clamp through the blood stream has been interrupted. Intestinal ischemia, bowel was confirmed by the color faded. All rats with open abdominal mandatory in order to replace lost 5 cc of sterile saline fluid was given. 60 min of ischemia, blood flow was achieved by removing the end clamps (clamp for 2 min followed by the acquisition of color change was observed in the small intestines) was applied followed by a 2 hour reperfusion period. For further analysis methods after reperfusion procedures rats about 6 cc of blood (heart), liver, and intestinal mucosal samples were taken. Biochemical analysis of serum and tissue samples until the time when stored at -80 °C. After the operation, all rats were sacrificed.

In serum of rat alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, leukotriene B4, prostaglandin E2 levels, Malondialdehyde concentration, Total Antioxidant Levels, total oxidant status and oxidative stress index were measured. In liver tissue samples Total Antioxidant Levels, total oxidant status and oxidative stress index were measured. Histological changes in the liver and intestinal injury evaluated quantitatively determined.

Tissue and serum total oxidant levels in the experimental group compared to experiments + drug found to be higher in a meaningful way, while total antioxidant levels found no significant difference between the groups. In addition, the experimental + drug group, as compared to the control group were found to be more than liver damage.

In conclusion, the use of intestinal ischemia-reperfusion in rats with ischemia reperfusion injury in the liver that the sesam, to some degree, but can inhibit Given histopathological evaluations it was concluded that the positive effects expected to reach.

Key words: Sesamin, ischemia-reperfusion injury, antioxidan

KAYNAKLAR

1. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. İskemi-reperfüzyon (çeviri: U.Çevikbaş). Atalay S, İmamoğlu A, İkizler C, Uluoğlu U (Editörler). Temel patoloji'de İstanbul'da Nobel Tıp Kitabevleri; 2000.s.459-60.
2. Chang CY, Chen YL, Yang SC, Huang GC, Tsi D, Huang CC, et al. Effect of Schisandrin B and Sesamin Mixture on CCl4-induced Hepatic Oxidative Stress in Rats. *Phytother Res* 2009;23(2):251-6
3. Kanu PJ, Bahsoon JZ, Kanu JB, Kandeh JBA. Nutraceutical Importance of Sesame Seed and Oil: A Review of the Contribution of their Lignans. *Sierra Leone J Biomed Res* 2010; 2(1): 4-16.
4. Önder A, Kapan M, Gümüş M, Yüksel H, Büyük A, Alp H, et al. The protective effects of curcumin on intestine and remote organs against mesenteric ischemia/reperfusion injury. *Turk J Gastroenterol* 2012; 23(2): 141-147.
5. Khan MM, Ishrat T, Ahmad A, Hoda MN, Khan MB, Khuwaja G, et al. Sesamin attenuates behavioral, biochemical and histological alterations induced by reversible middle cerebral artery occlusion in the rats. *Chem Biol Interact* 2010;183(1):255-63
6. Peñalvo JL, Hopia A, Adlercreutz H. Effect of sesamin on serum cholesterol and triglycerides levels in LDL receptor-deficient mice. *Eur J Nutr* 2006;45(8):439-44.
7. Udassin R, Vromen A, Haskel Y. The time sequence of injury and recovery following transient reversible intestinal ischemia. *J Surg Res* 1994;56(3):221-5.
8. Otamiri T. Oxygen radicals, lipid peroxidasyon, and neutrophil infiltration after smallintestinal ischemia and reperfusion. *Surgery* 1989;105(5):593-7.
9. Schoenberg MH, Muhl E, Sellin D, Younes M, Schildberg FW, Haglund U. Posthypotensive generation of superoxide free radicals-possible role in the pathogenesis of the intestinal mucosal damage. *Acta Chir Scand* 1984;150(5):301-9.

