

**T.C.**  
**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KALP VE DAMAR CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**ALPROSTADİL VE İLOPROSTİN ALT EKSTREMİTE  
İSKEMİ/REPERFÜZYONU SONRASI GELİŞEN AKCİKLER HASARI  
ÜZERİNE KORUYUCU ETKİLERİNİN KARŞILANMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR.OKAN ÇOKUN**

**DANIŞMAN**

**PROF.DR.GÖKHAN ÖNEM**

**DENİZLİ -2012**

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KALP VE DAMAR CERRAHIYASI ANABİLİM DALI**

**ALPROSTADİL VE İLOPROSTİN ALT EKSTREMİTE  
İSKEMİ/REPERFÜZYONU SONRASI GELİŞEN AKCİL ER HASARI  
ÜZERİNE KORUYUCU ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR.OKAN ÇOKUN**

**DANIŞMAN**

**PROF.DR. GÖKHAN ÖNEM**

Bu çalışmaya Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma  
Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 17.05.2012 tarih ve  
2012TPF017 nolu kararı ile desteklenmiştir.

**DENİZLİ -2012**

Prof. Dr. Gökhan ÖNEM danı manlı nda Dr. Okan CO KUN tarafından yapılan “PGE1 Ve Ioprostun Alt Ekstremitte skemi/Reperfüzyonu Sonrası Geli en Akci er Hasarı Üzerine Koruyucu Etkilerinin Sıçan Modelinde Kar ıla tırılması” ba lıklı tez çalı ması 27/08/2012 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan de erlendirme sonucu jürimiz tarafından KALP VE DAMAR CERRAH Anabilim/Bilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZ olarak kabul edilmi tir.

BAŞKAN

Prof. Dr. İbrahim GÖKŞİN  
PAÜ TIP Fakültesi  
Kalp ve Damar Cerrahisi  
Dip. No: 7028

ÜYE

Prof. Dr. Gökhan ÖNEM

ÜYE

Doç. Dr. Ali. Vefar ÖZCAN

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

04/09/2012

Prof. Dr. Mustafa KILIÇ

D. Mustafa

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

	Sayfa No
Ç NDEK LER	IV
Önsöz	VI
Simge-kısaltmalar	VII
1.ÖZET	XI
2.SUMMARY	XIII
3.G R	1
4.GENEL B LG LER	3
4.1 Reaktif Türler Ve Serbest Radikaller	5
4.1.1 Reaktif Oksijen Türleri	5
4.2 İskemi-Reperfüzyon Hasarı	7
4.2.1 İskemi Ve Metabolik Değişiklikler	7
4.2.2 Lökosit Endotel Etkileşimi	8
4.2.3 Serbest Radikal Hasarı	10
4.2.4 Oksidatif Stres Oluşumu	11
4.2.5 Lipid Peroksidasyonu	15
4.2.6 Serbest Oksijen Radikallerinin Diğer Kaynakları	15
5.REPERFÜZYON HASARININ ENGELLENMESİ	16
5.1 Nitrik Oksit Desteği	16
5.2 Antioksidan Moleküller	17
5.2.1 Antioksidan Enzimler	17
5.2.2 Endojen Antioksidan Protein Ve Moleküller	18
5.2.3 Ekzojen Antioksidanlar	18
5.3 Nötrofil Endotel Hücre Blokaj Stratejileri	20
5.3.1 Lökosit	20
5.3.2 Platelet	20
5.3.2 Kompleman	21
5.4 Organ Transplantasyonunda Doku Prezervasyonu	21
5.5 Reperfüzyon Akciğer Hasarına Hipotermi'nin Etkisi	22
5.6 Kemik Önküllendirme	23
5.7 Reperfüzyonda Akciğer Hasarı	23
5.8 Reperfüzyonda Akciğer Dışı Organ Hasarı	24
6.PROSTOGLANDİNLER	25
6.1 PGI <sub>2</sub>	27
6.1.1 Farmakokinetik Özellikleri	27

	<b>Sayfa No</b>
6.1.2 Doz Ve Etkiler	27
6.1.3 Endikasyonlar	29
6.1.4.Etkile imler	29
6.2 PGE <sub>1</sub>	30
6.2.1 Farmakokinetik Özellikleri	30
6.2.2 Doz Ve Etkiler	30
6.2.3 Endikasyonlar	32
6.2.4.Etkile imler	32
7.MATERYAL METOD	33
7.1 Deney Protokolü	33
7.2 Biyokimyasal De erlendirme	34
7.3 Histopatolojik De erlendirme	35
8. STAT ST K DE ERLEND RMES	35
9.BULGULAR	36
9.1 Biyokimyasal Bulgular	36
9.2 Histopatolojik Bulgular	40
10.TARTI MA VE SONUÇ	44
11.KAYNAKLAR	49

**TE EKKÜR,**

Tezimin hazırlık a amasında ve gerçekleştirilmesinde bilgi ve deneyimlerini payla an, deste ini hep yanımda hissetti im saygıde er hocam ve tez danı manım,

Prof. Dr.Gökhan ÖNEM'e,

Hastanede ve hastane dı ındaki hayatımda bana hep destek olan saygıde er hocalarım;

Prof. Dr. Ahmet BALTALARLI'ya, Prof. Dr. brahim GÖK N'e,

Doç. Dr. Vefa ÖZCAN'a, Doç.Dr. Mustafa SAÇAR'a, Doç.Dr. Bilgin EMRECAN'a,

Hayatımın her zorlu unu payla an, tezimin tüm a amalarında destek olan biricik e ime,

Hayatımıza güne gibi do up, gökku a ı gibi renk katan “ irinlik abidesi” kızım

Ela Su'ya,

Karde im ve meslekta ım Ça lar'a,

Bugüne gelmemde ve mesle i seçmemde payı olan anne ve babam'a,

Uzmanlık e itimim boyunca beraber çalı tı ım, de erli asistan hekim arkada larıma,

Tezimin olu masında de erli katkılarından dolayı Doç.Dr. Metin AKBULUT,

Prof.Dr. Hülya AYBEK ve Uzm.Vet.Barbaros ahin'e,

Ba ta Pamukkale Üniversitesi Kalp Damar Cerrahi Yo un Bakımı ve Servisinde görevli

çalı ma arkada larım olmak üzere hastanemizin tüm çalı anlarına,

Te ekkürlerimi sunarım,

Dr.Okan CO KUN

## S İMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AA :	Ara idonik Asit
R :	skemi-Reperfüzyon
ADP :	Adenozin Difosfat
C5a :	Kompleman Faktör 5a
cAMP :	Siklik Adenozin Monofosfat
CPB:	Kardiyopulmoner Bypass
cGMP :	Siklik Guanozin Monofosfat
cNOS :	Konstitütiv-(Sabit) Nitrik Oksit Sentaz
COX :	Siklooksijenaz
DNA :	Deoksiribonükleik Asit
e-NOS:	Endotel Kaynaklı Nitrik Oksit Sentaz
ECAM :	Endotel Hücre Adezyon Molekülü
EDRF :	Endotel Kaynaklı Releasing Faktör
ELAM-1 :	Endotel Lökosit Adezyon Molekülü-1
e-NOS :	Endoteliyal Nitrik Oksit Sentaz
ERK	Ekstraselüler Sinyal-Regulated Kinaz
Fe <sup>+2</sup> :	Ferröz Demir
Fe <sup>+3</sup> :	Ferrik Demir
GpIIB-IIIa :	Glikoprotein Iıb-Iııa
GSH :	Glutasyon Redükte
GSSG:	Glutasyon Okside
G-Px:	Glutasyon Peroksidaz
HE :	Hemotoksilen Eozin
H F-1 :	Hipoksi Uyarılabilir Faktörü 1
HMGB-1:	High Mobility Group Protein-1
HRE :	Hipoksi Response Element
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> :	Hidrojen Peroksit
:	nhibitör Protein Beta
CAM-1 :	ntraselüler Adezyon Molekülü 1
GF :	nsulin benzeri büyüme faktörü
L :	nterlökın
iNOS :	ndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
LT :	Lökotrien
Lasp-1:	Aktin Ba layıcı Lim Ve SH3 Protein-1
LFA-1:	Lökosit Fonksiyon Antijeni-1 (CD11a/Cd18)
L RE:	Akci er skemi Reperfüzyon Ödemi
LOOH:	Lipid Hidroperoksit

Mac-1:	Makrofaj Antijeni-1 (CD11b/Cd18)
MDA :	Malondialdehit
MMP:	Matriks Metalloproteinaz
MODS:	Multipl Organ Disfonksiyon Sendromu
MPO :	Myeloperoksidaz
NADPH :	Nikotinamid Adenin Dintükleotid Fosfat
NF-KB :	Nükleer Faktör Kappa Beta
NO :	Nitrik Oksit
NO <sub>2</sub> :	Azot Dioksit
NOS:	Nitrok Oksit Sentaz
O <sub>2</sub> <sup>-</sup> :	Süperoksit Radikali
OH :	Hidroksil Radikali
PAF :	Platelet Aktivasyon Faktörü
PDGF :	Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü
PECAM-1:	Platelet Endotel Adezyon Molekülü
PG :	Prostoglandin
PMNL :	Polimorfonükleer Lökosit
PSGL-1:	P-Selektin Glikoprotein-1
ROS :	Reactive Oksijen Türleri
S RS:	Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SOD:	Süperoksit Dismutaz
SOR :	Serbest Oksijen Radikalleri
TAS:	Total Antioksidan Durum
TNF- : :	Tümör Nekroz Faktörü Alfa
TOS:	Total Oksidan Durum
TxA <sub>2</sub> :	Tromboksan A <sub>2</sub>
VCAM :	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
VEGF :	Vasküler Endotel Büyüme Faktörü
XD :	Ksantin Dehidrogenaz
XO :	Ksantin Oksidaz



<b>EK LER D Z N</b>		<b>Sayfa no</b>
<b>ekil 1 :</b>	Dismutasyon ve peroksidasyon	26
<b>ekil 2 :</b>	Hipoklorik asit oluşumu	27
<b>ekil 3 :</b>	Fenton reaksiyonu	28
<b>ekil 4 :</b>	Haber weiss reaksiyonu	28
<b>ekil 5:</b>	Peroksinitrit oluşumu	28
<b>ekil 6:</b>	Ksantin oksidoredüktaz yolu ile ürik asit ve süperoksit oluşumu	28
<b>ekil 7:</b>	Prostaglandin,tromboksan ve Lökotrien sentezi	40
<b>ekil 8:</b>	Iloprost	41
<b>ekil 9:</b>	PGE1	41
<b>ekil 10a ve 10b:</b>	İnfrarenal Aortik Oklüzyon	48
<b>ekil 11a ve 11b:</b>	Plazma MDA değerlerinin dağılımı	53
<b>ekil 12a ve 12b:</b>	Akciğer MDA değerlerinin dağılımı	54
<b>ekil 13a ve 13b:</b>	Plazma TAS değerlerinin dağılımı	54
<b>ekil 14a ve 14b:</b>	Plazma TOS değerlerinin dağılımı	54
<b>ekil 15a ve 15b:</b>	Akciğer SOD değerlerinin dağılımı	55
<b>ekil 16</b>	Hasarsız doku	56
<b>ekil 17</b>	Grade I hasar	56
<b>ekil 18</b>	Grade II hasar	56
<b>ekil 19</b>	Grade III hasar	57
<b>ekil 20:</b>	Gruplara göre skor ortalamaları	57
<b>ekil 21:</b>	Ortalama plazma MDAdeğerleri ve ortalama akciğer skorları	58

**TABLolar D Z N**

		<b>Sayfa no</b>
<b>Tablo 1</b>	Reaktif Oksijen Türleri	20
<b>Tablo 2</b>	Reaktif Azot ve Klor Türleri	20
<b>Tablo 3</b>	lomedin grubu biyokimyasal de erler	51
<b>Tablo 4</b>	PGE1 grubu biyokimyasal de erler	51
<b>Tablo 5</b>	Kombine ilaç grubu biyokimyasal de erler	51
<b>Tablo 6</b>	Kontrol grubu biyokimyasal de erler	52
<b>Tablo 7</b>	Sham grubu biyokimyasal de erler	52
<b>Tablo 8</b>	Grupların biyokimyasal ortalama, standart sapma ve median de erleri	52
<b>Tablo 9</b>	Histopatolojik Skorların dağılımı	55
<b>Tablo10:</b>	Ortalama Akci er Skorları	57

## ÖZET

### **Alprostadil ve iloprost'un alt ekstremite iskemi/reperfüzyonu sonrası gelişen akciğer hasarı üzerine koruyucu etkilerinin karşılaştırılması**

Dr.Okan Coşkun

İskemi ve reperfüzyon hasarı akciğer transplantasyonu, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalıkları gibi bazı durumların patofizyolojisinde ve tedavisinde etkilidir. Alt ekstremite iskemi reperfüzyon hasarında akciğer bu etkiyle ilk karşılaşılan organ olarak hasarın incelenmesine uygun bir modeldir. Prostosiklinler, vazodilatasyon ve antiagregan etkileriyle periferik arter hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı, rat infrarenal abdominal aortasında iskemi-reperfüzyon sonrası oluşan akciğer hasarını azaltmada, reperfüzyon periyodunda intravenöz infüzyonla verilen alprostadil'in iloprost kadar etkin olduğunu göstermektir. Çalışmamızda otuz beş adet wistar-albino rat rastgele ve eşit sayıda (n=7) olarak beş gruba ayrıldı. 2 saat infrarenal aort klempleme sonrası reperfüzyon süresince PGE<sub>1</sub> grubuna 50ng/kg/dk dozda ve iloprost grubuna 20ng/kg /dk dozda medikasyon 2cc SF içinde, kombine ilaç grubunda iki doz toplamı 2cc SF içinde, kontrol grubunda 2cc SF 2 saat süreli infüzyon uygulandı. Sham grubuna sadece laparotomi uygulandı. Süre sonunda kan ve akciğer örnekleri alınarak Akciğerde dokusunda SOD, MDA, plazmada MDA, TAS ve TOS çalışıldı. Akciğer örnekleri hematoksilin-eozinle boyandı, histopatolojik incelemeler yapıldı.Kontrol grubunda plazma MDA düzeyi sham grubundan anlamlı derecede yüksek saptandı(p=0.003), kombine ilaç grubunda, plazma MDA değerleri kontrol grubundan anlamlı derecede düşüktü(p=0.003). Iloprost grubunda plazma MDA değerleri PGE<sub>1</sub> grubuna göre düşüktü ancak anlamlı fark yoktu. Histopatolojik incelemede kontrol grubunda kombine gruptan(p<0.001) ve PGI<sub>2</sub> grubundan (p=0.007) yüksek skorlar görüldü. SOD akciğer dokusu, TAS ve TOS değerleri tüm gruplarda benzerdi ve gruplar arası anlamlı farklılıklar bulunmadı. PGE<sub>1</sub> grubu PGI<sub>2</sub> grubundan yüksek skorlar gösterdi ancak PGE<sub>1</sub> grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Çalışmanın sonuçları iskemi ve reperfüzyonla oluşan akciğer hasarının PGI<sub>2</sub> ve PGE<sub>1</sub>'in

kombine kullanımı ile gerileyebileceğini gösterdi. Iloprost'un daha düşük Akciğer skorları ve MDA serum düzeyleri ile iskemi-reperfüzyonla oluşan akciğer hasarını azaltmada daha etkili olabilir. Plazma MDA düzeyleri ve histopatolojik skorların uyumu serum MDA düzeyinin doku hasarını göstermede sensitif olabileceğini düşündürmektedir. Akciğer dokusunda iskemi-reperfüzyon hasarında oksijen radikallerinin etkisi gösterilememiştir. Akciğerde iskemi ve reperfüzyonla ilk karşılaşılacak doku olması nedeniyle inflamatuvar yanıtın en şiddetli olduğu dokudur. Iloprost ve PGE<sub>1</sub> direkt vazodilatasyon, sitoproteksiyon, membran stabilizasyon, antiagregan, anti inflamatuvar etkilerle hasarı azaltabilir. PGE<sub>1</sub> ve PGI<sub>2</sub> beraber kullanıldığında akciğer reperfüzyon hasarı ile ilişkili hastalıkların tedavisinde etkili olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** iskemi-reperfüzyon hasarı, sitoproteksiyon, transplantasyon, oksijen radikali

## SUMMARY

### **Comparison of protective effects of ilomedin and alprostadil on lung injury after lower extremity ischemia and reperfusion.**

Dr. Okan Co kun

ischemia reperfusion injury is effective on physiopathology and treatment of some circumstances such as lung transplantation, coronary artery disease, and periferic artery disease. Lung is the first effected organ from ischemia reperfusion injury and is an appropriate model to investigate the injury. Prostocyclins are used for the treatment of periferic artery disease with their vasodilatation and antiaggregative effects. The aim of the study is to prove PGE<sub>1</sub> infusion during reperfusion is more effective than PGI<sub>2</sub> infusion on reducing lung injury after ischemia reperfusion with infrarenal aortic clamping in rats. Thirty five wistar-albino rat randomised into 5 (n=7) groups. After 2 hours of aortic clamping, drugs infused in PGE<sub>1</sub> group 50ng/kg/min and in PGI<sub>2</sub> group 20ng/kg /min doses in 2cc SF for 2 hours. Laparotomy was done solely in sham group. After 2 hours, blood and lung tissue samples were taken, SOD and MDA were studied on lung tissue and MDA, TAS, TOS were studied in blood plasma. Histopathological survey were studied on hematoxylin-eosin stained lung preparations. Plasma MDA levels of control group were significantly higher than sham group(p=0.003), Plasma MDA levels of combined drug group were significantly lower than control group(p=0.003). Plasma MDA levels of PGI<sub>2</sub> group were lower than PGE<sub>1</sub> group without any significant difference. Histopathological findings of control group showed scores higher than combined drug group(p<0.001) and PGI<sub>2</sub> group (p=0.007). SOD lung, plasma TAS and plasma TOS levels were similar in all groups and no significant differences were found. Histopathological scores in PGE<sub>1</sub> group were higher than PGI<sub>2</sub> group without any significant difference. Results of the study demonstrated that PGI<sub>2</sub> and PGE<sub>1</sub> combination reduced the injury of ischemia and reperfusion on lung. PGI<sub>2</sub> seems to be more effective on ischemia reperfusion injury with lower histopathological scores and lower plasma MDA levels. Correlation of plasma MDA levels and

histopathological scores determines that plasma MDA may be a sensitive test to reveal lung injury. This study didn't show any effect of oxygen radicals on ischemia reperfusion injury. Lung is the first imposed tissue to ischemia and reperfusion and is also the most effected from inflammation response. PGI<sub>2</sub> and PGE<sub>1</sub> can suspend injury with direct vasodilatation, cytoprotection, membrane stabilisation, antiaggregation, anti inflammatory effects. PGE<sub>1</sub> and PGI<sub>2</sub> when used together, may be effective in treatment of diseases associated with reperfusion injury of lung.

**Key Words:** ischemia-reperfusion injury, cytoprotection, transplantation, oxygen radical



### 3.GİRİŞ

Kalp cerrahisinin ilk dönemlerinden beri kalbin kendini kanlandırması ve devamlı hareket halinde olması, cerrahi yaklaşımlarla ilgili şüphe ve tartışmalara neden olmuştur. Kardiyopulmoner baypas yönteminin gelişimi ve sonrasında miyokardiyal koruma tekniklerinin önem kazanması ile iskeminin ve reperfüzyonun etkileri üzerine sayısız araştırma yapılmıştır. Bu çalışmaların sonucu olarak iskemi ve reperfüzyonun etkilerinin çok sayıda hastalığın ve durumun oluşum mekanizmasının temelinde olduğu anlaşılmış, ayrıca organ nakli gibi alanlarda da reperfüzyon hasarının azaltılması önem kazanmıştır.

İskemi belli bir dokuya giden kan akımında çeşitli sebeplerle azalma veya durma sonucu dokunun yaşamsal gereksinimlerinin belli bir süre boyunca sağlanamamasıdır. Akut iskeminin anlaşılmasında akut arter okluzyonunu gösteren makroskobik kriterler iskemik dokuda soğukluk, solukluk, nabızsızlık, ağrı ve parestezidir(1). Gecikmiş iskemide bu bulgulara motor kayıp eklenir. Akut iskeminin uzun süre devam etmesiyle geri dönüşümsüz iskemi ve doku nekrozu gelişir. Kronik iskemide ise kollateral oluşumu ve dokunun iskemiye adaptasyonu ile farklı klinik durumlarda semptomlar hafif olabilir veya hiç olmayabilir(2).

Hipoksi, dokuya giden oksijen seviyesinde azalma olup iskemide meydana gelen toksik metabolitlerin birikimi hipoksizde görülmez. Oksidatif fosforilasyon için kullanılan oksijen ortamda bulunmazsa metabolizma glikoliz ve substrat düzeyinde fosforilasyon şeklinde devam eder ve ATP sentezi sekteye uğrar. Laktik asit üretimi ortam pH'ını düşürür ancak tek yönlü enzim olan Fosfofruktokinaz-1 (PFK1), düşük pH ile inhibe olduğundan laktik asit üretimi de sınırlanır. Laktat, laktik asidin sodyum veya potasyum tuzu olup laktatı karaciğer ve kalp kası hücreleri piruvata çevirebilirken iskelet kası hücresi bunu yapamaz, egzersizde iskelet kasında biriken laktik asit sistemik dolaşım ile karaciğere taşınarak tekrar piruvata çevrilebilir. Kori siklusu periferde glukozu laktata, KC'de laktatı glukozu çevirmektedir(3). Uzayan iskemi sırasında, hücre membran bütünlüğü bozularak, ekstraselüler matrikse Ca ve fosfolipid salınmaktadır.

Atmosferde oksijenin varlığı yaşam için gerekli enerjinin sentezini sağlamasından beri hayatın temel taşı olmuştur. 1 mol O<sub>2</sub> 3 mol ATP sentezlenmesini sağlayabilir. Atomik oksijen 8 proton içeren nükleus, 8, 9 veya 10 nötron içerir. Oksijenin 3 doğal izomeri 16, 17 veya 18 nükleon içerir ve nükleon sayısı ile isimlendirilirler. Bu üç izomer sırayla %99,7, %0,04 ve %0,2 oranında bulunurlar(4).

Nükleon sayısı değişikliğine rağmen elektron sayısı hep 8 dir. İlk 3 yörüngede ikişer son iki yörüngede birer elektron vardır. Son yörüngede tek elektronu olan element serbest radikal olarak isimlendiğinden Atomik Oksijen ( $O$ ) bir radikaldir. Moleküler oksijen de her iki atomunun yörüngeleri birleşmeyeceğinden biradikaldir,  $O_2$  veya  $O_2$  şeklinde temsil edilir(4).

Serbest oksijen radikalleri aerobik metabolizması olan hücrelerde normal şartlarda az miktarda meydana gelen dış yörüngelerinde bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron içeren yapılardır(5).Elektron veya hidrojen kaybeden her substans “okside”, elektron veya hidrojen alan her substans “redukte” olarak tanımlanır(4).

Reaktif türler hücrelerde reaktif oksijen türlerine dönüşme eğilimindedir. Bu eğilimin sebebi reaktif oksijen türlerinin reaksiyonlarında son ürününün  $H_2O$  olmasıdır. Vücutta büyük miktarda reaktif türün bulunması oksidatif stres denen duruma yol açar(4).

$O_2$  prematürelde reaktif oksijen türleri oluşumu nedeniyle retrolental fibroplazi veya ventilasyonla pulmoner lezyonlara yol açtığından toksik potansiyele sahiptir. Ayrıca oral kontraseptif kullanan kadınlar oksidatif strese maruz kalır ve Yüksek  $O_2$ , Antiproteazlar yani antikoagülan enzimler oksidasyona trombin gibi proteazlardan daha duyarlı olduğundan sonuç kontraseptiflerin en sık yan etkisi olan trombus oluşumu olabilir.Oksidatif stres akut iskemik epizodu hızlandırır ve antioksidanlar bu hasarın şiddetini veya sıklığını azaltabilir(4).

Bu çalışmada reaktif oksijen türlerinin oluşumunda etkili enzim düzeylerini tespit ederek ve doku histopatolojilerini karşılaştırarak  $PGE_1$ 'in  $PGI_2$  gibi akciğer dokusunda reperfüzyon hasarını önleyebileceği hipotezi atılmıştır.