10. Schoenberg MH, Beger HG. Reperfusion injury after intestinal ischemia. Crit Care Med 1993;21(9):1376-86
11. Koltuksuz U, Özen S, Uz E, Aydinç M, Karaman A, Gültek A, Akyol Ö, Gürsoy MH, Aydın E. CAPE prevents intestinal reperfusion injury in rats. J Ped Surg 1999;34(10):1458-62.
12. Kumar V, Cotran R, Robbins SL. Basic Pathology. 6th edition. 2000; P:6-10, 30-6.
13. Musemeche CA, Henning SJ, Baker J, Pizzini RP. Inflammatory enzyme composition of the neonatal rat intestine: Implications for susceptibility to ischemia. J Ped Surg 1993; 28(6):778-91.
14. Van Ye TM¹, Roza AM, Pieper GM, Henderson J Jr, Johnson CP, Adams MB. Inhibition of intestinal lipid peroxidation does not minimize morphologic damage. J Surg Res 1993;55(5):553-8.
15. Cantürk NZ, Sayek İ. Cerrahi araştırma kitabı. İstanbul: Nobel tıp kitapevleri 2005. s1-70.
16. Arfors KE, Lundberg C, Lindbom L, Lundberg K, Beatty PG, Harlan JM. A monoclonal antibody to the membrane glycoprotein complex CD18 inhibits polymorphonuclear leukocyte accumulation and plasma leakage in vivo. Blood 1987; 69(1):338-40.
17. Paterson IS¹, Klausner JM, Goldman G, Kobzik L, Welbourn R, Valeri CR, et al. Thromboxane mediates the ischemia-induced neutrophil oxidative burst. Surgery 1989;106(2):224-29.
18. Utsunomiya T, Krausz MM, Dunham B, Mannick JA, Allen PD, Shepro D, et al. Maintenance of cardiodynamics with aspirin during abdominal aortic aneurysmectomy. Ann Surg 1981;194(5):602-8.
19. Kayalı R, Çakatay U. Basic mechanisms of protein oxidation. Cerrahpaşa J Med 2004;35:83-9.
20. Mc Cord JM, Fridovich I. Superoxide Dismutase. J Biol Chem 1969;244(22):6049-65.
21. Babior BM, Kipnes RS, Curnutte JT. The production by leukocytes of superoxide, a potential bactericidal agent. J Clin Invest 1973;52(3):741-4.
22. Granger DN, Rutili G, Mc Cord JM. Superoxide radicals in feline intestinal ischemia. Gastroenterology 1981;81(1):22-9.
23. Slater TF. Free-radical mechanisms in tissue injury. Biochem J 1984;222(1):1-15.
24. Greene EL, Paller MS. Oxygen free radicals in acute renal failure. Miner Electrolyte Metab 1991;17(2):124-32.

25. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. Br Med Bull 1993;49(3):481-93.
26. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. Turk Neph Dial Transpl 1997;3-4:92-5.
27. Reilly PM, Schiller HJ, Bulkley GB. Pharmacologic approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites. Am J Surg 1991;161(4):488-503.
28. Kaminski KA, Bonda TA, Korecki J, Musial WJ. Oxidative stress and neutrophil activation-the two keystones of ischemia/reperfusion injury. Int J Cardiol 2002;86(1):41-59.
29. Akkuş İ. Reaktif oksijen radikalleri. Nizamlıoğlu M, Tiftik MA (Editörler) Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik etkileri. Konya: Mimoza Kitabevi; 1995. s.93-5.
30. Nordberg J, Arnér ES. Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. Free Radic Biol Med 2001;31(11):1287-312.
31. Aktoz T. Sıçanlarda Böbrek İskemi-Reperfüzyon Hasarına Melatonin ve E Vitaminin Antioksidan Etkileri İle Hücrel Değişiklikler (Tez). Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2004.
32. Suyanı E. Deneysel Böbrek İskemi-Reperfüzyon Hasarında Everolimus'un Oksidan-Antioksidan Sistem Ve Renal Histoloji Üzerine Etkileri (Tez). Ankara: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2006.
33. Selçuk NY, Yakan B, Ayla San, Başoğlu M, Tonbul Z, Kızıltunç A ve ark. Deneysel sıcak renal iskemi ve reperfüzyonda lipid peroksidasyonu ve alpha-tocopherol tedavisinin değerlendirilmesi. Turk Neph Dial Transpl 1996;1:5-10.
34. Çaylak E. Hayvan ve bitkilerde oksidatif stres ile antioksidanlar. Tıp Araştırmaları Dergisi 2011;9(1):73-83.
35. Tola H. Doksorubisin İle Oluşturulan Deneysel Kardiyotoksisite Üzerine N-Asetilsisteinin Biyokimyasal Ve Histopatolojik Düzeylerdeki Koruyucu Etkilerinin Araştırılması (Tez). Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2008.
36. Sener G, Sener E, Sehirli O, Oğünç AV, Cetinel S, Gedik N, et al. Ginkgo biloba extract ameliorates ischemia reperfusion-induced renal injury in rats. Pharmacol Res 2005;52(3):216-22.
37. Özdamar M. Renal İskemi Reperfüzyon Hasarında Grape Seed Proanthocyanidin (Üzüm Çekirdeği Proantosiyanidin) Ekstresinin Etkisi (Tez). Konya: Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi; 2008.

38. Maghsoudi S, Gol A, Dabiri S, Javadi A. Preventive effect of ginger (*Zingiber officinale*) pretreatment on renal ischemia-reperfusion in rats. Eur Surg Res 2011;46(1):45-51.
39. Fujii T, Takaoka M, Muraoka T, Kurata H, Tsuruoka N, Ono H, et al. Preventive effect of L-carnosine on ischemia/reperfusion-induced acute renal failure in rats. Eur J Pharmacol 2003;474(23):261-7.
40. Sayhan MB, Kanter M, Oguz S, Erboga M. Protective effect of *Urtica dioica* L. on renal ischemia/reperfusion injury in rat. J Mol Hist 2012;43(6):691-8.
41. Sener G, Sener E, Sehirli O, Oğünç AV, Cetinel S, Gedik N, et al. Ginkgo biloba extract ameliorates ischemia reperfusion-induced renal injury in rats. Pharmacol Res 2005;52(3):216-22.
42. Singh D, Chander V, Chopra K. Protective effect of naringin, a bioflavonoid on glycerol-induced acute renal failure in rat kidney. Toxicology 2004;201(1-3):143-51.
43. Singh A. Chemical and biochemical aspects of superoxide radicals and related species of activated oxygen. Can J Physiol Pharmacol 1982;60(11):1330-45.
44. Bagheri F, Gol A, Dabiri S, Javadi A. Preventive effect of garlic juice on renal reperfusion injury. IJKD 2011;5:194-200.
45. Nakagawa T, Yokozawa T, Satoh A, Kim HY. Attenuation of renal ischemia-reperfusion injury by proanthocyanidin-rich extract from grape seeds. J Nutr Sci Vitaminol 2005;51(4):283-6.
46. Yıldız F, Coban S, Terzi A, Savas M, Bitiren M, Celik H, et al. Protective effects of *Nigella sativa* against ischemia-reperfusion injury of kidneys. Ren Fail 2010;32(1):126-31.
47. Bozkurt G. Susam Yağının Antioksidan Özellikteki Başlıca Bileşenlerinin Nitelik Ve Nicelikleri Üzerine Araştırmalar (Tez). İzmir: Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı;2006.
48. Tokusoglu Ö, Koçak S, Aycan Ş. The contents of sesamol and related lignans in sesame, tahina and halva as determined by a newly developed polarographic and stripping voltametric analysis. Grasas Y Aceites 2009;60(2):119-24.
49. Tsuruoka N, Kido A, Matsumoto I, Abe K, Yoshinobu K. Modulating effect of sesamin, a functional lignan in sesame seeds, on the transcription levels of lipid and alcohol metabolizing enzymes in rat liver: A DNA Microarray Study Biosci Biotechnol Biochem 2005;69(1):179-188.
50. Yılmaz İ. Antioksidan İçeren Bazı Gıdalar ve Oksidatif Stres. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2010;17(2):143-53.