#### 4.GENEL BİLGİLER

Reperfüzyonla oluşan hücre hasarının tipik özellikleri, hücrel geçirgenlik artışı ve şişme ile hücre iskelet değişiklikleridir. Bu durum doku ödemi ve kapiller kan akımı azalmasıyla sonuçlanır(6). Reperfüzyonun belli bir zaman aralığından sonra gerçekleşmesi durumunda doku hasarını arttırmaktadır(7). I-R hasarı oksidan üretimi kompleman aktivasyonu, lökosit endotel adezyonu, platelet lökosit agregasyonu artmış mikrovasküler geçirgenlik ve azalmış endotel bağımlı gevşemeyle karakterizedir(8).

Reperfüzyonla beraber ortama eklenen oksijen, radikal oksijen türleri oluşturup reperfüzyon hasarına(9) ve lipid peroksidasyon reaksiyonuna neden olmaktadır. Lipid peroksidasyonu hem membran geçirgenliğini artırmakta hemde kemotaktik etkileriyle nötrofil aktivasyonu yaparak serbest oksijen radikallerinin ve proteolitik enzimlerin salgılanmasını daha da artırır. Artan biyomembran hasari, poliansatüre yağ asitlerinin açığa çıkmasına ve yağ asidi radikallerinin oluşmasına neden olmaktadır. Neticede reperfüzyon ile iskemi sırasında oluşan doku hasari daha da artmaktadır(9).

Reperfüzyonla oksijen radikalleri yanında Lökotrienler ve diğer inflamatuvar mediatörler oluşur ve tümü sistemik dolaşıma karışır(10). Reperfüzyon sonrası iskemik doku lökosit göçü ve lökosit-endotel adezyonu; TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , PAF, kompleman sistem ve SOR aracılığıyla gerçekleşir(11). Makrofaj kaynaklı TNF- $\alpha$  ve IL-1, endotel hücrelerini etkileyerek ICAM-1 ve VCAM-1 ekspresyonunu artırır. Lökosit endotel etkileşimi endotel p-selektin yüzey ekspresyonu artışının lökosit PSGL-1 ile etkileşimi ile başlar(12,13). Bu düşük affiniteli bir bağlanma olup “lökosit yuvarlanması” da denir(8). Sıkı tutunma lökositlerin  $\beta_2$ -integrinleri CD11/CD18 ve CD11b/CD18’in endotel ICAM-1 reseptörüne tutunması ile olur(8). Platelet endotel adezyon molekülü (PECAM-1) endotel hücre bağlantılarında bolca eksprese edilir ve lökositin interstisyel kompartmana geçişini sağlar(8,13).

Kalp ve akciğerler, vücudun herhangi bir bölgesindeki iskemik alan reperfüzyonunda, toksik oksijen radikalleri ile ilk karşılaşan ve etkilenen organlardır(11). Makromoleküllere artmış geçirgenlik, lökosit adezyon ve emigrasyonunun stimülasyonu ve reflow fenomeni iskemik mikrovasküler karakteristik yanıtlardır. Reperfüzyon sonrası lökosit göçünün devamı, lökositlerin serbest oksijen radikali ve proteolitik enzim sentezi ve kapiller obstrüksiyon hasarın artarak devam etmesine sebep olur(14). Reperfüzyonla iskemik dokuda biriken ilk hücreler plateletler olup endotel aktivasyonu ve lökosit birikimine katkıda bulunurlar.

Endotel aynı zamanda iskemi reperfüzyon hasarının önemli bir koruyucusu olan Nitrik Oksit(NO) kaynağıdır(15). NO, Larginin'in guanido grubundan(16) nitrik oksit sentazlar(NOS) olarak bilinen enzimlerle sentezlenir(17). NOS'lar Nikotinamid adenin dinükleotid fosfatı(NADPH) ve oksijeni kosubstrat olarak kullanır(18). Endotelial NOS(eNOS) indüklenebilir NOS (iNOS) ve nöronal-NOS olmak üzere 3 formu vardır(19,20). NO, fenton reaksiyonu ile hidroksil oluşumunu arttırabilirken, peroksinitrit oluşumu ile reperfüzyon hasarını arttırabilir(21). NO, prostasiklin, adenozin ve reaktif oksijen türevleri(ROT) platelet aktivasyonu ve platelet aracılı hasarı kontrol eder(22).

Pürin metabolizmasındaki ksantinden ürik asit sentez basamaklarında ksantin oksidoredüktaz enzimlerin her iki formu da aktif halde bulunur(22) ancak Ksantin dehidrogenaz hâkimiyeti vardır(4). Hipoksantin'i sırasıyla ksantin ve ürik asite çevirir.

Ksantin dehidrogenaz bu fonksiyonu sırasında NAD kullanır ve oksijene ihtiyaç duymaz. Doku iskemisi sırasında ise, enzimin Ksantin oksidaz formu aktive olur(4). İskemik dönemde, hipoksiye bağlı, hipoksantin birikir, reperfüzyonla birlikte oksijen ortama eklenince Ksantin oksidaz aktivitesi ile hipoksantinden süperoksit radikali meydana gelerek reaktif oksijen radikali patlaması oluşur(4).

Reperfüzyon hasarının değerlendirilmesinde, oksijen radikallerinin etkinliğini saptamak için SOD, Katalaz(23,24), Glutasyon Peroksidaz(24) benzeri antioksidan enzim sistemlerinin aktivasyonunun ölçülmesi veya MDA(23,25) ve lipid hidroksil gibi son ürün ve ara formların düzeylerinin ölçümü yapılmaktadır. Dokuda Total Antioksidan Kapasite (TAS) ve Total Oksidan Kapasite (TOS) ölçümü ile oksidoredüktan enzimatik faktörün net aktivitesini gösterilebilir(26).

Antioksidan özellikte pek çok ilaç reperfüzyon hasarını azaltma yönünde etkili iken organlarda antioksidan enzim yapı ve mekanizmalarının farklılıkları nedeni ile antioksidanların etkinlikleri mikroçevrenin şartlarına bağlıdır.

PGE<sub>1</sub> ve PGI<sub>2</sub>'nin iskemi-reperfüzyona bağlı uzak organ hasarı üzerine koruma fonksiyonlar bilinmektedir ve pek çok çalışmada etkinlikleri gösterilmiştir. PGI<sub>2</sub> ve PGE<sub>1</sub> iskemi ile uyarılan lökosit endotel hücre etkileşimini ve hasarı azaltabilir(27) ancak etkinliklerinin karşılaştırılmasında sınırlı bilgi mevcuttur. PGI<sub>2</sub>, PGE<sub>1</sub>'den daha uzun ömürlü ve daha az yan etkiye sahiptir(28). PGI<sub>2</sub> Lipopolisakkaritle uyarılmış insan monositlerinde TNF- $\alpha$  ve IL-6 sentezini azaltır(29).

## 4.1 REAKTİF TÜRLER VE SERBEST RADİKALLER

Reaktif oksijen türleri ile oluşan hasar yanlış olarak serbest radikal hasarı olarak tanımlanmaktadır. Serbest radikal teriminin toksik potansiyeli temsil etmesi doğru değildir çünkü Mendelev'in periyodik tablosundaki 103 elementten 85 i serbest radikaldir, ancak biyolojik bir substratı okside etme kapasitesi toksisitenin daha önemli bir belirleyicisidir ve bunlar reaktif türler olarak tanımlanır(4). Bu reaktif türler serbest radikaller ve radikal olmayanlardan oluşan Reaktif oksijen türleri(30), reaktif klor türleri ve reaktif nitrojen türleridir(4,30).

### 4.1.1 Reaktif oksijen türleri:

Moleküler Oksijen'in son iki yörüngesindeki eşlenmemiş elektronların eşlenme ihtiyacı reaktif oksijen türlerinin oluşum nedenidir(4). Sonuçta H<sub>2</sub>O oluşturma amacı ile reaksiyonlara girerken çeşitli basamaklarda Oksijenden daha oksidan ara formlar oluşur, bu formlara reaktif oksijen türleri (ROS) denir.

Normooksik şartlarda ve normal homeostaz durumunda sınırlı miktarda oluşan ve hemen Süperoksit dismutaz (SOD) aracılığı ile ortadan kaldırılan Süperoksit radikali iskemi ve reperfüzyonla beraber oksijenin ortama eklenmesi ile enzim kapasitesini aşan miktarlarda oluşur.

Akut iskemiye maruz kalan ekstremiteye, reperfüzyon sağlanması ile hipoksik hasarın azalması beklenirken paradoksik olarak doku hasarı artmaktadır(31). İskemik kalan endotel süperoksit radikalinin ana kaynağıdır(32). endojen serbest radikallerin diğer kaynakları oksijen, NO, uyarılmış nötrofil, mitokondriyal elektron transport sistemi, endoplazmik retikulum, peroksizom ve plazma membranıdır(33).

Süperoksit reaktif ve hasar verici olan hidroksil radikalinin üretimini sağlar. SOD süperoksidi, hidrojen peroksite çevirirken, reperfüzyon sırasında oluşan hidrojen RNOS(reaktif nitrojen türleri), özellikle de peroksinitrit fizyolojik yaşlanmada etkilidir, prostaglandin endoperoksit sentazı inhibe ederek trombosit hiperaktivasyonuna neden olur(34).

SERBEST RADİKALLER	Formül	RADİKAL OLMAYANLAR	Formül
Reaktif Oksijen Türleri			
Oksijen	$O_2^{\bullet a}$	Tekil oksijen	$\Delta$ veya $\Sigma O_2^b$
Süperoksit	$O_2^{\bullet -a}$	Hidrojen peroksit	$H_2O_2$
Hidroksil	$OH^{\bullet a}$	Ozon	$O_3$
Hidroperoksil	$HO_2^{\bullet a}$	Hipokloröz asit	$HOCl$
Peroksil	$RO_2^{\bullet}$	Hipobromöz asit	$HOBr$
Alkoksil	$RO^{\bullet}$	Organik hidroperoksit	$ROOH$
Karbonat	$CO_3^{\bullet -}$	Peroksinitrit	$ONOO^-$
Karbondioksit	$CO_2^{\bullet -}$	Peroksinitröz asit	$ONOOH$

Tablo1:ReaktifOksijenTürleri

Reaktif Klor Türleri			
Atomik klor	$Cl^{\bullet}$	Hipoklorik asit	$HOCl$
		Nitrilklorid	$NO_2Cl$
		Kloramin	$RNHCl$
		Klorin gazı	$Cl_2$
Reaktif Azot Türleri			
Nitrik oksit	$NO^{\bullet}$	Nitröz asit	$HNO_2$
Nitrojen dioksit	$NO_2^{\bullet}$	Peroksinitrit	$ONOO^-$
		Peroksinitröz asit	$ONOOH$
		Alkil peroksinitrit	$ROONO$
		Nitrilklorid	$NO_2Cl$

Tablo 2: reaktif Azot ve Klor tipleri a- $O_2, H_2O$  dönüşümünde ara form b-UV radyasyonla oluşur(4)

## 4.2 İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARI

İskemi hasarının oluşumunda metabolik değişiklikler, serbest radikaller, lökosit endotel etkileşimi, platelet disfonksiyonu, mitokondri fonksiyon kaybı ve kompleman sistemi etkileşimli olarak rol oynar. Reperfüzyon hasarı oluşmasında iskeminin başlattığı inflamatuvar süreçler yanında hücre düzeyinde homeostazın sağlanmasında etkili enzimatik faktörlerin oksidasyon redüksiyon çifti olma özelliklerinin etkisi önemlidir. Tüm antioksidanlar proksidan olabilir(4). Reperfüzyonla oksijen radikalleri, lökotrienler ve diğer inflamatuvar mediatörlerin oluşumu artar ve sistemik dolaşıma karışır(10).

### 4.2.1 İskemi ve Metabolik Değişiklikler:

Hipoksi ile metabolizma substrat düzeyinde fosforilasyon şeklinde devam eder ve ATP sentezi sekteye uğrar. ATP yıkılırken ADP, AMP, inozin ve hipoksantin oluşur. Laktik asit ve hipoksantin dokuda birikir(4).

Hücre iskeleti ve çekirdekte de hidropik değişiklikler başlar. Membran disfonksiyonu ve geçirgenlik artışı ile biriken hücre zarı fosfolipidleri hücre içi kalsiyum artışına bağlı fosfolipazların aktivasyonu ile yıkılır. Anaerobik metabolizmanın etkisi ile hücre içi Na düzeyi artarken H iyonu hücre dışına çıkar. Na-Ca kanalları hücre içindeki Na ve Ca un karşılıklı değişimi ile hücre içi Ca artar. ATP olmadığı için Na-K ATPaz etkin değildir. Ribozom ve mitokondrial disfonksiyon ile protein sentezi durur ve ozmotik membran yük artışı, hücre içi Ca artınca mitokondride şişme ve matrikste Ca birikimi meydana gelir. Hücre içi Ca artışı ATPaz, Fosfolipaz, Proteaz ve Endonükleaz aktivasyonu ile biyomembran bütünlüğünün bozulmasına ve fosfolipid salinimine neden olmaktadır(1). Fosfolipaz A2 aktivitesi ile membran fosfolipidlerinden araşidonik asit serbestlenir. Lizozom membranı hasarı ile enzimler sitozole sızar. İskemik süreç başladıktan sonra aktive olan kaskadlar iskeminin düzelmesi ile bir kısmı geri dönebilecek değişikliklere yol açarlar. Endotel disfonksiyonu ile NO ve prostosiklin düzeyleri azalarak vazokonstriksiyon meydana gelir. Kompleman aktive olur, endotelin/NO oranı ve PAF sentezi artar(11). Nükleik asit kaybı meydana gelip, iskemik mitokondrial ve hücre zarı hasarının kritik bir seviyeye gelmesinden sonra hasar geri dönüşümsüz olacaktır.

#### 4.2.2 Lökosit Endotel Etkileşimi:

Dokulara lökosit yayılımı iskemi reperfüzyon hasarının şiddetini belirler. Lökositlerin yüzeyindeki hücre adezyon molekülleri endotel hücrelerindeki ligandları ile etkileşirler ve kan akımının dışına emigrasyonu sağlayan son derece koordineli olaylar serisini başlatırlar(35).

İnflamatuar stimuluslarla spesifik moleküler sinyal ekspresyonu ile monosit nötrofil, eozinofil, lenfosit veya diğer lökositlerden ilgili olanlar baskın hale gelse de bu lökosit tipinden bağımsız olarak serbest hareket eden lökositin yuvarlanma(36), sıkı tutunma ve emigrasyonu(8) ortak bir olaydır. Bu durum başta aktive lökositte veya endotel hücresinde eksprese olan adezyon glikoproteinleri, mikrosirkulasyondaki kan hareketi ile oluşan kuvvetleri, lökosit ve endotel yüzeyindeki elektrostatik itici kuvvetler, kandaki lökosit, plateletler ve endotel tarafından üretilen oksidanlar ve NO başta olmak üzere bazı faktörlerden etkilenir(37,38).

PMNL nötrofillerin dolaşımdan inflamatuvar bölgelere migrasyonu 3 aşamada gerçekleşir. İlk aşamada lökosit endotel hücre boyunca yuvarlanır(8). Lökositin damar duvarına gevşek teması lökosit, LTB<sub>4</sub>, C5a, PAF gibi kemoatraktanlarla ve kemoatraktan kemokinlere yaklaştırır(39). İlk etkileşim özellikle lökosit yüzeyinde bulunan L selektin ve endotel hücrede bulunan P ve E selektin gibi glikoproteinler aracılığı ile ilişkili ligandları LEWIS x ve A kan grubu antijenleri arasında olur(40). P-selektin iskemi reperfüzyon sonrası mikrovasküler düzeyde lökosit yuvarlanma ve endotele tutunmanın erken fazında rol oynar(41). P-selektin ve L-selektin, PAF ve Beta-2 integrinler nötrofillerin başlangıçtaki medyatörüdür. Sonrasında E-selectin, İL-8 ve  $\beta_2$ -integrin'in İCAM-1 ile etkileşimi devreye girer(33) Kemokinler lökosit üzerindeki reseptörleri bağlayarak G protein aracılığı ile  $\beta_2$ -integrinleri aktive eder(40). İkinci aşama olarak lökosit endotel duvarına adhere olur. Adherensi sağlayan hücre adezyon molekülleri iki ana kategoride yer alır. Bunlar immunglobulin süperailisinin üyeleri ICAM ve VCAM ve membran ilişkili glikoproteinler olan selektinlerdir. Makrofaj kaynaklı TNF- $\alpha$  ve IL-1'in endotel hücresine etkisi ile İCAM-1 ve VCAM-1 doku adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır(42). Vasküler yatakta oluşan endotel hasarı ile endotelde VCAM-1 ve NF- $\kappa\beta$  üzerinden ICAM-1 ve E-selektin gibi hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonu artar. E selektin aracılığı ile sitokinle aktive olmuş endotel hücrelerine bağlanan nötrofiller İL-8 ile karşılaşır  $\beta_2$ -integrinleri aktive eder ve transmigrasyona uğrar. Sonrasında E selektin azalırken İCAM-1 ve VCAM-1 artmaya devam eder. Bu aşamada endotel yüzeyi önce nötrofil adezyonu için sonra da monosit

adezyonu için uyumlu bir hale gelir(33). Lökosit yüzeyindeki  $\beta 2$  integrin ve endotel yüzeyindeki VCAM-1 / ICAM-1 etkileşimi güçlü adezyonla sonuçlanır (43). Bunu platelet endotel hücre adezyon molekülü-1 (PECAM-1) aracılı lökosit diapedezi izler (33,44) ve adhere olan çok sayıda PMNL hedef dokuya ulaşarak hasara yolaçar. Reperfüzyonun 4.saattinden sonra gelişen akciğer hasarının lökosit fonksiyon antijeni(LFA-1) ve makrofaj-1 antijeni (mac-1) komponenti olan Beta 2 integrin (CD18) ve yüzey adezyon molekülü ICAM-1'e bağımlı olduğu görülmüştür(45,46).

Serbest radikal oluşumu ile endotelden inflamatuvar mediatörlerin sekresyonu arasındaki ilişki tam olarak ortaya konamamakla beraber NO proinflamatuvar protein sentezinde ve muhtemel olarak transkripsiyon faktörlerini etkileyerek transkripsiyon seviyesinde etki gösteren anahtar bir role sahiptir. Bu transkripsiyon faktörlerinden biri iskemi reperfüzyonun inflamatuvar proseslerinde etkili bazı genlerin ekspresyonunu düzenleyen nükleer faktör kappa beta (NF- $\kappa$ B) dır. NF- $\kappa$ B nerdeyse tüm hayvan hücre tiplerinde bulunan DNA transkripsiyonunu kontrol eden bir protein kompleksidir. Stres, sitokinler, serbest radikal, radyasyon, okside LDL(47) ve bakteriyel viral antijenler gibi stimuluslara hücre yanıtında görevlidir. NF- $\kappa$ B TNF- $\alpha$  , TNF- $\beta$  ve il-1-2-6 gibi kemokinlerin, İ-NOS ve uyarılabilir siklooksijenaz gibi enzimlerin ICAM-1, VCAM-1, E selektin, P selektin gibi adezyon moleküllerinin hızlı ekspresyonunu başlatır(48,49).

İskemik dokuda bir dizi inflamatuvar ve sitoprotektif bileşiklerin transkripsiyonel aktivitesinde kaymalar oluşur. Bu durum NF- $\kappa$ B nın da dahil olduğu transkripsiyon faktörü ailesi ile kontrol edilir(31). Aktivitedeki bu değişim hücresel düzeyde sitoprotektif etkilerinin yanında reperfüzyonla birlikte yıkıcı inflamatuvar yanıtla dönüşerek iskemi reperfüzyon (IR) hasarı olarak adlandırılan bir olguyu oluşturur. İskemi reperfüzyon durumunda NF- $\kappa$ B düzenleyen faktörlerden reoksijenizasyon anahtar uyarı gibi gözükmemektedir. İ $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B inhibitör protein ailesinin üyesidir. İ $\kappa$ B ile NF- $\kappa$ B aktivasyonu inhibe olur. Oksijen kaynaklı serbest radikaller kaspazlar denilen protein kinazların aktivasyonu ile NF $\kappa$ B'yı aktive eder(50).

NO, oksijen kaynaklı serbest radikalleri indirekt olarak inhibitör proteinleri arttırarak ve NF- $\kappa$ B etkisini inhibitör protein İ $\kappa$ B fosforilasyonunu önleyerek inhibe eder. Bu inhibisyon sonucu adezyon moleküllerinin sentezi azalır. NO üretiminde iskemi reperfüzyon hasarı sonrası dakikalar içinde gerçekleşen düşüş, İ $\kappa$ B düzeyinin düşmesi ve NF $\kappa$ B ve İ $\kappa$ B arasındaki dengenin bozulması ile sonuçlanarak endotel kökenli enzimleri de içeren proinflamatuvar proteinlerin, sitokinlerin ve adezyon moleküllerinin sentezi hızlanmaktadır(44).

Reperfüzyon sonrası iskemik doku lökosit göçü ve lökosit-endotel adezyonu; TNF- $\alpha$ , interleukin IL-1 $\beta$ , PAF, kompleman sistem ve SOR aracılığıyla gerçekleşir(11). TNF- $\alpha$  özellikle makrofajlardan salınır ve iskemik dokuda kemokin sentezini artırır ve NF- $\kappa$ B gibi inflamatuvar yanıtla ilişkili gen regülasyonunun düzenleyicisi olan transkripsiyon faktörlerini artırır(41).

TNF- $\alpha$  blokajının prostanoit ve lökotrienlerin salınımının azalmasına, interselüler adezyon molekülü ICAM-1, vasküler hücre adezyon molekülü VCAM-1 ve endotel hücresi/lökosit adezyon molekülü ELAM-1 de azalmaya, matris metaloproteinazları pro matris metaloproteinaz 1(MMP1) ve pro matris metaloproteinaz 3 (MMP3) de azalmaya neden olduğu gösterilmiştir(51).

Hipoksi-indüklenebilir faktör-1 (HIF-1) hipoksiye transkripsiyonel yanıtların düzenlenmesinde yer alan başlıca transkripsiyon faktörüdür(52). Hipoksi ile aktive olan HIF-1, hypoxia response element (HRE) üzerinden monosit ekstravagasyonu ve migrasyonunu sağlar(53) ayrıca VEGF sentezini düzenler(54). İskemiye sekonder hipoksi ile protein sentezi azalırken, vasküler endotelial yatakta VEGF-mRNA translokasyonu artarak VEGF sentezinde artış meydana gelir ve angiogenez uyarılır(55). Ancak HIF-1 $\alpha$ 'nın lökosit migrasyonuna etkisi VEGF ve HRE'den farklıdır(56). HIF-1 sentezi reperfüzyonla azalır(57). İskemik dönemde, bilinen en potent vazokonstriktör ajan olan endotelin sentezi artar(11).

#### **4.2.3 Serbest Radikaller:**

Akut iskemiye maruz kalan ekstremiteye, reperfüzyon sağlanması, oksijen kaynaklı serbest radikaller oluşturup reperfüzyon hasarına neden olur(1). Reperfüzyon hasarının şiddetini belirleyen oluşan serbest oksijen radikallerinin miktarı ile antioksidan mekanizmaların etkinliği arasındaki dengedir(1). Doku iskemisinin uzamasının ile daha çok serbest oksijen radikali oluşur, hipoksi ve asidoza bağlı olarak Sodyum pompası yetmezliği ile membran permeabilitesinde değişiklikler oluşur. Ayrıca biyomembran bütünlüğünün bozulmasına sekonder poliansatüre yağ asitlerinin açığa çıkması, oksijenin yeniden ortama girmesiyle yağ asidi radikallerin oluşmasına ve buna bağlı olarak lipid peroksidasyon reaksiyonuna neden olmaktadır.

Lipid peroksidasyonu hem membran geçirgenliğini artırmakta hemde aktive olduklarında serbest oksijen radikalleri ve proteolitik enzimler salgılayan lökositler üzerinde kemotaksis oluşturmaktadır. Neticede reperfüzyon ile iskemi sırasında oluşan doku hasarı daha da artmaktadır(1).



Serbest oksijen radikalleri oluşum mekanizması ve enzimlerin etkinlikleri dokular arasında farklılık göstermektedir. SOD(58), katalaz(59) ve glutatyon peroksidaz(60) etkinliklerinin yüksek olduğu doku ve organlarda reperfüzyon hasarının şiddeti daha düşüktür. Reperfüzyon hasarının şiddetinde serbest radikal oluşumuna karşı antioksidan mekanizmaların arasındaki denge temel belirleyici faktördür. Serbest oksijen radikal hasarı, iskemi reperfüzyon hasarının temel mekanizması olabilir.

Bu hasarda Serbest oksijen radikallerinin etki mekanizmaları:

- Hücre zarı fosfolipidlerinde peroksidasyonla membran bütünlüğünün bozulması.
- Kemotaktik özellikler gösterip endotel adezyon molekülü, kompleman ve sitokinde uyarılma ile reperfüze dokuda lökosit birikimi ve aktivasyonu.
- Yapısal protein ve enzimlerde bozulma.
- DNA üzerinde timinle etkileşerek kırılma.
- NO ile birleşerek peroksinitrit oluşturması.
- Hücre zarı Na-K ATP'az sistemini inhibe ederek hücre içi kalsiyum birikimi.
- No-reflow fenomenidir.

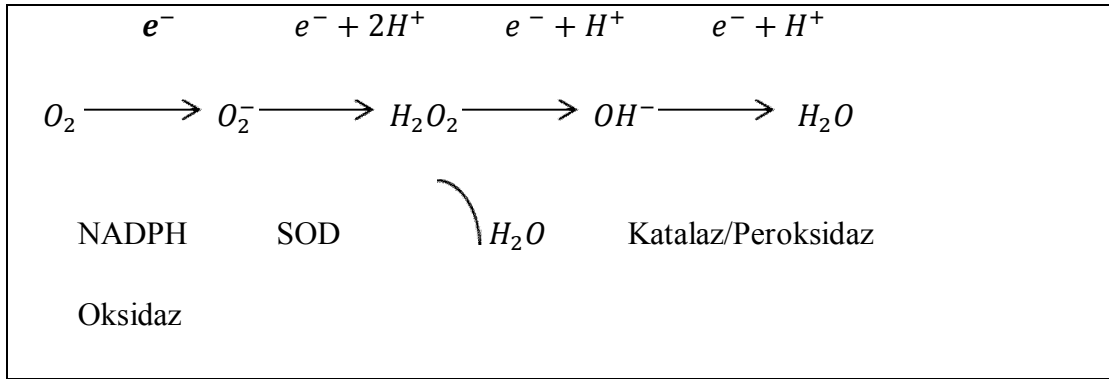
No-reflow fenomeni: Endotelial ve mikrovasküler disfonksiyona sekonder olarak dokuda yeterli akım sağlanamamasıdır. Ödem, endotel hasarı, spazm, nötrofil tıkaçlar “No reflow” fenomeni(61) patofizyolojisinden sorumludur.

#### **4.2.4 Oksidatif stres oluşumu**

Oksidatif stres oksidasyon artışı veya antioksidan savunmanın yetersizliğine bağlıdır. Protein, lipid ve DNA gibi yapılara hasar verebileceği için antioksidan savunmayı oluşturan bir grup enzimatik ve non enzimatik sistem tarafından kontrol edilir. Oksidatif stres 3 farklı yolla oluşabilir(4)

##### **1-Enerjetik yol:**

Mitokondride ATP üretimi ile ilişkilidir. Normal vucut fonksiyonu için günde 2100kcal gerekir. 1 ATP yaklaşık 7 Kcal oluşturduğundan yaklaşık 300mol ATP sentezlenir. 1 ATP içinse yaklaşık 100 Mol O<sub>2</sub> gereklidir. En azından bu oksijenin %1 kısmı ROS oluşturur. 100 mol O<sub>2</sub>'nin % 1'i 1mol O<sub>2</sub>, 300ATP için 3 Mol O<sub>2</sub> Kaskad dışına çıkar(4).



Şekil 1: Dismutasyon ve peroksidasyon

Bu prosesde 4 elektron kullanılmış olup su oluşturan bu reaksiyonun her basamağında reaktif oksijen türleri oluşur. Bu “kaçak” miktarı ATP senteziyle doğru orantılıdır. Katalaz veya peroksidazdaki defekt son reaksiyondaki  $OH^-$ ,  $H_2O$  dönüşümünü bozar(4).

Süperoksit’in hidrojen peroksit’e dismutasyonu özellikle düşük pH da spontan olarak veya SOD enzimi aracılığıyla gerçekleşir.(şekil 1) Normalde normoksik şartlarda ATP sentezi sırasında yan ürün olarak süperoksit oluşur ve mitokondride MnSOD(SOD 2) ile hemen  $H_2O_2$ 'ye çevrilir(62). SOD’un ayrıca sitozolik Cu-Zn SOD(SOD1) ve ekstraselüler SOD (SOD3) tipleri vardır. SOD aktivitesinde artış  $H_2O_2$  de artışa sebep olur ve  $H_2O_2$  biyolojik membranları kolayca geçer(4).

$H_2O_2$ , katalaz ve peroksidazlarla suya çevrilebilen difuze olabilen daha az toksik formdur. Ancak aşırı miktardaki  $H_2O_2$  de sinyal olarak etkili olabilir yada aşırı  $OH^-$  oluşumuna sebep olabilir.  $OH^-$  de lipid ve nükleer yapılara zarar vererek hücre fonksiyonlarını bozar ve mutajenezi uyarır(63).

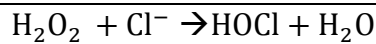
Serbest radikal teorisi yaşlanmaya ait 4 temel teoriden biridir(64). Down sendromunda SOD normal popülasyondan %50 kadar yüksektir(4,65). Bu hastalarda aşırı üretilen hidrojen peroksit SOD’un katalaz+peroksidaz toplamına oranındaki değişikliğe bağlı olarak tüm  $H_2O_2$  etkin şekilde  $H_2O$  ya dönüşemez ve oksidatif stres oluşur. Bu reaksiyonlar mitokondri matriksinde meydana geldiğinden ilk zarar gören yapıdır ve enerji üretiminin durması ile sonuçlanır. ATP olmayınca hücre apoptosis veya prematür yaşlanmaya maruz kalır(65).

SOD, Peroksidaz, katalaz ve Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) başlıca antioksidan etkili enzimlerdir(4,66). Glutasyonun tiyol grupları, serbest radikalleri

yakalar, serbest radikallerin yıkıcı etkilerini önleyen veya azaltan transferazlar, peroksidazlar gibi birçok enzimin substratı olarak görev yapmaktadır(63). Glutasyon suda çözünmekle birlikte biyolojik membranları lipid peroksidasyonuna karşı korumakta etkilidir.

**2-Reaktif yol:** Reaktif yol aynı zamanda oksidatif patlama olarak da isimlendirilir. Lökosit, makrofaj gibi reaktif bir hücrenin bakteri, virüs, oksitlenmiş lipoproteinler vs ile uyarımı sonucunda hücre membranında NADPH oksidaz aktivasyonu ile süperoksit üretilir(4).

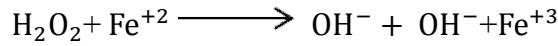
NOX protein ailesi: Fagosit NADPH oksidaza çok benzer yapıdaki NOX protein ailesi diğer üyeleri biyolojik membranlardan elektron transferi yaparak O<sub>2</sub> den süperoksit oluştururlar(67). NADPH oksidaz, NADPH, NADH ve FAD'ı C terminal ucuna bağlayıp NADPH dan O<sub>2</sub> ye elektron transferi yaparak süperoksit oluştururlar(68). 7 subtipi olmakla birlikte NOX1, NOX2 ve NOX4 vasküler hücrelerde en çok eksprese edilen ve damar duvarında ROS üretiminden en çok sorumlu tutulan gruplardır(68). Fagosit NADPH oksidaz ve NOX ailesi nin diğer üyelerinde süperoksit yan ürün olarak değil primer hedef olarak üretilir ve önceleri sadece fagosit fonksiyonlarından sorumlu tutulurken tüm dokularda bulunduğu, hücre içi sinyal iletiminde, yaşlanmada ve apoptoz ve reperfüzyon hasarındaki etkin rolleri olduğu sonradan anlaşılmıştır(64,69).



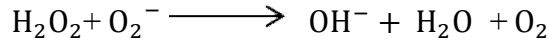
Şekil 2: Hipoklorik asit oluşumu

Süperoksidden Dismutasyonla oluşan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> , Cl<sup>-</sup> ve myeloperoksidaz varlığında hipoklorik aside dönüşür(şekil 2). Hipoklorik asit güçlü bir reaktif tür olup protein ve aminoasitleri oksitleyip gene güçlü oksidan ajanlar olan kloraminlere dönüştürür(63).

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> kısmen fenton reaksiyonu ile hidroksil radikaline de dönüşür(Şekil3) veya süperoksit varlığında haber weiss reaksiyonu ile su ve hidroksil oluşturabilirŞekil(4) (63).

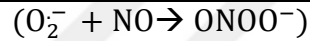


Şekil 3: fenton reaksiyonu



Şekil 4: Haber Weiss reaksiyonu

Reaktif hücrenin aktivasyonu ayrıca indüklenmiş nitrojen oksit sentaz (İNOS) yoluyla *NO* sentezini sağlar. Asidik ortamda *NO*, oksijenle *NO*<sub>2</sub> veya *N*<sub>2</sub>*O*<sub>3</sub> veya süperoksit radikali ile peroksinitrit oluşumunu sağlar. Peroksinitrit reaktif nitrojen türü olup, bu şekilde reaktif türlerden reaktif oksijen türleri oluşabilir ve ldl oksidasyonuna sebep olur. Süperoksit yoksa Cu iyonu varlığında ise *NO* LDL oksidasyonunu inhibe eder(70).

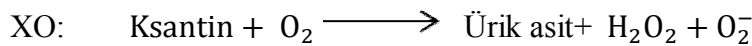
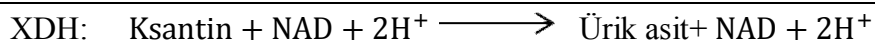


Şekil 5: Peroksinitrit oluşumu

Hipertansiyon reaktif yol üzerinden angiotensin II reseptörleri stimülasyonu ile NADPH oksidazı(71) aktive ederek oksidatif strese yol açar.

**3-Metabolik yol:** Süperoksit oluşturan pek çok metabolik yol vardır. En sık görülen araziidonik asitin prostoglandine dönüşümü, dopaminin norepinefrine dönüşümü ve ksantin oksidaz yoludur(4).

#### **Ksantin oksidoredüktaz yolu:**



Şekil 6: Ksantin oksidoredüktaz yolu ile ürik asit ve süperoksit oluşumu

Ksantin oksidoredüktaz 2 formda olabilir XDHG ve XO; bunlar pürin katabolizması son basamaklarında hipoksantinden ürik asit oluşumunda yer alırken hipoksik şartlarda nad indirgeyen Ksantin dehidrogenazın, ortamda oksijen azaldığında süperoksit oluşturan ksantin oksidaza dönüşmesine sebep olur(4,63). Ksantin oksidaz

O<sub>2</sub> ye ihtiyaç duyar iskemi sırasında O<sub>2</sub> bulunmadığından hipoksantin birikir ve O<sub>2</sub> bir anda ortama katıldığında masif bir oksidatif stres meydana gelir(63).Endotel hücrelerinde ROS üretimi başlıca NOS ve ksantin oksidaz yoluyla olur.

#### 4.2.5 Lipid Peroksidasyonu

Lipid peroksidasyonu hem membran geçirgenliğini artırmakta hemde aktive olduklarında serbest oksijen radikalleri ve proteolitik enzimler salgılayan lökositler üzerinde kemotaksis oluşturmaktadır(9).

Hücre zarı fosfolipidleri araşidonik asit, linoleik asit ve linolenik asit gibi çoklu doymamış yağ asitleri, I-R hasarı sırasında peroksidasyona uğrarlar ve bu süreç kısır döngü şeklinde devam eder(11). Plazma membranlarında araşidonik asit kemotaktik mesajları ve prostaglandinlerin habercisidir(72).

##### *Oksidatif stresin propagasyonu:*

Yağ asidi ilk basamakta ilk oksidasyonla Hidrojen(H) kaybederek Lipid alkil radikal(L°) haline dönüşür. Bu reaksiyonda H'i alan hidroksil su oluşturur. Diene formasyonu ile O<sub>2</sub>'nin ileri reaksiyonu, peroksi lipid radikalini(LOO°) oluşturur ve lipid peroksi radikali(LOO°) en yakın yağ asidinden H koparması ile bu reaksiyon zincirleme şekilde devam etmeye başlar. Sonuçta hidroperoksilipid (LOOH) ve alkil radikal(L°) oluşur(63). LOOH fenton reaksiyonuna maruz kalarak alkoksi radikal(LO°) veya peroksi radikalini(LOO°) oluşturur ki bunların ikisi de en yakın yağ asidini oksitleyerek propagasyonu devam ettirir(4,63). Reaktif türler lipidlerle etkileşime girerse bu zincirleme reaksiyon başlar ve E vitamini gibi liposolubl zincir kırıcı antioksidanlarla sonlandırılır, hücre membranlarında E vitamininin bulunması ilerleyici hasarı önleyen sebeplerinden biridir(33).

Propagasyon bakteri ve virus membranları ile karşılaşıldığında savunma mekanizması olarak çok etkilidir ancak host membranları, lipoprotein, endotel yapılarına yönlendiğinde zararlı sonuçlar ortaya çıkar(4).Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan malondialdehid gibi stabil ürünlerin ölçümü, serbest oksijen radikali aktiviteleri konusunda fikir verir(4).

#### 4.2.6 SOR'un diğer kaynakları:

Aktive olmuş polimorfonükleer lökositler, mitokondri Nikotinamid adenin dinükleotidfosfat (NADPH) dehidrogenaz sistemi, katekolaminlerin otooksidasyonu ve

arasidonik asit metabolizması yanında pekçok enzimatik reaksiyonda serbest oksijen radikalleri oluşur(33).

Serbest radikaller, özellikle de hidroksil radikali, hücre zarı lipid peroksidasyonunu başlatıp, arasidonik asit ve lipidperoksil serbest radikallerin salınımına neden olur. Arasidonik asit siklooksijenaz yoluyla TxA<sub>2</sub>, PGH<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGC<sub>2</sub>, PGE<sub>1</sub>, PGI<sub>2</sub> veya lipooksijenaz yoluyla LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub> oluşturmak üzere metabolize olup eikosanoidlere dönüşürken, lipidperoksil radikali lipid peroksidasyonuna devam eder(73). NOS ve ksantin oksidaz endotel hücrelerinde ROS üretimi iyi bilinen ve vasküler hastalıklarla muhtemelen en ilişkili enzimlerdir.

## 5.REPERFÜZYON HASARININ ENGELLENMESİ

İskemi reperfüzyon hasarını engellemede 3 temel unsur vardır. bunlar NO desteği, antioksidan moleküller ve nötrofil endotel blokaj stratejileridir.

### 5.1 NO DESTEĞİ

İskemi reperfüzyon hasarı şiddeti endotelden salınan NO düzeyi ile doğrudan ilişkilidir. NO, L-argininin terminal guanido nitrojen atomundan NOS aracılığı ile sentezlenir. NOS üç izoformu tanımlanmıştır. Endotelial NOS, indüklenbilir NOS ve nöronal NOS.

i-NOS inflamasyon ve çeşitli uyarılarla aktive olurken e-NOS dokularda belli bir miktarda ama devamlı olarak üretilir ancak e-NOS bazı durumlarda uyarılabilirken, i-NOS da bazı dokularda devamlı olarak eksprese edilir(68).

NO'nin lökosit endotel etkileşimini azaltma, endotel kaynaklı faktörler üzerine etkiler, trombosit agregasyonu azaltılması, oksijen kaynaklı serbest radikalleri temizleme, vasküler tonus artışının engellenmesi regülasyonu ve endotel hücre yenilenmesi gibi direkt etkilerinin çoğu e-NOS ile sağlanmaktadır.

NO biyolojik moleküllerle etkileşimi sonucu indirekt etkiler oluşturur. NO'nin Oksijenle etkileşimi sonucu Dinitrojen trioksit(N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) veya süperoksit radikali ile etkileşimi sonucu peroksinitrit (ONOO<sup>-</sup>) şeklinde Reaktif nitrojen türleri(RNOS) oluşur. Bu indirekt etkiler reperfüzyon hasarının şiddetini artırabilir(4).

Non selektif NOS inhibitörleri kullanımı veya gen delesyonu yapılmış eNOS sentezlemeyen hayvan modellerinde reperfüzyon hasarı genellikle artarken selektif i-

NOS inhibitörlerinin farklı iskemi reperfüzyon modellerinde faydalı etkileri olabileceği gösterilmiştir(74).

Oksidatif yanma ile NO seviyesinde reperfüzyonun erken döneminde hızlı düşme sonucu NO bağımlı vazodilatasyon azalır. SOD ve katalaz aktivitesinde azalma, NO azalması, oksijen ve nitrojen radikallerinin aşırı oluşumu, lökosit adherensi, platelet agregasyonu ve TNF ve kompleman gibi faktörlerin etkisiyle mikrosirkulasyon bozularak no reflow fenomeni oluşabilir(75).

Dolaşım bozukluğu durumunda L-arginin uygulanması ile vasküler endotel fonksiyonlarında düzelme görülmektedir. L-arginin reperfüzyon sırasında intrakoronar uygulaması endotel hücre fonksiyonunu iyileştirir ve miyokardial iskemi ile oluşan infarkt boyutunu küçültür(76). NO türlerinin aktivitesini nitrik oksit sentaz inhibitörleri kullanımı ile bloke ederek hücre canlılığı artabilir(77).

NO yokluğunda süperoksit reperfüzyondan hemen sonra H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oluşturmak üzere spontan dismutasyona uğrar. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> bu şekilde oluşumu fosfolipaz A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) aktivasyonu ile inflamatuvar mediatörlerde artışa sebep olur. Ayrıca H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, PAF ve LTB<sub>4</sub>'e ek olarak sitokinlerin primer regülatörü ve adezyon molekül geni ekspresyonunun transkripsiyon faktörü NF-κβ'yı aktive edebilir. Sonuç olarak endojen NO üretiminin kaybı endotel disfonksiyonu ve nötrofil aracılı doku hasarı ile sonuçlanan bir dizi olaya sebep olur.

## 5.2 ANTIOKSİDAN MOLEKÜLLER

Antioksidanlar çoğu diette mevcut olan normal fizyolojik şartlarda insan vücudunda reaktif oksijen veya reaktif nitrojen türlerinin zararlı etkilerini anlamlı derecede azaltan maddelerdir. Reaktif oksijen ve azot türleri enerji ve metabolit üreten reaksiyonlarda bulunur veya mikroorganizmalara karşı savunma oluşturur. Antioksidan sistemin etkinliğinin azalması ve oksidan durumun artması ile oluşan oksidatif stresin artışı dokuya zararlı etkilerden sorumludur(63).

### 5.2.1 Antioksidan Enzimler:

Sitokrom C oksidaz: Mitokondri membran proteini olup ETS'nin son alıcısıdır. moleküler Oksijen'e elektron transportu yaparak suya çevirir.

SOD: SOD, süperoksid radikali temizleyicisi olarak görev yapar.

Katalaz ve Peroksidaz: Hidroksil radikali temizleyici

Ksantin Dehidrogenaz: Ürik asit sentezinde ksantin oksidaz'ın aksine süperoksit açığa çıkarmaz.

Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px): Glutasyon sistein amino grubu ile glutamat karboksil grubu arasında gama peptid bağı ile bağlı tripeptiddir ve esansiyel değildir. Glutasyon peroksidaz İndirgenmiş glutasyon aracılığı ile H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'in H<sub>2</sub>O ve okside glutasyon (GSSG) oluşumunu sağlar. Okside olan glutasyon, glutasyon peroksidazla tekrar glutasyon disülfide döner(78).

Glutasyon S Transferaz(GST): oksijen radikalleri oluşumunda rollerinin yanında sitokrom p-450 ile beraber biyotransformasyon reaksiyonlarında rol alır.

### 5.2.2 Endojen Antioksidan protein ve moleküller:

Endojen antioksidan moleküller normal metabolik şartlardaki reaksiyonlarda görevlidirler, iskemi-reperfüzyon hasarı ile çok miktarda oksidan oluşumuna karşı korumaya yeterli kapasiteleri yoktur ancak ekzojen antioksidanların iskemik perioddan önce veya reperfüzyon sırasında uygulanması iskemi-reperfüzyon hasarını azaltmada etkilidir. Başlıcaları Glutasyon, Ferritin, Albümin, Seruloplazmin, Transferrin Hemoglobin, Myoglobin, Melatonin, Bilirubin, Metiyonin, Ürat, karnitin'dir.

### 5.2.3 Ekzojen antioksidanlar:

- N-asetil sistein: Ayrıca sahip olduğu nükleofilik serbest tiyol (-SH) grubu aracılığıyla, oksidan radikallerini temizler. Asetilsistein kronik hipoksiye maruz bırakılan ratlarda artan Mn sod aktivite ve sentezinin NAC tedavisi ile baskılandığı görülmüştür(79). asetilsistein alan domuzlarda da daha düşük laktat düzeyi ve daha düşük nitrit/nitrat oranı saptanmıştır(80). bu nitroz kaynaklı serbest radikallerin act tarafından aktif olarak tutulduğunu gösterir.

Antioksidan vitaminler de dahil tüm antioksidanlar aslında redoks ajanları olup bazı durumlarda serbest radikallere karşı koruyucu rol oynarken bazı durumlarda radikal üretimini hızlandırır(4).

- α-tokoferol: E vitamini doğrudan radikalleri temizler, antioksidan enzimleri arttırır, trombosit agregasyon ve adezyonunu azaltır. Bu en klasik zincir olarak kabul edilir. E vitamini günlük dozu 10 mg / gün 'dür(4).



- $\beta$ -karoten: epidemiyolojik çalışmalarda fazla içeren meyve sebzelerin fazla tüketildiği bölgelerde kanserlerin özellikle akciğer kanser insidansının azalması ile önemi anlaşılmıştır(4).
- Folik asit: Düşük düzeyde antioksidan etkinliğe sahiptir.
- Askorbik asit: Askorbik asit güçlü indirgeyici aktivitesi olan bir antioksidandır. Süperoksit ve hidroksil radikali ile kolayca reaksiyona girerek onları temizler(9).
- Allopürinol: Allopürinol ksantin oksidaz inhibitörüdür. Ksantin oksidaz ile hidroksil radikali oluşumunun belli aşamalarda bloke edilmesi iskemi-reperfüzyon hasarını azaltmada etkilidir.
- Oksipürinol: Ksantin oksidaz inhibitörü ayrıca serbest radikal bağlayıcıdır.
- Karnitin: Karnitin beta oksidasyonları için uzun zincir yağ asitlerinin mitokondrial matriks içine taşınmasını sağlar ve reperfüzyon döneminde glikoz oksidasyonunu artırarak antioksidan etki gösterir(9).
- Mannitol: Serbest radikal tutucu olup deneysel renal iskemi reperfüzyon hasarında reperfüzyondan önce uygulandığında faydalı etkilere sahiptir(81).
- Desferroksamin: Desferroksamin gibi demir şelatörleri haber weiss reaksiyonunu inhibe ederek ve hidroksil radikal oluşumunu azaltarak etki eder.
- NSAİD: İskemi öncesi ve sonrasında siklooksijenaz inhibitörleri indometazin veya flubiprofen 6-keto-PGF1 alfa ve TxB üretimini inhibe etmenin yanında akciğer hasarını da azaltır(82,83).
- Adenozin: akut adenozin maruziyeti akciğer vasküler endotel bariyer bütünlüğünü artırır ve permeabiliteyi azaltarak akciğer ödemeine karşı koruyucu etki gösterir.
- Kalsiyum kanal blokerleri.
- L-karnitin: Deneysel çalışmalarda antioksidan etkinliği gösterilmiştir.
- N-feruloylserotonin: Serotoninin N-feruloyl-5-hydroxytryptamin sentetik izomeri antioksidan ve antiaterosklerotik etkilere sahiptir(84).
- N-MPG: N-merkaptopropiyonil glisin: Hidroksil serbest radikal tutucu olarak etki eder(85).
- Kloramfenikol: Reaktif oksijen türlerini azaltan Sitokrom p 450 inhibitörüdür.