51. Çimen B. Flavonoidler ve Antioksidan Özellikleri. T Klin Tıp Bilimleri 1999;19:296-304.
52. Şimşek A. Değişik Kavurma Proseslerinin Bazı Fındık Çeşitlerinde Oluşturduğu Biyokimyasal Değişiklikler (Tez). Ankara: Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı; 2004.
53. Liu Z, Saarinen NM, Thompson LU. Sesamin is one of the major precursors of mammalian lignans in sesame seed (*Sesamum indicum*) as observed in vitro and in rats. J Nutr 2006;136(4):906-12.
54. Dhar P, Chattopadhyay K, Bhattacharyya D, Ghosh S. Antioxidative Effect of Sesame Lignans in Diabetes Mellitus Blood: an in vitro study. J Oleo Sci 2005;54(1):39-43.
55. Miyawaki T, Aono H, Toyoda-Ono Y, Maeda H, Kiso Y, Moriyama K. Antihypertensive effects of sesamin in humans. J Nutr Sci Vitaminol 2009;55(1):87-91.
56. Ahmad S, Yousuf S, Ishrat T, Khan MB, Bhatia K, Fazli IS et al. Effect of dietary sesame oil as antioxidant on brain hippocampus of rat in focal cerebral ischemia. Life Sci 2006;79(20):1921-8.
57. Khan MM, Ishrat T, Ahmad A, Hoda MN, Khan MB, Khuwaja G, et al. Sesamin attenuates behavioral, biochemical and histological alterations induced by reversible middle cerebral artery occlusion in the rats. Chem Biol Interact 2010;183(1):255-63.
58. Suzuki S, Nakamura S, Sakaguchi T, Ochiai H, Konno H, Baba S, et al. Alteration of reticuloendothelial phagocytic function and tumor necrosis factor-alpha production after total hepatic ischemia. Transplantation 1997;64(6):821-7.
59. Chiu CJ, McArdle AH, Brown R, Scott HJ, Gurd FN. Intestinal mucosal lesion in low-flow states. I. A morphological, hemodynamic, and metabolic reappraisal. Arch Surg 1970;101(4):478-83.
60. Utsunomiya T, Shimada M, Rikimaru T, Hasegawa H, Yamashita Y, Hamatsu T et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of a diet supplemented with sesamin on hepatic ischemia-reperfusion injury in rats. Hepatogastroenterology 2003;50(53):1609-13.
61. Günel E, Çağlayan F, Çağlayan O, Dilsiz A, Duman S, Aktan M. Treatment of intestinal reperfusion injury using antioxidative agents. J Pediatr Surg 1998; 33(10):1536-9.
62. Ikeda T, Nishijima Y, Shibata H, Kiso Y, Ohnuki K, Fushiki T, et al. Protective effect of sesamin administration on exercise-induced lipid peroxidation. Int J Sports Med 2003;24(7):530-4.

63. Rogi T¹, Tomimori N, Ono Y, Kiso Y. The mechanism underlying the synergetic hypocholesterolemic effect of sesamin and α -tocopherol in rats fed a high-cholesterol diet. J Pharmacol Sci 2011;115(3):408-16.
64. Cooney RV, Custer LJ, Okinaka L, Franke AA. Effects of dietary sesame seeds on plasma tocopherol levels. Nutr Cancer 2001;39(1):66-71.
65. Akl MR, Ayoub NM, Abuasal BS, Kaddoumi A, Sylvester PW. Sesamin synergistically potentiates the anticancer effects of γ -tocotrienol in mammary cancer cell lines. Fitoterapia 2013;84:347-59.
66. Akl MR, Ayoub NM, Sylvester PW. Mechanisms mediating the synergistic anticancer effects of combined γ -tocotrienol and sesamin treatment. Planta Med 2012;78(16):1731-9.
67. Kodai S, Takemura S, Minamiyama Y, Hai S, Yamamoto S, Kubo S, et al. S-allyl cysteine prevents CCl₄-induced acute liver injury in rats. Free Radic Res 2007;41(4):489-97.
68. Campo GM¹, Avenoso A, Campo S, Nastasi G, Traina P, D'Ascola A, et al. The antioxidant activity of chondroitin-4-sulphate, in carbon tetrachloride-induced acute hepatitis in mice, involves NF-kappaB and caspase activation. Br J Pharmacol 2008;155(6):945-56.
69. Liu CM, Zheng GH, Ming QL, Chao C, Sun JM. Sesamin protects mouse liver against nickel-induced oxidative DNA damage and apoptosis by the PI3K-Akt pathway. J Agric Food Chem 2013;61(5):1146-54.
70. Ma JQ, Ding J, Zhang L, Liu CM. Hepatoprotective properties of sesamin against CCl₄ induced oxidative stress-mediated apoptosis in mice via JNK pathway. Food and Chemical Toxicology 2014;64:41-48.
71. Chiang HM, Chang H, Yao PW, Chen YS, Jeng KC, Wang JS, et al. Sesamin reduces acute hepatic injury induced by lead coupled with lipopolysaccharide. J Chin Med Assoc 2014;77(5):227-33.
72. Chiu HF, Chen TY, Tzeng YT, Wang CK. Improvement of liver function in humans using a mixture of schisandra fruit extract and sesamin. Phytother Res 2013;27(3):368-73.
73. Hirose N, Inoue T, Nishihara K, Sugano M, Akimoto K, Shimizu S, et al. Inhibition of cholesterol absorption and synthesis in rats by sesamin. J Lipid Res 1991;32(4):629-38.
74. Janero DR. Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury. Free Radic Biol Med 1990;9(6):515-40.