- Molsidomin NO donörü olup renal Glutasyon, Katalaz ve SOD'un iskemi ile azalan düzeylerini arttırır(41).
- Nitroprussid ve nitrogliserin: NO donörü olarak etkilidir.
- Mirtazapine: iskemi reperfüzyonla oluşan böbrek hasarına karşı koruyucudur(86).

Diğer bazı serbest radikal tutucular nikaraven, alfa lipoik asit ve insan tioredoksini de iskemi reperfüzyon hasarını azaltmada etkilidir.

### 5.3 NÖTROFİL ENDOTEL HÜCRE BLOKAJ STRATEJİLERİ

Blokaj Stratejileri başlıca PMNL, Plateletler ve Kompleman üzerine etkili antikörlerin geliştirilmesine dayanmaktadır(8). PAF, histamin, LTB<sub>4</sub>, ve TNF- $\alpha$  gibi mediatörler inflamatuvar yanıtı arttırdığından anti TNF- $\alpha$  antikoru, İL-1 reseptör antagonistleri ve PAF, LTB<sub>4</sub> antagonistleri ile ilgili deneysel çalışmalar vardır.

#### 5.3.1 Lökosit:

Klinik olarak kullanımda olan lökosit filtreleri dışında monoklonal antikörler geliştirilmektedir. Aspirin 15-epi lipoksin denen lökotrienle uyarılan lökosit kemotaksisi ve adezyonunun potent inhibitörü olan maddelerin biyosentezini arttırır(8).Hayvan çalışmalarında reperfüzyonda lökosit ayrılmış kan kullanımı veya adezyon moleküllerine karşı oluşmuş monoklonal antikör tedavisi ile PMNL infiltrasyonunun önlenmesi iskelet kası, kalp(87), akciğer(88) ve böbrekte(89) reperfüzyon hasarının şiddetini azaltır.Lökosit endotel adezyonuna karşı deneysel aşamada rp3 gibi monoklonal antikörler vardır(90). Benzeri çalışmalar anti adezyon antikörlerini klinikte kullanıma sunabilir.

#### 5.3.2 Platelet:

Platelet agregasyonu iskemi sonrası reperfüzyon döneminde gelişen mikro embolilere bağlı no reflow fenomeninde etkin rol oynamaktadır. Endotel ve aktive hücrelerden salınan tromboksan A<sub>2</sub> ve serotonin gibi vasospastik ve agregasyonu aktive eden faktörler plateletlerin aktivasyonuna da sebep olur. antiplatelet ilaçların reperfüzyon hasarını azalttığına dair yayınlar mevcuttur.

Asetilsalisilik asit ve tirofiban(91) mikrocerrahide anastomoz trombozunu, glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri cangrelor and abciximab(92) reperfüzyon hasarını azaltır.

### 5.3.3 Kompleman:

Kompleman aktivasyonu anaflatoksinler C3a ve C5a ve sitolitik terminal membran atak kompleksi C5b-9 dahil olmak üzere biyolojik olarak aktif potent inflamatuvar tamamlayıcı maddelerin salınımına yol açmaktadır(93). C5b-9 endotel NF- $\kappa$ B üzerinden lökosit adezyon molekülü transkripsiyon ve ekspresyonu artırır(8,41). İskemi-reperfüzyon sırasında kompleman faktörleri nötrofil adherensini artırır. C3a-C5a anaflatoksinleri ve membran atak kompleksi oluşumu meydana gelerek plateletleri aktive eden PAF ve membran permeabilitesini arttıran histamin salınımında artışla reperfüzyon hasarını direkt etkiyle artırır. C5a en potent olanlarıdır. Ayrıca C5a lökosit aktivasyonu ve kemotaksisi direkt uyarırken iskemi reperfüzyonda İL 1-6 TNF $\alpha$ , monosit kemoatraktan protein (mcp-1) gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını artırır(94). C5a veya TNF'nin antikora blokajı azalmış kemokin salınımı, azalmış inflamatuvar yanıt ve azalmış akciğer hasarı ile ilişkilidir(95). Bazı polyester lökosit filtreleri(Optima, Sepacell R500, and Pall RC100) C3a, C5a, elastaz, ve tromboksan düzeylerini arttırmazken selüloz asetat filtre ile kompleman kaskadı aktivasyonu gösterilmiştir(96).

Angioödem ve Alzheimer tedavisinde kullanılmakta olan Kompleman antagonizması yapan ilaçlar deneysel çalışmalarda iskemi reperfüzyon hasarına etkileri yönünden araştırılmaktadır(97). Anjioödemde C1-esteraz inhibitörü konsantresi ile tedavi(98) , C5'ya karşı monoklonal antikor ve C5 reseptör antagonisti tarafından kompleman sisteminin(97) inhibisyonu miyokardiyal İ-R'u takip eden infarkt büyüklüğünü azaltır. Fitch ve ark. CABG geçiren hastalara insan anti-C5 antikorunu verildiği zaman, kan kaybının ve transfüzyon ihtiyacının azaldığını ve ayrı bir çalışmada da anti-C5 antikorunu pexelizumab alan CABG geçiren hastalarda total mortalite ve kardiyovasküler yan etkilerin azaldığını göstermişlerdir(99).

## 5.4 ORGAN TRANSPLANTASYONUNDA DOKU PREZERVASYONU

Reperfüzyon hasarı ile başatma yolları arasında serbest radikal tutucular, sitokin ve kemokin supresörleri ve adezyon molekülü blokerleri yer alır. Organ prezervasyonunun yeterli olmaması ve reperfüzyon hasarı, transplant sonrası graft disfonksiyonu, sepsis, akut veya kronik rejeksiyon gibi komplikasyonları artırır. Organ

transplantasyonun başarısı immün supresyon ve cerrahi teknik kadar etkin organ korumasına da bağlıdır(100).

Reperfüzyon sonrası gelişen olaylar olan serbest radikal oluşumu ve nötrofil endotel aktivasyonu inflamatuvar yanıt olarak kadavra dışı donörde görülen sıcak iskemi sonrası gibidir. İskemi sonrası kontrollü reperfüzyon, lökosit filtresinin organ korumasını arttırdığı ancak reperfüzyon hasarını engellemediği gösterilmiştir(101).

Korumanın temel amacı hücre şişmesini inhibe ederek, yüksek enerjili substrat sağlayarak ve reperfüzyon sırasında reaktif oksijen metaboliti oluşumunu azaltmak için reaktif oksijen türlerinin substratlarını azaltarak soğuk iskemi hasarını minimize etmektir. İmplantasyondan hemen önce organın flaşlanması iskemi reperfüzyon hasarını azaltır(101).

Korumada en sık kullanılan UW solüsyonu laktobionat ve rafinoz içerir. UW solüsyonuna ATP rejenerasyonu için adenosin eklenmesi ile kadavra nakillerinde 4 saate kadar yüksek ATP seviyeleri sağlanabilir(102). UW solüsyonuna Anti TNF- $\alpha$  antikor eklenmesi akciğer transplantasyonunda koruyucu etki gösterir(103). UW solüsyonuna PGE<sub>1</sub> eklenmesi ile, iskemi reperfüzyona bağlı akciğer hasarı azaldığı gösterilmiştir(104).

## **5.5 REPERFÜZYON AKCİĞER HASARINA HİPOTERMİNİN ETKİSİ**

Hipotermi hücre metabolizmasını, enerji tüketimini ve enzimatik reaksiyonları yavaşlatarak iskemi ve reperfüzyon hasarını azaltır. Donor organa soğutma için sıvı flaşlanmasının soğutmayı hızlandırma avantajı yanında vazokonstriksiyona sebep olarak yetersiz perfüzyon ve hücrel ödem oluşturarak zararı da olabilir(102).

Transplantasyon donorü olan Akciğer korumasında en yaygın uygulama hipotermidir. hipotermi iki şekilde uygulanmaktadır:

-yüzey soğutma

-flaş perfüzyon soğutma

Yüzey soğutma büyük organların veya akciğer gibi havayla temas alanı geniş organların iç ısısını düşürmede etkisiz bir methodur, sıcak iskemi süresi uzar(105,106). Flaş perfüzyon soğutmada hızlı soğutma normotermik iskemi süresinin kısa olması, pulmoner vasküler kanın yıkanarak temizlenip iskemik kan komponentlerine bağlı oluşan toksik maddelerin azaltılması, doğru solüsyon kullanılarak soğutmanın hücre

fizyolojisine olan yan etkisinin azaltılması sağlanabilir. ancak belli bir dereceden daha düşük hipotermi akciğer endotelini iskemi reperfüzyon hasarından daha fazla korumaz. Halldorsson ve ark. çalışmasında 22C derecede uygulanan perfuzat sıvısının 10 derecede uygulanandan daha az reperfüzyon hasari gösterdiği ve perfuzat sıvısı sıcaklığının 10 derece olduğu grupta vasküler basınç ve rezistans değerlerinin 30 dereceye kıyasla artmış, yine 10 derece olan grupta filtrasyon katsayısı da 22 derece olan gruba göre daha yüksek bulunmuştur(101). Bu durum akciğerlerin çok düşük sıcaklıkta perfuzatla flaşlanmasının vazokonstruksiyona ve pulmoner endotel bariyerinde permeabilite artışına neden olmasına bağlanmıştır. 10 derece gibi çok düşük ısılarda reperfüzyon hasarının daha şiddetli olması, membran geçirgenliği glukoz metabolizması, kalsiyum sekestrasyonu ve hücrel ozmotik homeostaz gibi mekanizmalar ile ilgili olabilir(104) ve sonuç olarak ılımlı hipotermi akciğer hasarını azaltır(107).

### **5.6 İSKEMİK ÖNKOŞULLANDIRMA**

İskemik önkoşullandırmanın malondialdehit, IL-6, IL-8 düzeylerini düşürerek ve arteriel alveoler oksijen farkını azaltarak(108), sitokin ve kardiyak enzim salınımını azaltarak etkili olduğu ve kardiyak MDA düzeylerinde düşüş sağlayarak(109) akut akciğer hasarını azalttığı bildirilmiştir ancak Baltalarlı ve ark. çalışmasında iskemik önkoşullandırma yapılmasının akciğer dokusunda artmış lökosit infiltrasyonu ve ödem nedeniyle reperfüzyona bağlı akciğer hasarlanmasının artabileceği belirtilmiştir.

### **5.7 REPERFÜZYONDA AKCİĞER HASARI**

Sıçanlarda alt ekstremitte iskemi reperfüzyonu sonrası akciğer dokusunda MDA düzeylerinde anlamlı yükseklik, GSH düzeylerinde anlamlı düşüş serbest radikal hasarının gösterir(110,111) ve iskemi sonrası reperfüzyonda uygulanan askorbik asit akciğer dokusunda histopatolojik düzeyde PMNL, ödem ve konjesyonun azalmasını sağlar.

İskemik karaciğer hepatik iskemi reperfüzyonla indüklenen akciğer hasarında inflamatuvar mediatörlerin önemli bir kaynağıdır.

HMGB-1(High mobility group protein-1), İR hasarı sırasında inflamatuvar hücrelerce masif miktarlarda salınan vasküler ve inflamatuvar hücrelerin proinflamatuvar gen ürünleri üretmesini sağlayan bir proteindir. İskemik reperfüzyon hasarında HMGB-1 ekspresyonunun TNF- $\alpha$  ve IL-6 ile bağlantılı olarak arttığı saptanmıştır ve HMGB-1,

TNF- $\alpha$  ve IL-6, CPB sonucu oluşan erken akciğer hasarında mekanizmaya katılmaktadır(112).

J. Rong ve ark. köpek modelinde 60 dakika aort klempli ve kardiyoplejik arrest ve CPB sonrası 90 dk boyunca reperfüzyon sırasında %80 FİO<sub>2</sub> olan ve %40 ile başlanıp 5 dk arayla %10 arttırılan gruplarda oluşan akciğer hasarını karşılaştırdığı çalışmasında, histopatolojik bulgularda, akciğer MDA ve myeloperoksidaz düzeylerinde, TNF alfa, İL6, HMGB-1 m-RNA ve protein düzeylerinde kontrollü oksijenizasyon grubunda (p<0.001) düşük sonuçlar buldular ve kontrollü oksijenizasyonun akciğerde CPB'a bağlı iskemi reperfüzyon hasarına karşı koruyucu olduğunu gösterdiler(112).

### **5.8 REPERFÜZYONLA AKCİĞER DIŞI ORGAN HASARI**

İskemi-reperfüzyon hasarının kardiyak etkileri miyokard iskemi ve nekrozu, stunning, no-reflow fenomeni, reperfüzyon aritmisi şekillerinde olabilir(113). İskemi reperfüzyon pulmoner ven kaynaklı aritmogenezini belirgin olarak arttırır, ayrıca sağ atrial ve sol atrial odaklı farklı elektrofizyolojik yanıtlara sebep olur. Bu farklı elektrofizyolojik yanıtlar AF patofizyolojisinde rol oynayabilir(85). İloprost Erk-1 ve Erk-2 aracılığı ile akciğer COX<sub>2</sub> indüksiyonu oluşturarak H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve doksorubisinle oluşan kardiyomiyosit hasarını azaltır(114).

Hepatik dokuda iskemi reperfüzyonla oluşan hasarın PGE1 kullanımı ile SOD düzeyini arttırıp ve NO düzeyini düşürerek azaldığı gösterilmiştir(115).

Saint çalışmasında negatif yüklü sülfat grupları ile oksijen radikali tutucu olan fenilbutinitron derivativesi disufentonun (nxy059) plaseboya benzer yan etki profili ile beraber serebral enfarkt alanını azaltarak nöroprotektif etki gösterdiği kanıtlanırsa da Saint 2 çalışması ile ilk sonuçların rastlantısal olduğu gösterilmiş ve proje sonlanmıştır(7). Beyin dokusunda nöron ölümünün en önemli nedenlerinden birisi de aşırı glutamat salınımına bağlı eksitotoksitesidir(7). Glutamat, merkezi sinir sisteminin primer eksitator nörotransmitteri olup, hücre içi yerleşimli bir maddedir. Ancak, iskeminin başlangıcında ortaya çıkan ön dejenerasyonu, bu nörotransmitterin ekstrasellüler boşluğa yayılmasına neden olmaktadır.

Reperfüzyon hasarının azaltılması içinse merkezi sinir sisteminin temel inhibitör nörotransmitteri olan Gama Amino Bütirik asit (GABA) agonistleri ve NMDA reseptör antagonistleri üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. memantin isimli NMDA antagonisti Alzheimer tedavisinde kullanılmaktadır.

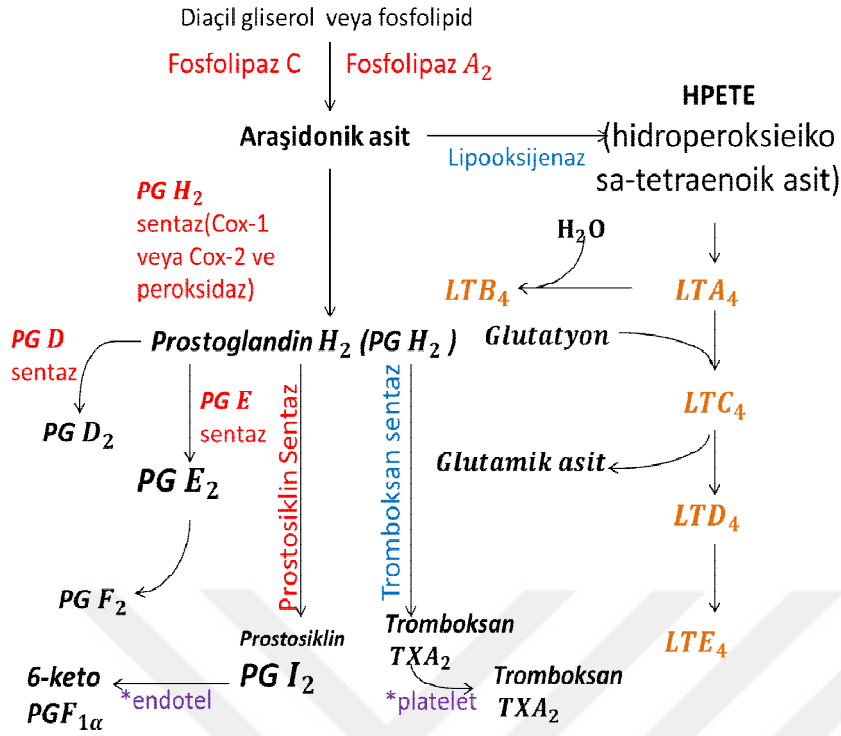
Akut renal yetmezlikte apoptoz ve düzenleyici mekanizmalarının rol aldığı bilinmekte ve renal iskemi reperfüzyon hasarında kaspazların inhibisyonu yeni bir terapötik strateji olarak değerlendirilmektedir(114). Renal iskemi reperfüzyon hasarında İloprostun, sitoprotektif etkileri ile kaspazların proteolitik yıkımını durdurarak apoptozu azalttığı görülmüştür(114). Allopurinol kullanımı ile böbrek fonksiyonlarının iyileştiği ve akut tubuler nekrozun azaldığı bilinmektedir.

## 6. PROSTOGLANDİNLER

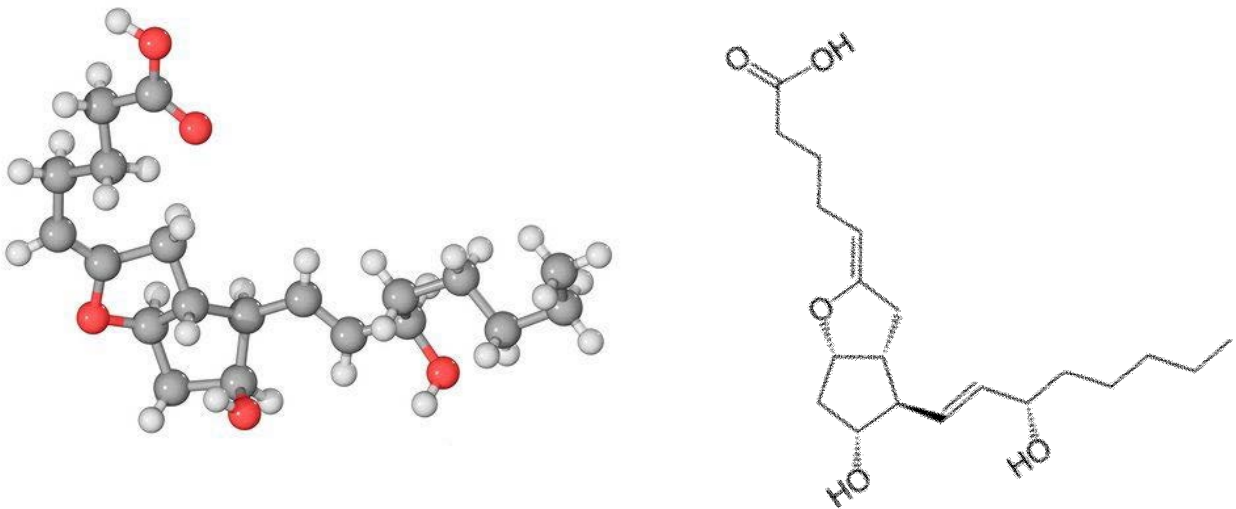
Prostaglandinler ilk olarak 1935 yılında fizyolog Ulf Von Euler tarafından seminal sıvıdan izole edilmiş ve bağımsız olarak M.W. Goldblatt tarafından prostatik sıvının bir parçası olduğuna inanılması nedeniyle bu ismi almıştır(116).

1971'de aspirin benzeri ilaçların prostaglandin sentezini inhibe ettiği anlaşıldı(117). Prostaglandinlerle ilgili çalışmaları ile fizyoloji/Tıp alanında 1982 nobel ödülünü 20 karbonlu yağ asidinin araşidonik asit prekürsörü olduğunu bulan Sune K. Bergström, Bengt I. Samuelson ve aspirinin siklooksijenaz'ı inhibe ettiğini bildiren John R. Vane birlikte almıştır(118,119).

Prostaglandinlerin prekürsörü olan araşidonik asit, membran fosfolipidlerinde bulunan 20 karbonlu doymamış yağ asit esteridir. Prostaglandin sentezinde ilk basamak Fosfolipaz A<sub>2</sub> ile fosfolipidlerinin hidrolizi ve araşidonik asit salınımıdır(119). COX-1 ve COX-2 prostaglandin sentezinde rol alan iki ana izoenzim olup, COX-1 hemen hemen tüm dokularda devamlı olarak aktifken uyarı ile sentezi 2-4 kat artar(119). COX-2 ise sitokinlerle ve endotoksinlerle ekspresyonunu, makrofaj, fibroblast, kondrosit, epitelyal ve endotel hücrelerinde sentezini 80 katına kadar arttırabilir(119). İlk oluşan prostoglandin H<sub>2</sub> dir. Prostaglandin E sentazla PGH<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>'ye dönüşür benzer şekilde prostosiklin sentaz PGH<sub>2</sub> yi PGI<sub>2</sub> ye dönüştürür. Prostaglandinler aynı isimlerle anılan G proteinle eşleşmiş reseptörler üzerinden etki eder(Şekil 7). Araşidonik asit ve diğer esansiyel yağ asitlerinin metabolizması trombositlerde tromboksan sentezine, endotelde prostoglandinlere ve özellikle PGI<sub>2</sub>'ye doğru olurken, lökositlerde daha çok kemotaktik, vazokonstrüktör ve bronkokonstrüktör etkili LTB<sub>4</sub> veya endotel geçirgenliğini arttıran LTC<sub>4</sub>,D<sub>4</sub>,E<sub>4</sub> gibi lökotrienlerin yönündedir(120).

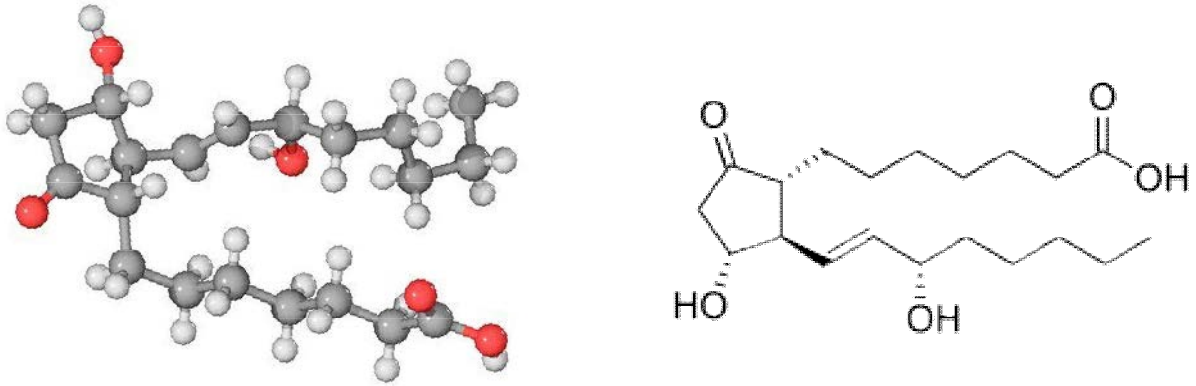


Şekil 7: Prostaglandin, lökotrien ve tromboksan sentezi



Şekil 8: iloprost (Z)-5-[(4R,5R)-5-hydroxy-4-((S,E)-3-hydroxyoct-1-enyl)hexahydro-2H-cyclopenta[b]furan-2-ylidene]pentanoic acid(121)





Şekil 9: PGE1 7-[(1R,3R)-3-hydroxy-2-[(1E,3S)-3-hydroxyoct-1-en-1-yl]-5-oxocyclopentyl]heptanoic acid(121)

## 6.1 İLOPROST

İlomedin preparatı sulu solüsyon içinde 0.020 mg PGI<sub>2</sub> içeren sentetik prostasiklin analogudur.

### 6.1.1 Farmakokinetik özellikleri

Plazma yarı ömrü 30 dakikadır. İnfüzyon kesildikten 2 saat sonra düzeyi denge konsantrasyonunun % 10'unun altına düşer. Karaciğer sirozlu ve diyalize gerek duyan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda klirensi 2 – 4 kat azalır. İloprost plazma albuminine %60 oranında bağlanır. İloprost'un ana metaboliti inaktif olan tetranor-iloprost'dur. İloprost metabolitleri % 80 renal, %20 si safra yolu ile atılmaktadır(122).