75. Kong X, Yang JR, Guo LQ, Xiong Y, Wu XQ, Huang K, et al. Sesamin improves endothelial dysfunction in renovascular hypertensive rats fed with a high-fat,high-sucrose diet. Eur J Pharmacol 2009;620(1-3):84-9.
76. Wu XQ, Kong X, Zhou Y, Huang K, Yang JR, Li XL. Sesamin exerts renoprotective effects by enhancing NO bioactivity in renovascularhypertensive rats fed with high-fat-sucrose diet. Eur J Pharmacol 2012;683(1-3):231-7.
77. Su S, Li Q, Liu Y, Xiong C, Li J, Zhang R, Niu Y, et al. Sesamin ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity: involvement of Sirt1 and Mn-SOD pathway. Toxicol Lett 2014;224(2):257-63.
78. Hsieh PF, Hou CW, Yao PW, Wu SP, Peng YF, Shen ML, Sesamin ameliorates oxidative stress and mortality in kainic acid-induced status epilepticus by inhibition of MAPK and COX-2 activation. J Neuroinflammation 2011;24:8:57.
79. Loke WM¹, Proudfoot JM, Hodgson JM, McKinley AJ, Hime N, Magat M, et al. Specific dietary polyphenols attenuate atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice by alleviating inflammation and endothelial dysfunction. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2010;30(4):749-57.
80. Amtul Z, Uhrig M, Wang L, Rozmahel RF, Beyreuther K. Detrimental effects of arachidonic acid and its metabolites in cellular and mouse models of Alzheimer's disease: structural insight. Neurobiol Aging 2012;33(4):831.e21-31.
81. Nonaka M, Yamashita K, Iizuka Y, Namiki M, Sugano M. Effects of dietary sesaminol and sesamin on eicosanoid production and immunoglobulin level inrats given ethanol. Biosci Biotechnol Biochem 1997;61(5):836-9.
82. Gu JY, Wakizono Y, Dohi A, Nonaka M, Sugano M, Yamada K. Effect of dietary fats and sesamin on the lipid metabolism and immune function of Sprague-Dawley rats. Biosci Biotechnol Biochem 1998;62(10):1917-24
83. Utsunomiya T, Chavali SR, Zhong WW, Forse RA. Effects of sesamin-supplemented dietary fat emulsions on the ex vivo production of lipopolysaccharide-induced prostanoids and tumor necrosis factor alpha in rats. Am J Clin Nutr 2000;72(3):804-8.
84. Chavali SR, Utsunomiya T, Forse RA. Increased survival after cecal ligation and puncture in mice consuming diets enriched withsesame seed oil. Crit Care Med 2001;29(1):140-3.
85. Zhang JX, Yang JR, Chen GX, Tang LJ, Li WX, Yang H, et al. Sesamin ameliorates arterial dysfunction in spontaneously hypertensive rats via downregulation of NADPH oxidase subunits and upregulation of eNOS expression. Acta Pharmacol Sin 2013;34(7):912-20.

86. Sezenler E. Deneysel olarak oluşturulan renal iskemi reperfüzyon sonrası oluşan böbrek hasarına karşı sesamin'in koruyucu etkisinin incelenmesi. (Tez). Edirne; Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2013.