### 6.1.2 Doz ve etkileri

Doz kişisel tolerabiliteye uygun olarak 0.5–2.0ng/kg vücut ağırlığı/dakika, sınırları arasında ayarlanır ve günde 6 saat süreyle uygulanır. Doz optimum etkinliğe göre düzenlenmelidir, yüksek dozlarda yan etki artışı tedavi etkinliği olarak karşılık bulmaz(123).

***Vasküler etkileri:***

-Periferik vasküler rezistansı ve ortalama arter basıncını düşürürken kalp hızı ve kardiyak indeksi hafif yükseltir(124).

-Kapiller vasküler geçirgenlik artışı yapar.

-Arter ve venüllerin dilatasyonu(125). PGI<sub>2</sub> intraselüler cAMP konsantrasyonunu arttırarak vazodilatasyon yapar. NO sentezini uyarır ve sistemik hipoksi sırasında adenozin'in endoteldeki A1 reseptörlerini uyararak prostoglandin sentezini arttırır ve cAMP artışı NO sentezi ve vazodilatasyonla sonuçlanır(114).

***Platelet etkileri:***

-Trombosit agregasyon ve adezyonunun inhibisyonu (125),

-Trombosit degranülasyonunun inhibisyonu

***Diğer etkileri:*****Kemotaksis inhibisyonu:**

-Endotel lezyonundan sonra lökosit göçünün ve adezyonunun inhibisyonu ve serbest oksijen radikallerinin salıverilmesini azaltılmasında etkilidir.

-Makrofajlar tarafından üretilen IL-6 üretimini(115) baskılar(126,127). PGI<sub>2</sub> insan periferik monositlerinde TNF- $\alpha$  üretimi üzerine olan inhibisyonu doz bağımlı ve hücre aktivasyonundan sonra da etkilidir(126).

**Bronkodilatatör:**

-PGI<sub>2</sub> asetilkolin, histamin ve PGF<sub>2</sub> $\alpha$  ile oluşan bronkospazmı antagonize eder.

**Anti apoptotik:**

-Kaspazlar, inaktif prekürsör olarak sitoplazmada bulunan, sistein proteazlar olarak adlandırılan apoptoz da rol oynayan enzimlerdir. Kaspaz 8 reseptör uyarımlı apoptoz, kaspaz 9 mitokondri bağımlı apoptoz ve kaspaz 3 de tüm apoptoz için indikatördür. Canacankatan ve ark çalışmasında İloprostun kaspaz 8 kaspaz 9 ve kaspaz 3 enzim aktivitelerini azaltarak renal hasarı azalttığı gösterilmiştir(114).

### **İskemi reperfüzyon hasarını azaltma:**

Serbest oksijen radikallerinin salıverilmesini azaltılmasında etkilidir. İloprost böbreklerde SOD enzim aktivitesini serbest oksijen radikallerini bağlayarak azaltır. PGI<sub>2</sub> ayrıca myeloperoksidaz ve malondialdehiti azaltarak iskemi reperfüzyon hasarını azaltır ve böbrekte Total antioksidan kapasitenin korunmasını sağlar(114). Ayrıca sitoprotektif, fibrinoliz aktivasyonu, anti enflamatuvar, angiogenezi hızlandırma gibi özellikleri vardır(125).

#### **6.1.3 Endikasyonları**

Periferik damar hastalıkları, Reynoud fanomeni gibi romatolojik hastalıklar pulmoner hipertansiyon, doku fleplerinin ve implantasyon sonrası dolaşımı bozulan uzuvların kurtarılması, parmak uçlarında meydana gelen donma, kemik iliği ödemi sendromu, trombotik mikroanjiopatiler, aseptik nekrozların erken dönemlerinde kullanılmaktadır(128).

Periferik damar hastalıklarında kullanımı cerrahi revaskülarizasyon veya angioplastinin uygun olmadığı kritik iskemili, ilerlemiş tromboanjiitis obliterans ve amputasyon riski yüksek hastalarla sınırlıdır. Kritik alt ekstremite iskemisinde amputasyon oranını anlamlı derecede düşürür(125). Hastalarda kısa süreli PGI<sub>2</sub> uygulaması 60 güne varan süre boyunca devam eden klodikasyon başlama zamanında gecikme sağlar ama İV kullanımı kısıtlayıcıdır(129). Diyabetik ayakta, PGI<sub>2</sub> tedavisine yanıt veren diabetik hastaların 1 yıl içinde amputasyon geçirme oranı 36% iken yanıt vermeyenlerde 4 ayda %75dir(124).

Diğer tedavilere cevap vermeyen raynaud fenomeninde endikedir. Bağ doku hastalığı ilişkili raynaud fenomeninde PGE<sub>1</sub> ile arasında klinik fark yoktur(124).

#### **6.1.4 Etkileşimleri**

PGI<sub>2</sub>, β-reseptör blokörlerin, kalsiyum antagonistlerinin ve vazodilatatörlerin antihipertansif aktivitesi üzerine additif etkiye sahiptir. ADE inhibitörlerinin antihipertansif aktivitesini arttırır. heparin, warfarin gibi antikoagülanlar kanamaya sebep olabilir.

Trombosit antagonistleri, asetilsalisilik asit veya nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, fosfodiesteraz inhibitörleri ve molsidomin gibi nitrovazodilatörler ile beraber kullanıldığında trombosit fonksiyonları üzerine additif etkisi vardır.

## 6.2 ALPROSTADİL

PGE<sub>1</sub>, EP<sub>1-4</sub> isimli epoprostenol ve IP isimli prostosiklin reseptörlerinin agonistidir. Adenilat siklazı aktive ederek intraselüler siklik adenozin monofosfatı arttırarak artmış intraselüler cAMP üzerinden düz kas gevşemesini sağlar.

### 6.2.1 Farmakokinetik özellikler

PGE<sub>1</sub> albumine %81 oranında bağlanır, daha düşük oranda (%55) α1-globulin fraksiyonuna bağlanır. Yarı ömrü plazmada yaklaşık 30 saniyedir. İnfüzyon dozunun yaklaşık %80'i akciğer damar yatağında beta ve gama oksidasyona uğrayarak metabolize edilir. Başlıca metabolit 15-keto-13,14-dihidro PGE<sub>1</sub> in yarı ömrü yaklaşık 8 dakikadır. Dalak, akciğer ve böbreklerde enzimatik transformasyonla 15-keto redüktaz aracılığıyla aktif metabolit 13,14-dihidro PGE<sub>1</sub> oluşturur. PGE<sub>1</sub> metabolitleri %90'ı böbrekler yolu ile 24 saat içerisinde atılır(124). Geriye kalan doz feçes ile atılır.

### 6.2.2 Doz ve Etkileri

40 µg PGE<sub>1</sub> içeren 2 ampul 50- 250 mL' ye seyreltilir ve en az 2 saat içinde devamlı intravenöz infüzyon yoluyla günde bir kez uygulanır. Duktus açıklığının korunması için başlangıç dozu 50-100ng /kg/dakikadır.

PGE<sub>1</sub> intravenöz veya bir port sistemi ile intraarteriel uygulanabilir. İntraarteriyel yolun tercih edilme sebebi intravenöz yol kullanıldığında PGE<sub>1</sub>'in akciğer parankiminden geçerken %90 metabolik yıkıma uğraması ve bu nedenle aynı metabolik etkinlik için daha yüksek dozlarda PGE<sub>1</sub> infüzyonu gerekmesidir. Özellikle karaciğer ve böbrek yetmezliğinde intraarteriel yol tercih edilebilir(130).

#### *Vasküler etkileri:*

PGE<sub>1</sub> vasküler düz kası gevşetir(131). Prekapiler kapakçık gevşemesi yoluyla sistemik kan dolaşımını uyarır. PGE<sub>1</sub>, cAMP bağımlı protein kinaz üzerinden vazodilatasyon yaparak Akciğer koruması sağlar. PGE<sub>1</sub>'in akciğer korumasını vazodilatasyon bağımlı olmayan mekanizmalarını da tetiklediğini düşündürmektedir.

PGE<sub>1</sub> ayrıca plazma adenozin seviyesini arttırır. Adenozin pürin metabolizması endojen üretimidir. Ekstraselüler adenozin artışı vazodilatasyon,

lökosit aktivitesi artışı, endotel koruma, kanın akışkanlık özelliklerini düzenler ve dokuların oksijen alımını artırır(132).

***Platelet etkileri:***

Trombositlerin agregasyonunu inhibe eder, şekil deformasyonu yapar, granüllerinden sekresyonu dolayı engeller.

***Diğer Etkiler:***

**Bronkodilatasyon:**

PGE<sub>1</sub>'in havayolu düz kası üzerine bronkodilatör etkileri vardır. PGE<sub>1</sub> vasküler ve havayolu düz kasını gevşetir(131) ve köpek modellerinde histaminle(133) ve serotoninle(134) uyarılan brokokonstriksiyon üzerine spazmolitik etkilidir(135). PGE<sub>1</sub> intravenöz kullanımının, insanlarda intravenöz thiamylal ve fentanil anestezisiyle oluşturulan bronkokonstruksiyonda bronkodilatatör bir etkisi vardır(135). PGI<sub>2</sub> ise sigara içme ile uyarılan pulmoner endotel hücre apoptozunu önler(114).

**Antiinflamatuvar:**

PGE<sub>1</sub> lökosit agregasyonunu azaltır, TNF'yi baskılar ve immunosupresif ve sitoprotektif etkileri vardır. PGE<sub>1</sub> infüzyonu iskemi ve reperfüzyonda TNF, P-selektin, E-selektin, ICAM-1, VCAM-1 düzeylerini önemli ölçüde azalır(136). Granülosit ve makrofajların aktivasyonunu ve degranülasyonunu inhibe eder, düz kas hücrelerinin proliferasyonunu azaltır.

PGE<sub>1</sub> alanlarda transplantasyon akciğer dokusunda ve plazmada İL-10 düzeyi anlamlı derecede yüksek, akciğer dokusunda TNF- $\alpha$ , interferon (IFN)- $\gamma$ , ve IL-12 düzeyleri anlamlı düzeyde düşüktür. PGE<sub>1</sub> alan ve almayan gruplar arasında IL-4 ve makrofaj inflamatuvar protein-2 (MIP-2) anlamlı derecede farklı değildir(137).

**İskemi-reperfüzyon:**

PGE<sub>1</sub> Pulmoner iskemi reperfüzyon hasarına karşı koruyucudur ve hipotermik termal hasarı minimize eder(137), glukoz ve oksijen teminini artırır, iskemik dokularda glukoz ve oksijen alımını düzeltir. Reperfüzyon sırasında uygulanan PGE<sub>1</sub>, İR hasarını azaltır ve transplantasyon akciğerinin fonksiyonlarını pro ve anti inflamatuvar sitokin salınımı üzerinden düzeltir.

İskemi reperfüzyon hasarı, transplantasyon için akciğer dokusunun prezervasyon süresini kısıtlayan bir olgudur. İskemi reperfüzyon hasarının azaltılması akciğer transplantasyonunda erken dönem sonuçlarda iyileşme sağlayabilir(104). Transplantasyon için akciğer dokusunun korunmasında PGE<sub>1</sub> ve hipotermi akciğer dokusunda iskemi reperfüzyon hasarını azaltmada sinerjik etki gösterir. hipotermi bu etkisi flaş yapılan sıvı 22C'de iken optimaldir(104). Ayrıca eritrositlerin esnekliğini artırarak ve onların agregasyonunu inhibe ederek kanın akış özelliklerini iyileştirir, plazminojen aktivasyonunun uyarılması sonucu fibrinolitik etki gösterir(104).

### 6.2.3 Endikasyonları

Evre III ve IV periferik damar hastalığında revaskülarizasyonun başarısız ya da uygun olmadığı durumlarda son tedavi seçeneği olarak kullanılır.

Diğer tedavilere cevap vermeyen Raynaud fenomeninde endikedir. Bağ doku hastalığı ilişkili reyanud fenomeninde klinik fark olmadan kullanılır(138).

Trikuspit ve pulmoner atrezi, pulmoner darlık, fallot, sol ventrikül hipoplazisi, aort darlığı, interrupted ark ve koarktasyon gibi sistemik akımın azalması, büyük arter transpozisyonu gibi duktus bağımlı siyanotik kalp hastalıklarında, pulmoner hipertansiyon, ductus açıklığının devamı ve erektil disfonksiyon tedavisinde de klinik şartların uygunluğu halinde kullanılabilir.

İloprost ve PGE<sub>1</sub> Periferik arter hastalığı tedavisinde eşit etkinlikte olmakla birlikte fiyat düşüklüğü ve kullanım kolaylığı yönünden PGE<sub>1</sub> avantajlıdır(138).

### 6.2.4 Etkileşimleri

Antihipertansif ilaçların, heparinin, warfarin, trombosit agregasyon inhibitörlerinin ve fibrinolitik ilaçların etkisini kuvvetlendirebilir. Vazodilatör etkili ilaçların etkilerini potansiyalize eder beraber kullanılmamalıdır.

## 7. MATERYAL VE METOD

### 7.1 DENEY PROTOKOLÜ

Çalışma protokolü ve deneysel metod Pamukkale Üniversitesi hayvan deneyleri etik kurulu tarafından 18.01.2012 tarih 01 sayılı Etik Kurul kararıyla onaylandı.

Pamukkale üniversitesi deney laboratuvarından elde edilen Laboratuvar Hayvanlarının Bakım ve Kullanımı için Kılavuz'una uygun şekilde bakımı yapılan yaklaşık eşit(300-350gr) ağırlıklarda 35 adet Winstar- Albino cinsi rat kullanıldı.

Ratlar 5 farklı gruba(n=7) eşit sayıda ve rastgele olarak dağıtıldı.

Grup 1: sham laparotomi grubu

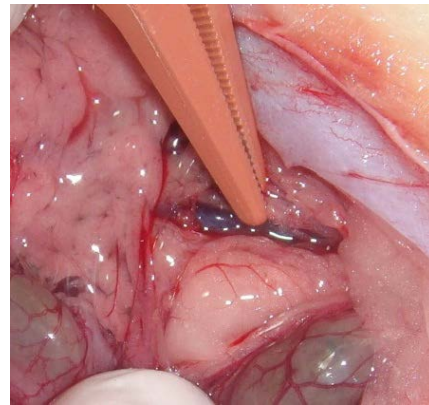
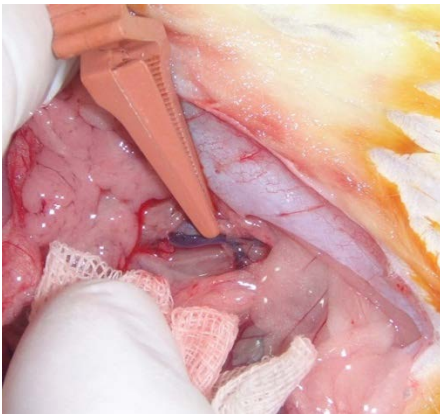
Grup 2: iskemi reperfüzyon grubu

Grup 3: iskemi reperfüzyon ve PGI2 grubu

Grup 4: iskemi reperfüzyon ve PGE1 grubu

Grup 5: iskemi reperfüzyon PGI2 ve PGE1 grubu

Deneysel hayvanlarına intravenöz yolla ketamin hidroklorid (Ketalar 50/mg flakon, Parke-Davis, USA) 50 mg/kg dozda verilerek anestezi sağlandı. Aseptik şartlarda median laparotomi yapıldı barsaklar ekarte edilerek abdominal aorta ekspozuru sağlandı. Abdominal aorta bulldog klemple oklude edilerek 120 dk iskemi periyodu oluşturuldu.



Şekil 10a ve 10b: infrarenal aortik oklüzyon

İskemi sonrasında klemp kaldırılarak 120 dk reperfüzyon periyodu sağlandı. Deneklere reperfüzyon periyodu başlangıcında abdominal vane sarı branül tespit edilerek infüzyon verildi. AMV Technics infüzyon pompası kullanılarak PGE<sub>1</sub>

50ng/kg/dk ve PGI<sub>2</sub> 20 ng/kg/dk dozlarında uygulandı. İnfüzyonlar 2cc SF içinde dilue edilerek verildi. Kontrol grubuna 2cc SF verildi. İnfüzyonlara reperfüzyon boyunca devam edildi. İskemi reperfüzyon periyodları sonrası iskemi reperfüzyon hasarı göstergesi olan biyokimyasal parametreler için kan ve doku numuneleri alındı.

## 7.2 BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

Ratlar'dan alınan kanlar 4000rpm'de 10 dakika santrifüj sonrası plazmaları ayrıldı. Plazmalarda oda sıcaklığında akciğer dokularında SOD, MDA düzeyi, plazmada MDA, SOD, TAS ve TOS düzeyleri Pamukkale Üniversitesi Biyokimya bölümü tarafından ölçüldü.

a)Malondialdehid (MDA) düzeyi:

Doku ve plazma MDA düzeyleri BİOXYTECH MDA-586 Oxisresearch Burlingame, CA, USA kiti kullanılarak manuel teknikle çalışıldı. spektrofotometrik olarak 586 nm de absorbans ölçüldü. Sonuçlar µmol/g protein olarak değerlendirildi.

b)TOS düzeyi:

TOS düzeyi TOS kit RL0024 Rel assay Gaziantep TURKEY kullanılarak manuel teknikle çalışıldı. spektrofotometrik olarak 530nm de absorbans ölçüldü.

c)TAS düzeyi:

TOS kit RL0017 Rel assay Gaziantep TURKEY kullanılarak manuel teknikle çalışıldı. spektrofotometrik olarak 660nm de absorbans ölçüldü.

d)SOD: SOD kiti olarak Rx monza SD 125 Randox Crumlin UK kullanılarak manuel teknikle çalışıldı. Spektrofotometrik olarak 505nm de 37C de absorbans ölçüldü.



### 7.3 HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

35 denekten alınan sol akciğer dokuları %10 nötral formalinde fikse edildikten sonra alkolle dehidrasyon ve ksilen uygulandı, parafin bloğa gömüldü. 20 dk ksilenle deparafinizasyon ve 20 dk %96 alkolle dehidratasyon uygulandı. 5 dakika yıkanıp 1 dakika süreyle hemotoksilenle boyandı. 2 dakika yıkanıp 30 saniye süreyle eozinle boyandı ve tekrar 2 dakika yıkanan preparatlar tekrar 2 dakika alkole tabi tutularak kör değerlendirme ile 2 aşamalı histolojik skorlama yapıldı. Akciğerler hasarının tespiti Tassiopoulos ve arkadaşlarının kullandıkları konjesyon, interstisyel ödem, PMNL infiltrasyonu ve kanamayı esas alan semikantitatif skorlama sistemi kullanılarak yapıldı. Grade 0: Değişiklik yok (Resim1); Grade 1: Fokal, göze çarpmayan hafif derecede değişiklikler (Resim2); Grade 2: Multifokal orta derecedeki değişiklikler (Resim3); Grade 3: Multifokal ileri derecede ve yoğun değişiklikler (Resim4) olarak puanlama yapıldı.

### 8. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel analiz için SPSS17 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) kullanıldı. Sayısal değişkenler 'ortalama  $\pm$  standart sapma' şeklinde sunuldu. P değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Biyokimyasal ve histopatolojik bulguların istatistiksel değerlendirilmesinde gruplar arasındaki farkların değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis testi, iki grup arasındaki farkın belirlenmesinde de Mann-Whitney U testi kullanıldı. 5 denek grubu olması nedeniyle bonferrini düzeltmesi yapıldığında Kruskal-Wallis testi için  $p < 0.01$  değerleri ve Mann-Whitney U testi için  $p < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Korelasyon hesaplamaları için pearson ve spearman testleri kullanıldı.

## 9.BULGULAR

### 9.1 BİYOKİMYASAL BULGULAR

	MDA plazma	MDA akciğer	TAS	TOS	SOD akciğer
1	35,00	23,75	2,1060	350,88	19,44
2	9,75	16,50	1,7820	277,19	20,22
3	31,88	39,00	1,8880	554,39	31,11
4	33,63	17,00	1,6530	77,19	15,33
5	61,63	11,63	2,0820	242,11	7,89
6	48,63	19,50	1,8760	164,91	13,44
7	46,00	29,38	1,9650	557,89	16,11

Tablo 3: PGI2 grubu biyokimyasal sonuçları.

	MDA plazma	MDA akciğer	TAS	TOS	SOD akciğer
1	42,50	44,75	1,9240	143,86	4,22
2	50,38	12,75	2,1180	185,96	2,78
3	54,63	13,50	1,9650	161,40	6,44
4	51,88	20,00	1,8760	49,12	6,11
5	26,00	30,63	2,8180	729,82	13,67
6	61,75	19,25	2,3530	1084,21	8,33
7	0,88	24,50	1,2240	59,65	18,33

Tablo 4: PGE1 grubu biyokimyasal sonuçları.

	MDA plazma	MDA akciğer	TAS	TOS	SOD akciğer
1	31,63	46,88	1,9000	207,02	26,67
2	22,25	34,75	2,1410	189,47	19,22
3	11,75	17,63	2,1180	185,96	18,22
4	35,63	12,13	1,5590	129,82	17,33
5	24,75	40,13	2,3060	298,25	5,56
6	5,38	15,13	1,8000	35,09	22,78
7	10,13	6,00	1,9590	203,51	20,56

Tablo 5: kombine ilaç grubu biyokimyasal sonuçları.

	MDA plazma	MDA akciğer	TAS	TOS	SOD akciğer
1	55,75	22,50	2,1060	150,88	27,33
2	53,00	18,50	2,4820	140,35	17,44
3	50,13	27,38	2,7120	273,68	13,89
4	52,88	17,25	2,1650	322,81	20,33
5	33,50	47,25	2,7590	14,04	64,56
6	52,25	29,38	2,0000	---*	10,00
7	54,38	12,88	0,7760	7,02	6,44

Tablo 6: kontrol grubu biyokimyasal sonuçları. \* teknik nedenle sonuç alınamadı.

	MDA plazma	MDA akciğer	TAS	TOS	SOD akciğer
1	5,88	24,13	1,9590	424,56	13,67
2	15,50	14,50	3,6710	171,93	19,44
3	19,63	38,13	1,8120	192,98	15,00
4	15,38	23,75	2,0000	270,18	8,78
5	28,13	27,75	1,9530	129,82	33,89
6	17,25	24,13	1,8530	385,96	30,44
7	44,75	13,75	2,1240	554,39	41,67

Tablo 7: Sham grubu biyokimyasal değerler.

	İlomedin	PGE1	Kombine	Kontrol	Sham
MDA plazma	38,0±16,3	41,1±21,0	20,2±11,4	49,9±8,2	20,9±12,3
	35,00	50,3	22,2	52,9	17,2
MDA akciğer	22,3±9,2	23,6±11,1	24,6±15,7	24,2±12,2	23,7±8,2
	19,5	20,0	17,6	20,5	23,4
TAS	1,907±0,160	2,039±0,486	1,969±,247	2,166±0,732	2,196±0,658
	1,888	1,965	1,959	2,323	1,959
TOS	317,7±184,1	344,8±400,6	178,4±80,5	151,4±129,7	304,2±155,5
	317,8225	320,2	189,4	145,6	270,1
SOD akciğer	17,64±7,20	8,55±5,54	18,62 ±6,56	24,99±20,57	23,27±12,16
	16,11	6,44	19,22	18,88	19,44

Tablo8: Grupların biyokimyasal ortalama, standart sapma ve median değerleri.

### İloprost:

İloprost grubunda plazma MDA değerleri PGE1 grubundan düşüktü. ( $p>0.05$ )

İloprost grubunda plazma MDA değerleri kombine gruptan yüksekti, bonferroni düzeltmesi ile anlamlı fark saptanmadı. ( $p>0.05$ )

İloprost grubunda plazma MDA değerleri kontrol grubundan düşüktü. ( $p>0.05$ )

İloprost grubunda plazma MDA değerleri Sham grubunda göre yüksekti, bonferroni düzeltmesi ile anlamlı fark saptanmadı. ( $p=0.048$ )

### PGE1:

PGE1 grubunda plazma MDA değerleri kombine ilaç grubuna göre yüksekti, bonferroni düzeltmesi ile anlamlı fark saptanmadı. ( $p=0.048$ )

PGE1 grubunda plazma MDA değerleri kontrol grubundan düşüktü. ( $p>0.05$ )

PGE1 grubunda plazma MDA değerleri sham grubundan yüksekti. ( $p>0.05$ )

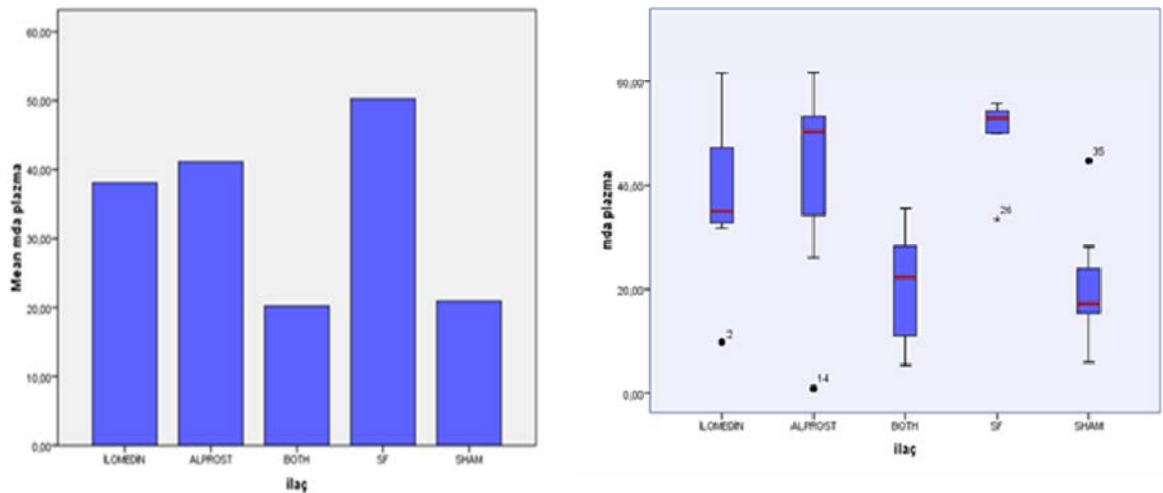
### Kombine:

Kombine ilaç grubunda, plazma MDA değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptandı. ( $p<0.001$ ) ()

Kombine ilaç grubunda, plazma MDA değerleri sham grubuna göre düşüktü. ( $p>0.05$ )

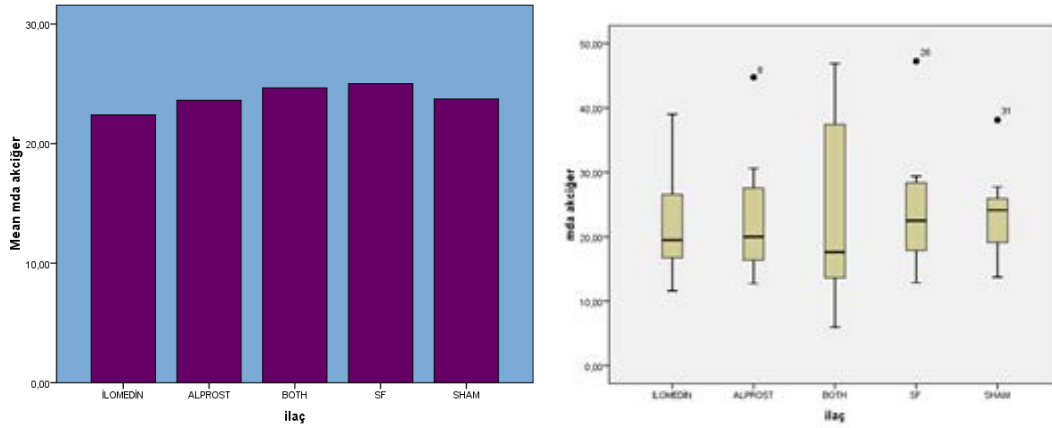
### Kontrol Ve Sham:

Plazma MDA değerleri kontrol grubunda sham grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. ( $p<0.001$ ).



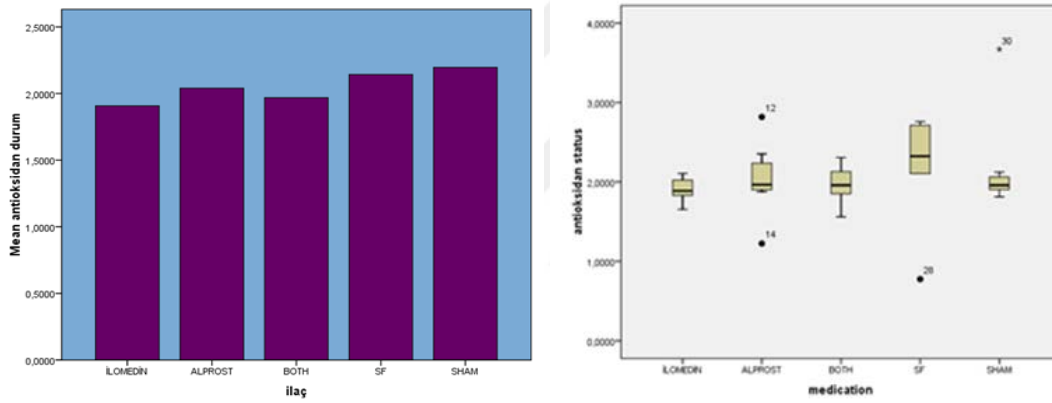
Şekil 11a ve 11b : Plazma MDA değerlerinin gruplara göre dağılımı.

MDA Akciğer dokusu değerleri için tüm gruplar kendi aralarında ikişerli karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. ( $p>0.05$ )



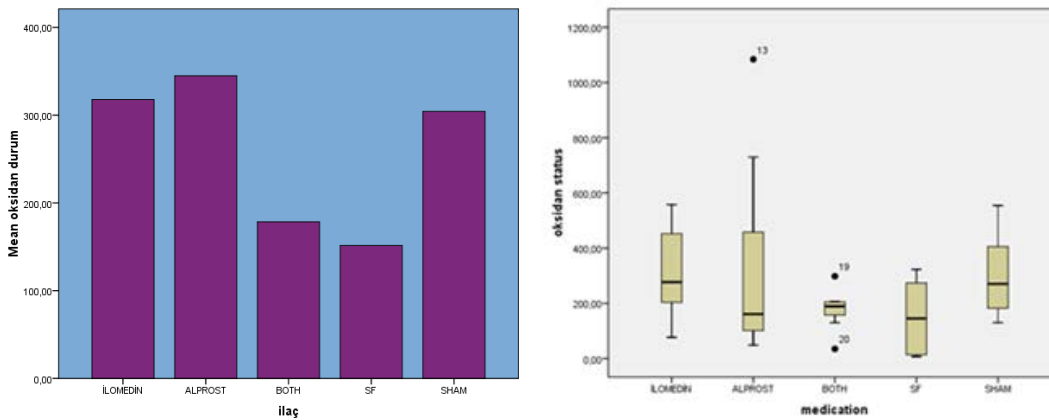
Şekil 12 a ve 12b: Akciğer dokusu MDA değerlerinin dağılımı

Total antioksidan durum değerleri tüm gruplarda ikişerli karşılaştırıldı. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. ( $p>0.05$ )



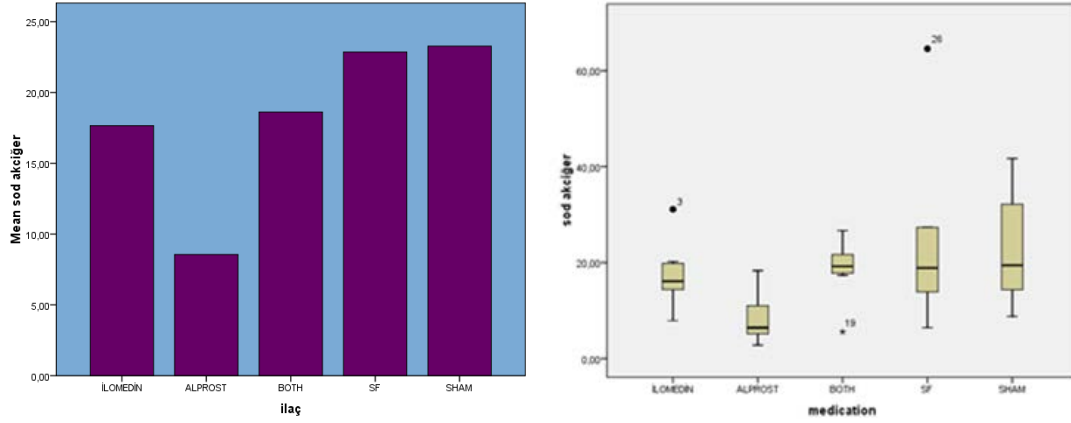
Şekil 13a ve 13b: Antioksidan durum değerlerinin dağılımı

TOS değerleri tüm gruplarda ikişerli karşılaştırıldı. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. ( $p>0.05$ )



Şekil 14a ve 14b: Oksidan durum değerlerinin dağılımı

SOD Akciğer değerleri tüm gruplarda ikişerli karşılaştırıldı. PGE1 grubunda SOD Akciğer değerleri, SF ve Sham gruplarından daha düşüktü. Bu değerler arasındaki farklar Bonferroni düzeltmesinden sonra anlamlı değildi. ( $p=0.030$  ve  $0.011$ )

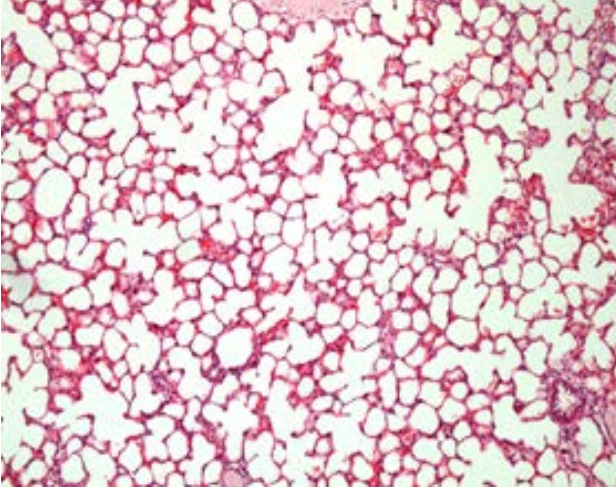


Şekil 15a ve 15b: ortalama akciğer SOD değerlerinin dağılımı

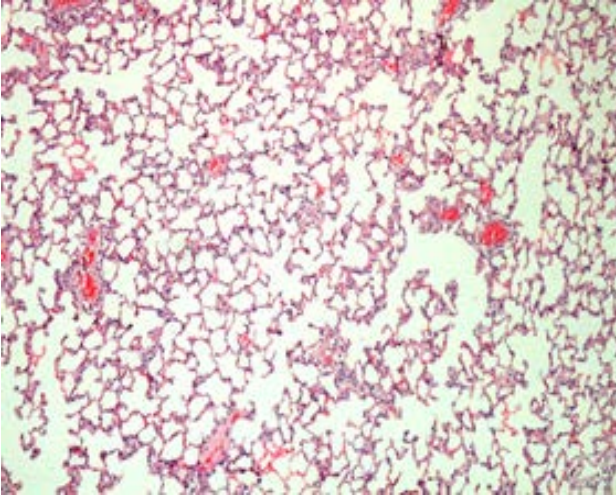
## 9.2 HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

	PGI2	PGE1	Kombine	Kontrol	Sham
1	3	3	2	3	1
2	1	3	2	3	1
3	1	3	1	3	1
4	1	1	1	3	1
5	2	2	1	3	1
6	1	1	1	3	1
7	2	1	1	2	2

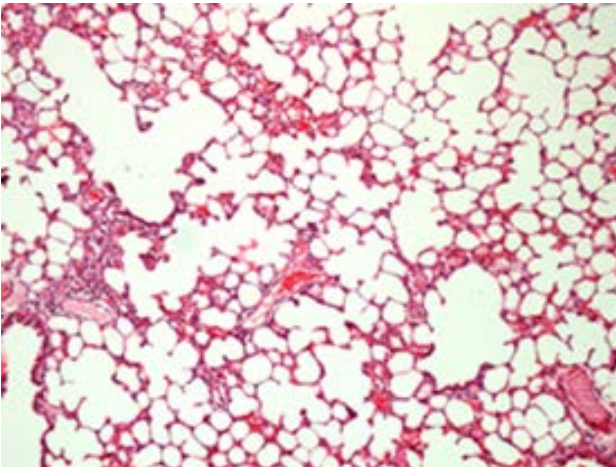
Tablo 9: Histopatolojik Skorların dağılımı.



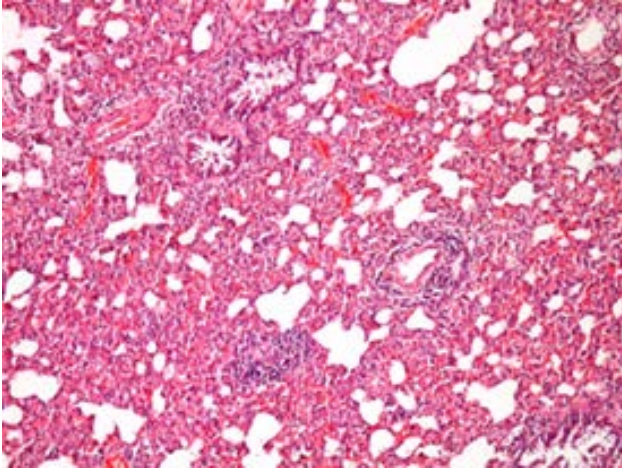
Şekil 16: Hasarsız doku.



Şekil 17: Grade 1 hasar.



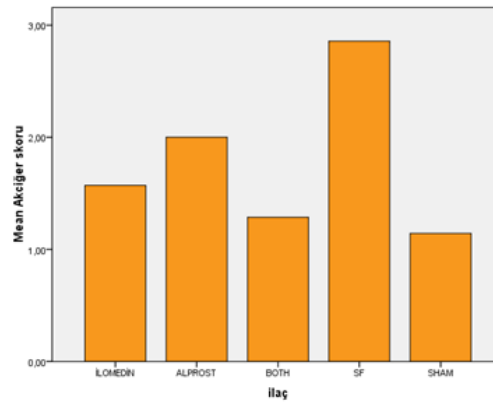
Şekil 18: Grade 2 hasar.



Şekil 19: Grade 3 hasar

İlomedin grubu	1,57
PGE1 grubu	2,00
Kombine grup	1,28
Kontrol grubu	2,88
Sham grubu	1,14

Tablo10: Ortalama Akciğer Skorları.



Şekil 20: Gruplara göre skor ortalamaları

### İlomedin:

İlomedin grubunda PGE<sub>1</sub> grubuna göre anlamlı fark yoktu. (p>0.05)

İlomedin grubunda kombine ilaç grubuna göre anlamlı fark görülmedi. (p>0.05)

İlomedin grubunda Akciğer skorları, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü. (p=0.007)

İlomedin grubunda sham grubuna göre anlamlı fark görülmedi. (p>0.05)

### PGE<sub>1</sub>:

PGE<sub>1</sub> grubunda kombine ilaç grubuna göre anlamlı fark yoktu. (p>0.05)

PGE<sub>1</sub> grubunda kontrol grubuna göre anlamlı fark yoktu. (p>0.05)

PGE<sub>1</sub> grubunda sham grubuna göre anlamlı fark yoktu. (p>0.05)

### Kombine:

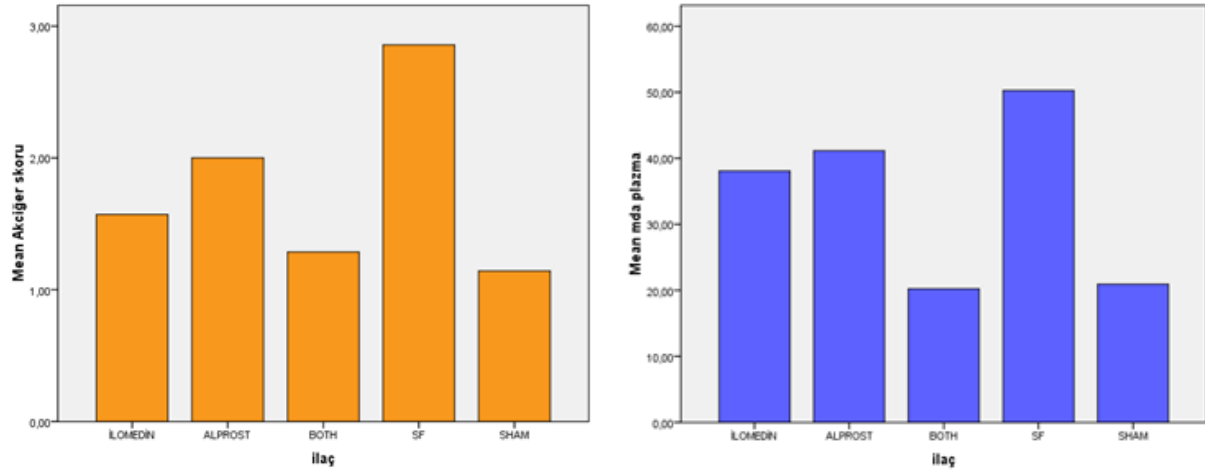
Kombine ilaç grubunda akciğer skorları, kontrol grubuna göre anlamlı düşüktü. (p<0.001)

Kombine ilaç grubunda sham grubuna göre anlamlı fark göstermedi. (p>0.05)

### Kontrol Ve Sham:

Akciğer skorları kontrol grubunda, sham grubuna göre anlamlı yüksekti. (p<0.001)





Şekil 21: Ortalama plazma MDAdğerleri ve ortalama akciğer skorlarının gruplara dağılımı.

Pearson ve spearman testlerinde plazma MDA ve Akciğer histolojik skorları ileri derecede anlamlı korelasyon gösterdi. ( $P < 0.001$ )

## 10.TARTIŞMA VE SONUÇ

İlomedin ve Alprostadil benzer etki ve endikasyonlara sahip, klinik kullanımda olan, yan etki profili bilinen ve maliyeti uygun ilaçlardır. Bu çalışmada PGE<sub>1</sub>'in iskemi reperfüzyon modelinde akciğer hasarını engellemediği gösterilmiştir. PGI<sub>2</sub> akciğer iskemi-reperfüzyon hasarını azaltmada etkin görülmüş ancak etkinliği biyokimyasal bulgularla desteklenmemiştir. Kontrol grubunda plazma MDA düzeylerinin sham grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunması iskemi reperfüzyon modelimizin başarılı şekilde sağlandığının göstergesidir. Yine PGI<sub>2</sub> tedavi grubunda akciğer skoru değerlerinin kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulunması ile tedavi modelinin geçerli olduğunun göstergesidir. Bu nedenle deneysel modelin akciğer etkilerinin karşılaştırmaları grup etkinliklerini yansıtacak şekilde sağlanmıştır. Biyokimyasal düzeyde PGE<sub>1</sub> ve PGI<sub>2</sub> birlikte kullanımı etkin olduğu görülmüştür. Histopatolojik düzeyde ise yine PGI<sub>2</sub> etkin bulunmuş PGE<sub>1</sub> tek kullanımda etkili olmamakla birlikte PGI<sub>2</sub> ile birlikte iskemi-reperfüzyonla oluşan akciğer hasarını azaltmıştır.

Çok sayıda deneysel çalışmada alt ekstremitte iskemi reperfüzyonu sonrası akut akciğer hasarı gelişimi gösterilmiştir(139). Akciğer iskemi-reperfüzyon hasarı kardiyopulmoner baypas, akciğer cerrahi prosedürlerine, ateroskleroz, pulmoner emboli, pulmoner tromboz yada travma sonucu oluşabilir(36). Aort cerrahisinde alt ekstremitte iskemi reperfüzyonu sonucu akut akciğer hasarı sık karşılaşılan bir komplikasyondur(108). Pediatrik kalp cerrahisi(109) ve akciğer transplantasyonunda iskemi reperfüzyona bağlı akciğer hasarı ciddi bir sorun olmaya devam etmektedir(140).

Alt ekstremitteye klemp uygulanması akciğer ödemeine sebep olarak akciğer hasarını artırır. Akciğerde iskemi-reperfüzyon ile tetiklenen ödem (LİRE), endotel disfonksiyonu ile oluşur ve hayatı tehdit eden bir durumdur(141) . Akut akciğer hasarı oluşmasında altta yatan klinik durum önemlidir. Alt ekstremitte iskemi-reperfüzyonu sonrası gelişen oksidatif stres ve inflamatuvar yanıt akut akciğer hasarında önemli rol oynar(142,143). İlerlemiş iskemisi olan ekstremiteler revaskülarize edildiğinde %85'e ulaşan mortalite oranları görülür. Vücudun zarar görme oranı iskemik doku kitlesine, iskemi süresine ve uzak organların kondüsyonlarına bağlıdır(10). MODS (Çoklu organ disfonksiyon sendromu) seyrinde pulmoner sistem en sık hasarlanan organdır ve MODS gelişen hastalarda iskemik olay sonrası 24-72 saat içinde akut respiratuar yetmezlik gelişmiştir(8). SIRS, nötrofil aracılı ve oksidatif hasarla oluşan akut akciğer hasarı olup özellikle yaşlılarda şiddetli seyredir. Profilin-1, Transgelin-2, Lasp-1, tropomyozin ve myozin proteinlerinin artmış tirozin nitrasyonu nedeniyle değişmiş hücre iskeleti ve

ekstraselüler SOD düzeyinin azaldığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda tüm gruplarda akciğer SOD düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmaması gruplarımızın küçüklüğü, süperoksitin spontan dismutasyonu ve SOD düzeyinin çalışma sırasında ısı değişikliği gibi çevresel şartlara hassas olması ile ilgili olabilir. SIRS ve yaşlılıktaki oksidan hasar akciğer hasarının şiddetini arttırabilir(144).

Reperfüzyon periyodunda iskemi periyoduna göre fazla ROS oluşur ve enzim aktivitelerinin artması beklenir ancak Canacankatan ve ark. çalışmasında SOD enzim aktivitesinin iskemi grubunda iskemi reperfüzyon grubundan daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu durum NO ve süperoksit reaksiyonu sonucu peroksinitrit oluşumunun SOD reaksiyonundan daha hızlı olmasına bağlı olabilir(114). Bu durumda reperfüzyon döneminde SOD aktivitesinin dokudaki NO seviyesinden ve dolayısıyla endotel hasarının miktarından etkilenebilir.

NADPH oksidaz ve flavoprotein inhibisyonu, reoksijenasyonla beraber oluşan ROS üretimini belirgin şekilde düşürürken; mitokondriyal kompleks 1 ve 3 inhibisyonu oksidatif patlamayı tamamen baskılamaz. Bu durum ROS üretiminin büyük kısmının ekstra mitokondriyal kaynaklı olduğunu gösterir(145). Loo ve ark. çalışmasında mitokondriyal matrikste oksidan stresi ölçen redoks sensörü kullanılarak mitokondriyal fosfolipid peroksidaz etkisi, Mn-SOD ekspresyonu ve NAC kullanımı ile reperfüzyonla apoptozun gerilediği ancak Katalaz ve Cu-Zn SOD ekspresyonuyla apoptozun devam ettiği ve reperfüzyon sırasında oluşan Sitokrom C salınımının oksijen'in ortamdaki uzaklaştırılmasıyla azaldığı görüldü(146). Bu sonuçlar bize oksijen radikallerinin temel kaynağının sitoplazma olmasına karşın apoptozun mitokondriyal hasarla ilişkili olduğunu göstermektedir.

Akut akciğer Reperfüzyon hasarı şiddetinin değerlendirilmesinde; doku histopatolojik bulguları, PMNL infiltrasyonunu gösteren lökosit/alveol oranı, myeloperoksidaz aktivitesi(147) ayrıca lipid peroksidasyonunun ve serbest radikallere bağlı akciğer hasarının(148) göstergesi olarak MDA(108), antioksidan enzim düzeyleri, oksijen radikalleri, inflamasyon ve kemotaksis faktörleri, kan gazı, bikarbonat gibi metabolik verilerin ölçümü yapılabilir(46,108). Çalışmamızda akciğer dokusunda histolojik değerlendirmeler yanında doku MDA ve SOD düzeylerini, plazma MDA, TAS ve TOS düzeylerini inceledik. MDA akciğer, TAS, TOS, SOD akciğer değerlerinde kontrol ve sham grupları arasında fark görülmedi.

İskemi reperfüzyonda akciğer hasarı gelişiminin bilinen mekanizmaları arasında pulmoner vasküler sisteme PMNL sekestrasyonu, sistemik inflamasyon(149), lipid

peroksidasyonu, endotel permeabilite artışı, ve interstisyel ödem vardır(139). İskemi reperfüzyonla plazma kemokin(42), sitokin, TNF(150) düzeylerinde artış yanında MDA yükselmesi(147,151) ve NO artışı gibi oksidatif stres bulguları görülür. Hipoksi ve iskemi Fosfolipaz A<sub>2</sub>'yi tetikleyerek PAF ve eikozanoidler gibi lipid mesajcılarının oluşumuna neden olur. Prostaglandinler başlıca endotel, fibroblast, mast hücre, lökosit ve plateletlerden olmak üzere tüm dokulardan salınır ve iskemi reperfüzyona karşı aktif özellikleri vardır. Plazma TNF artışı da i-NOS'u arttırarak akciğerden NO üretimini arttırır ve akciğer hasarını arttırır(150) ancak bu aşamada endotelin/NO oranı endotelin lehine bozulduğu için arteriel vazokonstruksiyon meydana gelir(33).

Bulgularımızda kontrol grubunda plazma MDA değerleri sham grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı. Kombine ilaç grubunda plazma malondialdehit değerlerindeki anlamlı düşüş görüldü. PGI<sub>2</sub> ve PGE<sub>1</sub> grupları arasında da akciğer doku MDA, plazma MDA değerleri TAS, TOS ve SOD akciğer değerleri arasında fark görülmedi. PGI<sub>2</sub> ve PGE<sub>1</sub> kombine kullanıldığında İ-R hasarını azaltabilir ancak bizim çalışmamızda etkinlik açısından birbirlerine üstünlük görülmedi. Baltalarlı ve ark, PGI<sub>2</sub> ve vitamin C'nin rat alt ekstremite İ-R sonrası akciğer hasarı çalışmalarında, PGI<sub>2</sub> kullanımıyla MDA düzeylerinin düştüğünü, HCO<sub>3</sub> ve O<sub>2</sub> düzeyleri artarken, lökosit akümülyasyonunun azaldığını gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise PGI<sub>2</sub> grubunun akciğer MDA ve plazma MDA değerlerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş görülmedi. Özcan ve ark. çalışmasında askorbik asit, plazma MDA seviyelerini düşürmede PGI<sub>2</sub>'ye göre daha etkili bulunmuştur(152)

İskemi reperfüzyon deneysel çalışmalarıda sıklıkla kullanılan PGI<sub>2</sub> ve PGE<sub>1</sub>, ekzojen kullanımı ile vasküler endoteldeki endojen etkisine benzer şekilde vasküler fonksiyonları düzelterek reperfüzyon hasarını azaltabilir. Yaşa ve ark. akciğer dokusunda ve serumda MDA düzeylerinin iskemi reperfüzyon grubunda yükselirken levosimendan ve/veya PGI<sub>2</sub> alanlarda daha düşük olduğunu göstermişlerdir(148). Bizim çalışmamızda akciğer dokusunun histopatolojik değerlendirmesinde iskemi reperfüzyon hasarı kontrol grubunda PGI<sub>2</sub> grubuna göre ve kombine ilaç grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı. Bu sonuçlar akciğer iskemi reperfüzyonunda PGI<sub>2</sub> kullanılan benzer çalışmalardaki doku hasarı(46,148,153) ve lökosit infiltrasyonu(154) sonuçları ile uyumludur.

PGI<sub>2</sub> insan arterinde araşidonik asit, Tromboksan A<sub>2</sub>, Angiotensin II ve nöral stimulyasyonla oluşan vazokonstruksiyonu inhibe eder ancak rebound hiperreaktivite ile nadiren artmış agregasyon görülebilir, nötrofil adezyonunu ve kemotaksisi azaltma ve

fibrinolitik etkileri vardır(124). Kawashiwa ve ark. ratlara bir gruba iskemi sırasında ve diğer bir gruba reperfüzyonla beraber PGI<sub>2</sub> başlayarak erken başlanan grupta arterial oksijende artış, ortalama pulmoner basınç ve pulmoner vasküler rezistansta azalmanın daha belirgin olduğunu ve pulmoner venöz kan endotelin düzeylerinin arterial düzeylere daha yakın olduğunu gösterdiler(155). Bu sonuç iskemi sırasında infüzyona başlamanın etkinliğini ve iskemi reperfüzyon hasarının sadece reperfüzyona bağlı olmadığını, serbest radikaller dışı hasar mekanizmalarının da etkin olduğunu düşündürmektedir. Venöz kanda endotelin düzeylerinin arter değerlerine yakınlığı PGI<sub>2</sub> etkisi ile oluşan arteriol vazodilatasyonu ile akciğer mikrovasküler fonksiyonlarının iyileşmesine bağlı olabilir. PGI<sub>2</sub> egzersiz anjinası olan hastaların çoğunda egzersiz toleransını iyileştirirken, %10-20 sinde istirahat anjinası gelişir, bu durum PGI<sub>2</sub>'nin koroner steal oluşturması ile ilgili olabilir(156). Reperfüzyon sırasında intraportal PGE<sub>1</sub> infüzyonu ICAM-1, VCAM-1, P-selektin ve E-selektin düzeylerini düşürerek hepatik iskemi reperfüzyon hasarını azaltır(136). Çalışmamızda PGI<sub>2</sub> kullanımı ile histolojik olarak akciğer doku hasarında azalma saptandı ancak PGE<sub>1</sub> ile aynı etkinlik gösterilemedi.

PGE<sub>1</sub> ve PGI<sub>2</sub> benzer yapısal, farmakodinamik ve fonksiyonel özelliklere sahiptir ancak PGE<sub>1</sub> kullanımı ile reperfüzyon hasarında etkinlik net değildir. Hipotermik termal hasarı minimize ettiği(104), plazma adenosin artışı ile vazodilatasyon, lökosit aktivitesi artışı, endotel koruma, kanın akışkanlık özelliklerini düzenlediği ve dokuların oksijen alımını arttırdığı gösterilmiştir(132) ancak muhtemelen vazodilatasyona sekonder baroreflexlere bağlı olarak norepinefrin salınımını stimule edebilir(135). Bu nedenle mikrosirkülasyonda iskemik predispozisyonu arttırarak reperfüzyon hasarı üzerine etkinliği beklenenden az olabilir. Siyatik iskemisi sonrası PGE<sub>1</sub> alan ratlarda VEGF düzeyleri daha yüksek ve doku hasarının daha düşük bulunması PGE<sub>1</sub>'in etkilerinin bir kısmının VEGF üzerinden gerçekleştirilebileceğini göstermiştir(112). VEGF vasküler geçirgenlik faktörü olarak da adlandırılan, endotel hücre büyümesi ve angiogenezi uyaran bir proteindir. İlk olarak vasküler permeabilitesi artmış tümör hücrelerinde gösterilmiştir(157). VEGF düzeyinin artışı ve endotel reseptörlerinin artmış ekspresyonu kardiyak ve serebral iskemi sonrası hayvan modellerinde gösterilmiştir(158). VEGF'ün miyokardial iskemi sonrası artan seviyeleri kan akımının replasmanı ile 30 dk içinde düşer(158). Kan akımı sağlanması sonrası hızla seviyesinin düşmesi, artışına sebep olan uyarının hipoksi olabileceğini akla getirir. Renal allograft çalışmalarında PGE<sub>1</sub>'in doku korumasını arttırmadığı gösterilmiştir(159). PGE<sub>1</sub>'in kas dokusunda yapılan iskemi reperfüzyon çalışmasında kas yapısal protein salınımını ve lipid peroksidasyon göstergesi olarak ölçülen MDA

düzeylerini düşürmediği görülmüştür(160). Bizim çalışmamızda da PGE<sub>1</sub> plazma MDA düzeylerini anlamlı ölçüde düşürmedi ve önceki çalışmalarla uyumluydu.

Pulmoner Hipertansiyon tedavisinde PGI<sub>2</sub> ve PGE<sub>1</sub> endike ilaçlar arasındadır, kistik fibrozis gibi akciğer transplantasyonu bekleyen son dönem obstruktif pulmoner hastalık durumunda pulmoner hipertansiyonun tedavisinde inhale PGI<sub>2</sub> köprü olarak kullanılabilir(161).

Periferik arter hastalığında PGI<sub>2</sub> ve PGE<sub>1</sub> diğer tedavilerin etkili olmaması halinde endikedir. Femorodistal bypass sırasında PGI<sub>2</sub> ve PGE<sub>1</sub> infüzyonu yapılması ile periferik rezistansta düşme PGI<sub>2</sub> ile daha belirgindir. Femorodistal bypass sırasında kısa süreli infüzyonu önerilmiştir(162). Creager ve ark. PGI<sub>2</sub> oral formunun intermitan klodikasyo'da yürüme mesafesini arttırmadığını ortaya koydu(163). PGI<sub>2</sub> kemik iliği ödemi /avasküler nekrozda ağrının giderilmesinde de etkili bulunmuştur(164). Epoprostenol, PGI<sub>2</sub> analogu olup PGI<sub>2</sub>'nin platelet agregasyonu vazodilatasyon ve sitoprotektif etkilerini sağlar. PGI<sub>2</sub> uzun süre kullanımı ile in vivo ve in vitro insan platelet epoprostenol reseptör affinitesi azalmadan epoprostenol reseptör bağlama kapasitesinde azalma saptanmıştır(124) ve uzun süreli tedavide PGI<sub>2</sub> etkinliği azalabilir. Alt ekstremitte iskemi reperfüzyonunda akciğer en çok etkilenen organlardandır. Nötrofillerin akciğer endoteline adezyonu sonrası proteolitik enzimler ve oksijen serbest radikalleri açığa çıkması iskemi-reperfüzyon hasarının buna bağlı akciğer hasarı gelişir(165). Histopatolojik skorların ve plazma MDA değerlerinin PGI<sub>2</sub> ve PGE<sub>1</sub>'in kombine kullanımı ile anlamlı derecede düşmesi, nötrofillerin ve diğer inflamasyon faktörlerinin reperfüzyonla akciğer hasarının önemli bir parçası olduğunu düşündürmektedir. PGE<sub>1</sub> ve PGI<sub>2</sub>'un akciğer hasarının azalmasında etkisi olabilecek lipid peroksidasyonunu ve oksijen radikallerini azaltma yönünden etkinlikleri bu çalışmada gösterilememiştir. PGE<sub>1</sub> ve PGI<sub>2</sub> başta intestinal sistem ve endotel hücreleri olmak üzere bazı dokularda etkileri ile ilgili bilgiler yetersizdir. Akciğerde oluşan iskemi-reperfüzyon hasarında etkinliklerinin karşılaştırılması için yeni karşılaştırmalı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

## Kaynaklar

1. Koçak A. Karotis arter ve periferik arter lezyonlarının değerlendirilmesinde renkli doppler ultrasonografi, manyetik rezonans anjiyografi çok kesitli bilgisayarlı tomografi ve dijital substraksiyon anjiyografi bulgularının karşılaştırılması (Tıpta Uzmanlık Tezi). İstanbul Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2009
2. Duran W.N, Pappas P.J, Boric M.P, Hobson R.W Pathophysiology of Skeletal Muscle ischemia-Reperfusion injury in: Haimovici's Vascular Surgery 5th Edition Blackwell Publishing 2004;31:373-87
3. Kavaklı B, Sargın M, Gümüş M. Diabetes mellitus'un akut metabolik komplikasyonları -III. Kartal Eğitim Ve Araştırma Klinikleri 1998;9:718-719
4. Cornelli U. Antioxidants İn: Textbook Of İnterventional Cardiovascular Pharmacology İnforna, 2007:211-235
5. Panayiotidis MS, Ahmad A, Pappa A, Legros Lh, Saavedra D H, Schneider B, Allen R, Vasiliou V, Mccord J, Kotb M, White C. Activation of a novel isoform of methionine adenosyl transferase 2a and increased s-adenosyl methionine turnover in lung epithelial cells exposed to hyperoxia. Free Radical Biology and Medicine. 2006;40: 348-358
6. Homer-Vanniasinkam S, Crinnion J, Gough M. Post-ischaemic organ dysfunction: a review. European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the european society for vascular surgery. 1997;14:195-203
7. Demirci İ. K, Demirci E.B.S. Akut iskemik serebrovasküler olayda reperfüzyon hasarı engellenebilir mi? Moleküler Mekanizmalara Yönelik Yeni Gelişmeler. Tıp Araştırmaları Dergisi 2004;23:53-56
8. Eltzschig H, Collard C. Vascular ischaemia and reperfusion injury. British Medical Bulletin. 2004;70:71-86
9. Saraç A, Kolbakır F, Keçeligil h.t. Comparison of effects of carnitin and ascorbic acid on reperfusion injury. Tgkdcd 2000;8,520-523.
10. Samuel R. M, Sternbergh W.C. Pentoxifylline, vasodilators, and metabolic agents in vascular surgery principles and practice. Hobson R.B, Wilson S.E, Veith F.J 3th Edition 2006 p.309-315. in: Haimovici's Vascular Surgery 5th Edition Blackwell Publishing 2004;31:373-87
11. Tekin İ. İloprost'un deneysel aortik iskemi-reperfüzyon modelinde femoral arter endoteli ve gastroknemius kası hasarı üzerine etkisi. (Tıpta Uzmanlık Tezi) 2007 Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Isparta
12. Fang Y, Wu J, Mcever Rp, Zhu C. Bending Rigidities Of Cell Surface Molecules P-Selectin And Psgl-1. Journal Of Biomechanics. 2009;42:303-307
13. Pasnik J, Zeman K. Role of the neutrophil in myocardial ischemia reperfusion injury. journal of organ dysfunction. 2009;5:193-207
14. Ischemia and reperfusion injury pathophysiology part 1. Mcmichael M, Moore R. M. Journal Of Veterinary Emergency And Critical Care 2004;14:231-241
15. Yıldar M. Deneysel renal iskemi/reperfüzyon hasarında splenektomi ve gadolinium chloride (gdcl3)' in koruyucu etkisi (Tıpta Uzmanlık Tezi)İstanbul – Haydarpaşa Numune Eğitim ve araştırma hastanesi 2008
16. Kılıç H, Yıldız L. Nitric oxide in health and disease. Autd 1998;30:75-80
17. Alkaitis M.S, Crabtree M.J. Recoupling the cardiac nitric oxide synthases: Tetrahydrobiopterin synthesis and recycling. Curr Heart Fail Rep 2012;9:200–210
18. Akçakoyun M. Koroner arter hastalığı olgularında koroner risk faktörleri ile endotel fonksiyonları arasındaki ilişki.(Uzmanlık Tezi )İstanbul.Koşuyolu kalp eğitim ve araştırma hastanesi.2004
19. Okazaki T, Otani H, Shimazu T, Yoshioka K, Fujita M, Iwasaka T. Ascorbic acid and n-acetyl cysteine prevent uncoupling of nitric oxide synthase and increase tolerance to ischemia/reperfusion injury in diabetic rat heart. Free Radical Research.2011;45:1173-1183
20. Fagan K.A, Tyler R.C, Sato K, Fouty B.W, Morris K.G, Huang P.L, Mcmurtry İ.F et.all. Relative contributions of endothelial, inducible, and neuronal nos to tone in the murine pulmonary circulation. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 1999;277:472-478.

21. Afanas'ev I. Ros and rns signaling in heart disorders: could antioxidant treatment be successful? *Oxidative Medicine And Cellular Longevity*. 2011;29:37-69
22. Enroth C. O, Nishino T, Nishino T, Pai E.F. Crystal structures of bovine milk xanthine dehydrogenase and xanthine oxidase: structure-based mechanism of conversion. *Pnas* 2000;20:10723–10728.
23. Yuzer H, Yuzbasioglu M, Ciralik H, Kurutas E, Ozkan O, Bulbuloglu E, Atli Y et all. Effects of intravenous anesthetics on renal ischemia/reperfusion injury. *Ren Fail*. 2009;31:290-296
24. Rahman A, Üstündağ B, Özercan İ.H, Burma O, Çekirdekçi A, Özveren M.F, Uyar İ.S. Global serebral iskemi sonrası reperfüzyon hasarını azaltmada flavonoidlerin rolü the effect of flavonoids on reduction of reperfusion injury after global cerebral ischemia. *TGKDÇD* 1999;6:430-434.
25. Guven A, Uysal B, Akgul O, Cermik H, Gundogdu G, Surer I, Ozturk H et all. Scavenging of peroxyxynitrite reduces renal ischemia/reperfusion injury. *Ren Fail*. 2008;30:747-754
26. Terzi A, Coban S, Yildiz F, Ates M, Bitiren M, Taskin A, Aksoy N. Protective effects of nigella sativa on intestinal ischemia-reperfusion injury in rats. *Journal of Investigative Surgery: The Official Journal of The Academy of Surgical Research*. 2010;23:21-27
27. Klausner J.M, Paterson İ.S, Kobzik L, Rodzen C, Shepro D, Hechtman H.B. Vasodilating prostaglandins attenuate ischemic renal injury only if thromboxane is inhibited. *Ann. Sug* 1989; 209;2:219-224.
28. Totsuka E, Todo S, Zhu Y, İshizaki N, Kawashima Y, Jin M.B, Urakami A, Shimamura T, Starzl T.E. Attenuation of ischemic liver injury by prostaglandin e1analogue misoprostol and prostaglandin i2 analogue, Op-41483 *J Am Coll Surg* 1998;187-3:276-286.
29. E. G. Czeslick, A. Simm, S. Grond, R.-E. Silber And A. Sablotzki. İnhibition of intracellular tumour necrosis factor TNF- $\alpha$  and İL-6 production in human monocytes by iloprost. *European Journal Of Clinical İnvestigation* 2003;33:1013–1017.
30. Tabima D, Frizzell S, Gladwin M. Reactive oxygen and nitrogen species in pulmonary hypertension. *Free Radical Biology & Medicine*. 2012;52:1970-1986
31. Latanich C, Toledo P. Searching for nf kappab based treatments of ischemia reperfusion injury. *Journal Of İnvestigative Surgery: The Official Journal Of The Academy Of Surgical Research*. 2009;22:301-315
32. Özcan A. Deri Flebi Modelinde Önkoşullama Ve İskemik Ardkoşullamanın Flep Sağkalımı Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması (Tıpta Uzmanlık Tezi) İstanbul Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi. 2009
33. Şener G, Yeğen B.Ç. İskemi reperfüzyon hasarı. *Klinik gelişim*. 2009;3:5-13.
34. Bachschmid M, Schildknecht S, Matsui R, Zee R, Haeussler A, Pimental D, Loo B. Vascular aging: Chronic oxidative stress and impairment of redox signaling-consequences for vascular homeostasis and disease. *Annals Of Medicine*. <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/07853890.2011.645498>(erişim tarihi: 23.08.2012)
35. Jeske W, Hoppensteadt D.A, Shaikh A, Walenga J.M, Bakhos M, Fareedin J. An overview of hemostasis and thrombosis in: *Textbook Of İnterventional Cardiovascular Pharmacology*, İnforma. 2007;1:1-24
36. Ovechkin A, Lominadze D, Sedoris K, Robinson T, Tyagi S, Roberts A. Lung ischemia-reperfusion injury: implications of oxidative stress and platelet-arteriolar wall interactions. *Archives Of Physiology And Biochemistry*. 2007;113:1-12
37. Ritter L, Funk J, Schenkel L, Tipton A, Downey K, Wilson J, Coull B, Mcdonagh P. İnflammatory and hemodynamic changes in the cerebral microcirculation of aged rats after global cerebral ischemia and reperfusion. *Microcirculation*. 2008;15:297-310
38. Granger D, Senchenkova E. İmpaired vasomotor responses. in: *İnflammation and the microcirculation integrated systems physiology-from cell to function*. San Rafael 2010;4:15-19
39. Lindemann S, Gierer C, Darius H. Prostacyclin inhibits adhesion of polymorphonuclear leukocytes to human vascular endothelial cells due to adhesion molecule independent regulatory mechanisms. *Basic Research İn Cardiology*. 2003;98:8-15



40. Calvey C, Pereyra L.T. Selectin inhibitors and their proposed role in ischemia and reperfusion. *Journal of Investigative Surgery: The Official Journal Of The Academy Of Surgical Research*. 2007;20:71-85
41. Phillips L, Toledo A, Neblina F.L, Prado A.R, Pereyra T. Nitric oxide mechanism of protection in ischemia and reperfusion injury. *Journal of Investigative Surgery. The Official Journal Of The Academy Of Surgical Research*. 2009;22:46-55
42. Perry B, Soltys D, Toledo A, Pereyra T. Tumor Necrosis Factor-Alpha In Liver Ischemia/Reperfusion Injury. *Journal of Investigative Surgery. The Official Journal Of The Academy Of Surgical Research*. 2011;24:178-188
43. Bo L, Peterson J, Mork S, Hoffman P, Gallatin W, Ransohoff R, Trapp B. Distribution of immunoglobulin superfamily members ICAM-1, -2, -3, and the beta 2 integrin I $\alpha$ -1 in multiple sclerosis lesions. *Journal Of Neuropathology And Experimental Neurology*. 1996;55:1060-1072
44. Prado R.A, Pereyra T, Lentsch A, Ward P. Ischemia/Reperfusion Injury. *Journal of Surgical Research*. 2002;105:248-258
45. Seekamp A, Mulligan M, Till G, Smith C, Miyasaka M, Tamatani T, Todd R. Role of beta 2 integrins and icam-1 in lung injury following ischemia-reperfusion of rat hind limbs. *The American Journal Of Pathology*. 1993;143:464-472
46. Bozok S, Ilhan G, Yilmaz Y, Dokumcu Z, Tumkaya L, Karamustafa H, Karakisi S et al. Protective effects of hyperbaric oxygen and iloprost on ischemia/reperfusion-induced lung injury in a rabbit model. *European Journal Of Medical Research*. 2012;17:14-19
47. Cominacini L, Garbin U, Pasini A, Davoli A, Campagnola M, Pastorino A, Gaviraghi G, Cascio V.L. Oxidized low-density lipoprotein increases the production of intracellular reactive oxygen species in endothelial cells: inhibitory effect of lacidipine. *Journal Of Hypertension*. 1998;16:1913-1919
48. Lemarroy C, De La Garza G, Galvan G.A, Perez P C, Garza N.F. Effect of sulfasalazine on renal ischemia/reperfusion injury in rats. *Ren Fail*. 2009;31:822-828
49. İnfeksiyonlara Karşı Konağın Savunmasında Lökosit Adezyon Moleküllerinin Rolü. *Klimik Dergisi*1998;11:75-81.
50. Campo G, Avenoso A, Campo S, D'ascola A, Traina P, Sama D, Calatroni A. Nf-kb and caspases are involved in the hyaluronan and chondroitin-4-sulphate-exerted antioxidant effect in fibroblast cultures exposed to oxidative stress. *Journal Of Applied Toxicology*. 2008;28:509-517
51. Fenner H. Immunopharmacologic profile and therapeutic prospects of anti-tnf-alpha therapy. *Zeitschrift Fur Rheumatologie*. 1998;57:294-297
52. Loor G, Schumacker Pt. Role of hypoxia-inducible factor in cell survival during myocardial ischemia-reperfusion. *Cell Death And Differentiation*. 2008;15:686-690
53. Bosco Mc, Puppo M, Blengio F, Fraone T, Cappello P, Giovarelli M, Varesio L. Monocytes and dendritic cells in a hypoxic environment: spotlights on chemotaxis and migration. *Immunobiology*. 2008;213:733-749
54. Sokkar P, Sathis V, Ramachandran M. Computational modeling on the recognition of the hre motif by hif-1: Molecular docking and molecular dynamics studies. *Journal Of Molecular Modeling*. 2012;18:1691-1700
55. Kawano Y, Kawaguchi M, Hirota K, Kai S, Konishi N, Furuya H. Effects of n-propyl gallate on neuronal survival after forebrain ischemia in rats. *Resuscitation*. 2012;83:249-252
56. Elks Pm, Van Eeden Fj, Dixon G, Wang X, Reyes-Aldasoro Cc, Ingham Pw, Whyte Mk et al. Activation of hypoxia-inducible factor-1alpha (hif-1alpha) delays inflammation resolution by reducing neutrophil apoptosis and reverse migration in a zebrafish inflammation model. *Blood*. 2011;118:712-722
57. Swaminathan J, Khan M, Mohan I, Selvendiran K, Devaraj S. N, Rivera B, Kuppusamy P. cardioprotective properties of crataegus oxycantha extract against ischemia-reperfusion injury. *Phytomedicine : International Journal Of Phytotherapy And Phytopharmacology*. 2010;17:744-752
58. Bowler R, Arcaroli J, Crapo J, Ross A, Slot J, Abraham E. Extracellular superoxide dismutase attenuates lung injury after hemorrhage. *American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine*. 2001;164:290-294

59. Ferro O, Chagas V, De Oliveira M, De Oliveira P, Schanaider A. Catalase activity in lung, kidney and small bowel non-ischemic in rats after intestinal reperfusion. *Revista Do Colegio Brasileiro De Cirurgioes*. 2010;37:31-38
60. Tarhan O, Ceylan B, Kapucuoglu N, Sutcu R, Kumbul K. Activated protein c and normal saline infusion might prevent deleterious effects of remote acute lung injury caused by intestinal ischemia-reperfusion: an experimental study in the rat model. *The Journal Of Surgical Research*. 2011;168:81-86
61. Vrints C. pathophysiology of the no-reflow phenomenon. *Acute Cardiac Care*. 2009;11:69-76
62. Singh B, Kumar A, Ahmad I, Kumar V, Patel D, Jain S, Singh C. Oxidative stress in zinc-induced dopaminergic neurodegeneration: implications of superoxide dismutase and heme oxygenase-1. *Free Radical Research*. 2011;45:1207-1222
63. Koca N, Karadeniz F. Serbest radikal oluşum mekanizmaları ve vücuttaki antioksidan savunma sistemleri. *Gıda Mühendisliği Dergisi* 2003;16: 32-37.
64. De Paulet A.C. Free radicals and aging. *Annales De Biologie Clinique*. 1990;48:323-330
65. Bjorksten B, Marklund S, Hagglof B. Enzymes of leukocyte oxidative metabolism in down's syndrome. *acta paediatrica scandinavica*. 1984;73:97-101
66. Fiaschi A, Cozzolino A, Ruggiero G, Giorgi G. Glutathione. Ascorbic acid and antioxidant enzymes in the tumor tissue and blood of patients with oral squamous cell carcinoma. *European Review For Medical And Pharmacological Sciences*. 2005;9:361-367
67. Guichard C, Pedruzzi E, Fay M, Ben Mkaddem S, Coant N, Daniel F, Ogier-Denis E. The nox/duox family of ros-generating nadph oxidases. *Medecine Sciences*. 2006;22:953-959
68. Ago T, Kuroda J, Kamouchi M, Sadoshima J, Kitazono T. Pathophysiological roles of nadph oxidase/nox family proteins in the vascular system review and perspective. *Circulation Journal: Official Journal Of The Japanese Circulation Society*. 2011;75:1791-1800
69. Hideki Sumimoto. Structure, regulation and evolution of Nox-family NADPH oxidases that produce reactive oxygen species. *FEBS*. 2008;275:3249-3277
70. Belcaro G, Nicolaidis A, Cipollone G, Laurora G, Incandela L, Cazaubon M. et all. Nomograms used to define the short-term treatment with pge(1) in patients with intermittent claudication and critical ischemia. the oracl.e (occlusion revascularization in the atherosclerotic critical limb) study group. *Angiology*. 2000;51:3-14.
71. Das S, Engelman R, Maulik N. Angiotensin preconditioning of the heart: evidence for redox signaling. *Cell Biochemistry And Biophysics*. 2006;44:103-110
72. Turner S, Campbell J, Lynn W. Polymorphonuclear leukocyte chemotaxis toward oxidized lipid components of cell membranes. *The Journal of Experimental Medicine*. 1975;141:1437-1441.
73. De Perrot M, Liu M, Waddell Tk, Keshavjee S. Ischemia-reperfusion-induced lung injury. *American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine*. 2003;167:490-511
74. Yi L, Lingshan G, Cui Y, Xiaoxing Y, Junnian Z. A preliminary study on protective effect of l-citrulline against ischemia-reperfusion induced gastric mucosal lesions in rat. *Indian Journal Of Pharmacology*. 2012;44:31-35
75. Robert D. Safian. No-Reflow in: *Manual of Interventional Cardiology* 2001; 21: 416-420
76. Nakanishi K, Vinten-Johansen J, Lefer D, Zhao Z, Fowler W, Mcgee D, Johnston W. Intracoronary l-arginine during reperfusion improves endothelial function and reduces infarct size. *The American Journal Of Physiology*. 1992;263:1650-1658
77. Vajragupta O, Boonyarat C, Murakami Y, Tohda M, Musatmoto K, Olson Aj, Watanabe H. A novel neuroprotective agent with antioxidant and nitric oxide synthase inhibitory action. *Free Radical Research*. 2006;40:685-695
78. <http://www.biolab.co.uk/docs/gshpx.pdf> (erişim tarihi 23.08.2012)

79. Balkova P, Havackova M, Milerova M, Neckar J, Kolar F, Novak F, Novakova O. N-acetylcysteine treatment prevents the up-regulation of mnsod in chronically hypoxic rat hearts. *Physiological Research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca*. 2011;60:467-474
80. Winbladh A, Bjornsson B, Trulsson L, Bojmar L, Sundqvist T, Gullstrand P, Sandstrom P. N-acetyl cysteine improves glycogenesis after segmental liver ischemia and reperfusion injury in pigs. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47:225-236.
81. Goksin I, Adali F, Enli Y, Akbulut M, Teke Z, Sackan G, Ocak E, Ozcan A.V. The effect of phlebotomy and mannitol on acute renal injury induced by ischemia/reperfusion of lower limbs in rats. *Ann Vasc Surg*. 2011;25:1118-1128.
82. Ljungman A, Grum C, Deeb G, Bolling S, Morganroth M. Inhibition of cyclooxygenase metabolite production attenuates ischemia-reperfusion lung injury. *The American Review Of Respiratory Disease*. 1991;143:610-617
83. Armstrong P.C, Kirkby N.S, Zain Z.N, Emerson M, Mitchell J.A, Warner T.D. Thrombosis is reduced by inhibition of cox-1, but unaffected by inhibition of cox-2, in an acute model of platelet activation in the mouse. *PLOS one*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3100333/> (erişim tarihi 23.08.2012)
84. Nosal R, Perecko T, Jancinova V, Drabikova K, Harmatha J, Svitekova K. Naturally appearing n-feruloylserotonin isomers suppress oxidative burst of human neutrophils at the protein kinase c level. *Pharmacological Reports*. 2011;63:790-798
85. Lin Y, Lai M, Chen Y, Cheng C, Huang J, Chen S, Chen Y et all. Hypoxia and reoxygenation modulate the arrhythmogenic activity of the pulmonary vein and atrium. *Clinical Science*. 2012;122:121-132
86. Tok A, Sener E, Albayrak A, Cetin N, Polat B, Suleyman B, Akcay F. et all. Effect of mirtazapine on oxidative stress created in rat kidneys by ischemia-reperfusion. *Ren Fail*. 2012;34:103-110
87. Van De Watering L, Hermans J, Houbiers J, Van Den Broek P, Bouter H, Boer F, Harvey M et all. Beneficial effects of leukocyte depletion of transfused blood on postoperative complications in patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial. *Circulation*. 1998;97:562-568
88. Apostolakis E, Koletsis E, Baikoussis N, Siminelakis S, Papadopoulos G. Strategies to prevent intraoperative lung injury during cardiopulmonary bypass. *Journal Of Cardiothoracic Surgery*. 2010;5:1-3
89. Yang B, Hosgood S, Harper S, Nicholson M. Leucocyte depletion improves renal function in porcine kidney hemoreperfusion through reduction of myeloperoxidase cells, caspase-3, il-1beta, and tubular apoptosis. *The Journal Of Surgical Research*. 2010;164:315-324
90. Onodera H, Yamasaki Y, Matsuo Y. Ischemia and neuroimmunology ischemia/reperfusion injury. *Japanese Journal Of Clinical Medicine*. 1994;52:2995-2999
91. Chung T, Pumpllin D, Holton L, Taylor J, Rodriguez E, Silverman R. Prevention of microsurgical anastomotic thrombosis using aspirin, heparin, and the glycoprotein 2b/3a inhibitor tirofiban. *Plastic And Reconstructive Surgery*. 2007;120:1281-1288
92. Barrabes J, Inserte J, Mirabet M, Quiroga A, Hernando V, Figueras J, Garcia-Dorado D. Antagonism of p2y12 or gp2b/3a receptors reduces platelet-mediated myocardial injury after ischaemia and reperfusion in isolated rat hearts. *thrombosis and haemostasis*. 2010;104:128-135
93. Arumugam T, Magnus T, Woodruff T, Proctor L, Shiels I, Taylor S. Complement mediators in ischemia-reperfusion injury. *Clinica Chimica Acta; International Journal Of Clinical Chemistry*. 2006;374:33-45
94. Chuluyan H, Schall T, Yoshimura T, Issekutz A. IL-1 Activation Of Endothelium Supports V1a-4 (Cd49d/Cd29)-Mediated Monocyte Transendothelial Migration To c5a, Mip-1 Alpha, Rantes, And Paf But Inhibits Migration To Mcp-1: A Regulatory Role For Endothelium-Derived Mcp-1. *Journal Of Leukocyte Biology*. 1995;58:71-79
95. Czermak B, Friedl H, Ward P. Role and regulation of chemokines in rodent models of lung inflammation. *Ilar Journal / National Research Council, Institute Of Laboratory Animal Resources*. 1999;40:163-166

96. Gu Y, Obster R, Haan J, Huet R.G, Eijgelaar A, Van Oeveren W. biocompatibility of leukocyte removal filters during leukocyte filtration of cardiopulmonary bypass perfusate. *Artificial Organs*. 1993;17:660-665
97. Banz Y, Rieben R. Role of complement and perspectives for intervention in ischemia-reperfusion damage. *Annals Of Medicine*. 2012;44:205-217
98. Bygum A, Andersen K, Mikkelsen C. Self-administration of intravenous c1-inhibitor therapy for hereditary angioedema and associated quality of life benefits. *European Journal Of Dermatology*. 2009;19:147-151
99. Shernan S, Fitch J, Nussmeier N, Chen J, Rollins S, Mojcik C, Malloy K. et all. Pexelizumab Study I. Impact of pexelizumab, an anti-c5 complement antibody, on total mortality and adverse cardiovascular outcomes in cardiac surgical patients undergoing cardiopulmonary bypass. *The Annals Of Thoracic Surgery*. 2004;77:942-950
100. Enver Duran 2004 Çapa Tıp Kitapevi. Bölüm 119: Transplantasyon İmmunolojisi Ve Ksenotransplantasyon. Bölüm 120: Kalp Nakli, Bölüm121: Kalp-Akciğer Nakli in: *Kalp ve Damar Cerrahisi*;119-121:1839-1889
101. Halldorsson A, Kronon M, Allen B, Bolling K, Wang T, Rahman S, Feinberg H. Controlled reperfusion after lung ischemia: Implications for improved function after lung transplantation. *The Journal Of Thoracic And Cardiovascular Surgery*. 1998;115:415-424
102. Corps C, Smolenski R, Potts D, Pratt J, Lodge J. Addition of adenosine to university of wisconsin solution: does it help? *Transplantation Proceedings*. 2009;41:1491-1492
103. Chiang C, Wu C, Perng W, Yan H, Yu C. Use of anti-tumour necrosis factor-alpha antibody or 3-deaza-adenosine as additives to promote protection by university of wisconsin solution in ischaemia/reperfusion injury. *Clinical Science*. 2000;99:215-222
104. Chiang C, Wu K, Yu C, Yan H, Perng W, Wu C. Hypothermia and prostaglandin e(1) produce synergistic attenuation of ischemia-reperfusion lung injury. *American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine*. 1999;160:1319-1323
105. Belzer F, Southard J. Principles of solid-organ preservation by cold storage. *Transplantation*. 1988;45:673-676
106. Fukuse T, Hirata T, Liu C, Ueda M, Nakamura T, Hitomi S, Wada H. Assessment of preserved lung function in an ex vivo rat model perfused with homologous blood. *transplantation proceedings*. 1996;28:1832-1833
107. Chang H, Huang K, Li M, Hsu C, Tsai S, Chu S. Manipulations of core temperatures in ischemia-reperfusion lung injury in rabbits. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2008;21:285-291
108. Lin L, Wang L, Wang W, Jin L, Zhao X, Zheng L, Jin L et all. Ischemic preconditioning attenuates pulmonary dysfunction after unilateral thigh tourniquet-induced ischemia-reperfusion. *Anesthesia And Analgesia*. 2010;111:539-543
109. Zhou W, Zeng D, Chen R, Liu J, Yang G, Liu P, Zhou X. Limb ischemic preconditioning reduces heart and lung injury after an open heart operation in infants. *Pediatric Cardiology*. 2010;31:22-29.
110. İşbir S, Ak K, Zeybek Ü, Aydın M, Civelek A, Tekeli A, Çobanoğlu A. Akut alt ekstremite iskemi reperfüzyon hasarının akciğer serbest oksijen radikalleri üzerine olan etkisi. *TGKDÇD* 2000;8:629-31.
111. Berkan Ö, Yıldız E, Katrancıoğlu N, Günay İ. Alt ekstremite iskemi reperfüzyona bağlı gelişen akciğer hasarında askorbik asidin etkisi. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;9:238-241.
112. Rong J, Ye S, Wu Z, Chen G, Liang M, Liu H, Zhang J et all. Controlled oxygen reperfusion protects the lung against early ischemia-reperfusion injury in cardiopulmonary bypasses by downregulating high mobility group box 1. *experimental lung research*. 2011;38:183-191
113. Perrelli M, Pagliaro P, Penna C. Ischemia/reperfusion injury and cardioprotective mechanisms: role of mitochondria and reactive oxygen species. *World Journal Of Cardiology*. 2011;3:186-200
114. Canacankatan N, Sucu N, Aytacoglu B, Gul O, Gorur A, Korkmaz B, Firat S.S. et all. Affirmative effects of iloprost on apoptosis during ischemia-reperfusion injury in kidney as a distant organ. *Ren Fail*. 2012;34:111-118

115. Hsieh C.C, Chiu J.H, Wu Y.L. Effect of prostaglandin e1 analogue, Alprostadil, against the hepatic ischemia-reperfusion injury in rats. *Taiwan Vet J.* 2010;36:7-17
116. Bergstrom S, Samuelsson B. Prostaglandins. *Annual Review Of Biochemistry* 1965;34: 101-108.
117. Hamburg D. Sune Bergstrom. *Proceedings of the american philosophical society.* 2007;151:91-96
118. Chast F. John Vane, 1927-2004, The pharmacologist of the vascular endothelium. *Annales Pharmaceutiques Francaises.* 2006;64:416-424
119. İnce A.T, Övünç O. Cyclooxygenase-2 ve karsinogenez. *Güncel Gastroenteroloji.* 2003;9:70-77.
120. De Caterina R, Libby P. Control of endothelial leukocyte adhesion molecules by fatty acids. *Lipids.* 1996;31:57-63
121. Science. <http://www.sciencephoto.com/> (Erişim tarihi 23.08.2012)
122. Drug information online. <http://www.drugs.com/ppa/iloprost.html> (Erişim tarihi 23.08.2012)
123. Beischer W, Dembski J, Gruss J, Hofgartner F, Horsch A, Horsch S et al. Low-dose iloprost infusions compared to the standard dose in patients with peripheral arterial occlusive disease fontaine stage iv. dawid study group. *Vasa.Zeitschrift fur gefasskrankheiten. Journal for Vascular Diseases.* 1998;27:15-19
124. Grant S, Goa K. PGI2: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in peripheral vascular disease, myocardial ischaemia and extracorporeal circulation procedures. *Drugs.* 1992;43:889-924
125. Slovut D, Sullivan T. Critical limb ischemia: Medical and surgical management. *Vascular Medicine.* 2008;13:281-291
126. Gao I, Scholz P, Boehme M, Norden C, Lemmel E. A 7-day oral treatment of patients with active rheumatoid arthritis using the prostacyclin analog iloprost: cytokine modulation, safety, and clinical effects. *Rheumatology International.* 2002;22:45-51
127. Czeslick E, Simm A, Grond S, Silber R, Sablotzki A. Inhibition of intracellular tumour necrosis factor tnf-alpha and interleukin il-6 production in human monocytes by iloprost. *European Journal Of Clinical Investigation.* 2003;33:1013-1017
128. Uslu M. Sıçanlarda travmatik ayak ödeminin tedavisinde iloprost ve diklofenak sodyumun karşılaştırılması.(Tıpta Uzmanlık Tezi).Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi 2006
129. Lob H, Rosenkranz A, Breitenbach T, Berkels R, Drummond G, Roesen R. Antioxidant and nitric oxide-sparing actions of dihydropyridines and ace inhibitors differ in human endothelial cells. *Pharmacology.* 2006;76:8-18
130. Chatziioannou A, Katsenis K, Koutoulidis V, Mourikis D. Intra-arterial prostaglandin e1 infusion in patients with rest pain: short-term results. *The Scientific World Journal Volume 2012* <http://www.tswj.com/> (Erişim Tarihi 23.08.2012).
131. Hutas I, Hadhazy P, Debreczeni L, Vizi E. Relaxation of human isolated bronchial smooth muscle. role of prostacyclin and prostaglandin2 alpha in muscle tone. *Lung.* 1981;159:153-161
132. Milcan A. The effect of pge1 on ischemia-reperfusion injury of peripheral nerve in rats. *pharmacological research.* 2004;49:67-72
133. Hashimoto Y, Hirota K, Ohtomo N, Sato T, Ishihara H, Matsuki A. Prostaglandin e1 produces spasmolytic effects on histamine-induced bronchoconstriction in dogs. *critical care medicine.* 1999;27:2755-2759
134. Hashimoto Y, Hirota K, Yoshioka H, Hashiba E, Kudo T, Ishihara H, Matsuki A. Spasmolytic effects of prostaglandin e1 on serotonin-induced bronchoconstriction and pulmonary hypertension in dogs. *British Journal Of Anaesthesia.* 2000;85:460-462
135. Wajima Z, Shiga T, Yoshikawa T, Ogura A, Imanaga K, Inoue T, Ogawa A. Intravenous alprostadil, an analog of prostaglandin e1, prevents thiamylal-fentanyl-induced bronchoconstriction in humans. *Anesthesia & Analgesia.* 2003;97:456-460
136. Hafez T, Moussa M, Nesim I, Baligh N, Davidson B, Abdul-Hadi A. The effect of intraportal prostaglandin e1 on adhesion molecule expression, inflammatory modulator function, and histology in canine hepatic ischemia/reperfusion injury. *The Journal Of Surgical Research.* 2007;138:88-99

137. De Perrot M, Fischer S, Liu M, Jin R, Bai X, Waddell T, Keshavjee S. Prostaglandin e1 protects lung transplants from ischemia-reperfusion injury: a shift from pro- to anti-inflammatory cytokines. *Transplantation*. 2001;72:1505-1512
138. Marasini B, Massarotti M, Bottasso B, Coppola R, Papa N, Maglione W, Comina D. et al. Comparison between iloprost and pge1 in the treatment of raynaud's phenomenon. *Scandinavian Journal Of Rheumatology*. 2004;33:253-256
139. Önem G, Gökşin İ, Baltalarlı A, Özcan V, Gürses E. Aprotinin attenuates ischemia/reperfusion injury in the rat lung arter infrarenal aortic occlusion. *Koşuyolu Heart Journal*. 2004;8:21-25
140. Lv X, Tan J, Liu D, Wu P, Cui X. Intratracheal administration of p38alpha short-hairpin rna plasmid ameliorates lung ischemia-reperfusion injury in rats. *The Journal Of Heart And Lung Transplantation*. 2012;31:655-662
141. Weissmann N, Sydykov A, Kalwa H, Storch U, Fuchs B, Mederos Y, Schnitzler M. et al. Activation of trpc6 channels is essential for lung ischaemia-reperfusion induced oedema in mice. *Nature Communications*. 2012;3:649
142. Hsu K, Tsai P, Lee J, Wang T, Huang C. Platonin mitigates acute lung injury induced by bilateral lower limb ischemia-reperfusion in rats. *The Journal Of Surgical Research*. 2011;167:255-262
143. Kao M, Jan W, Tsai P, Wang T, Huang C. Magnesium sulfate mitigates lung injury induced by bilateral lower limb ischemia-reperfusion in rats. *The Journal Of Surgical Research*. 2011;171:97-106
144. Starr M, Ueda J, Yamamoto S, Evers B, Saito H. The effects of aging on pulmonary oxidative damage, protein nitration, and extracellular superoxide dismutase down-regulation during systemic inflammation. *Free Radical Biology & Medicine*. 2011;50:371-380
145. Raddatz E, Thomas A, Sarre A, Benathan M. Differential contribution of mitochondria, nadph oxidases, and glycolysis to region-specific oxidant stress in the anoxic-reoxygenated embryonic heart. *American Journal Of Physiology. Heart And Circulatory Physiology*. 2011;300:820-835
146. Loor G, Kondapalli J, Iwase H, Chandel N, Waypa G, Guzy R, Vanden Hoek T. et al. Mitochondrial oxidant stress triggers cell death in simulated ischemia-reperfusion. *Biochimica Et Biophysica Acta*. 2011;1813:1382-1394
147. Peng T, Jan W, Tsai P, Huang C. Heme oxygenase-1 mediates the protective effects of ischemic preconditioning on mitigating lung injury induced by lower limb ischemia-reperfusion in rats. *The Journal Of Surgical Research*. 2011;167:245-253
148. Yasa H, Yakut N, Emreçan B, Ergunes K, Ortac R, Karahan N, Ozbek C. et al. Protective effects of levosimendan and iloprost on lung injury induced by limb ischemia-reperfusion: a rabbit model. *The Journal Of Surgical Research*. 2008;147:138-142
149. Zambas N, Karkos C, Kamaroudis A, Karamanos D, Spyridis C, Gerassimidis T. Protective effect of antithrombin III against lung and myocardial injury in lower-limb ischemia-reperfusion syndrome. *Ann Vasc Surg*. 2012;26:566-570
150. Tassiopoulos A, Carlin R, Gao Y, Pedoto A, Finck C, Landas S, Tice D. et al. Role of nitric oxide and tumor necrosis factor on lung injury caused by ischemia/reperfusion of the lower extremities. *Journal Of Vascular Surgery, North American Chapter*. 1997;26:647-656
151. Okutan H, Savas C, Delibas N. The Antioxidant effect of melatonin in lung injury after aortic occlusion-reperfusion. *Interactive Cardiovascular And Thoracic Surgery*. 2004;3:519-522
152. Ozcan A.V, Sacar M, Aybek H, Bir F, Demir S, Onem G, Goksin I. et al. The effects of iloprost and vitamin c on kidney as a remote organ after ischemia/reperfusion of lower extremities. *The Journal Of Surgical Research*. 2007;140:20-26
153. Koksel O, Ozdulger A, Aytacoglu B, Tamer L, Polat A, Sucu N, Yildirim C. et al. The influence of iloprost on acute lung injury induced by hind limb ischemia-reperfusion in rats. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2005;18:235-241
154. Baltalarli A, Ozcan V, Bir F, Aybek H, Sacar M, Onem G, Goksin I. et al. Ascorbic acid (vitamin c) and iloprost attenuate the lung injury caused by ischemia/reperfusion of the lower extremities of rats. *Ann Vasc Surg* 2006;20:49-55

155. Kawashima M, Nakamura T, Schneider S, Vollmar B, Lausberg H, Bauer M, Menger M. et al. PGI<sub>2</sub> ameliorates post-ischemic lung reperfusion injury and maintains an appropriate pulmonary et-1 balance. *The Journal Of Heart And Lung Transplantation* : 2003;22:794-801
156. Grant S.M, Goa K. L. PGI<sub>2</sub>: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in peripheral vascular disease, myocardial ischaemia and extracorporeal circulation procedures. [http://adisonline.com/drugs/Abstract/1992/43060/Iloprost\\_\\_A\\_Review\\_of\\_its\\_Pharmacodynamic\\_and.8.aspx](http://adisonline.com/drugs/Abstract/1992/43060/Iloprost__A_Review_of_its_Pharmacodynamic_and.8.aspx) (Erişim Tarihi 12.03.2012).
157. Keck P, Hauser S, Krivi G, Sanzo K, Warren T, Feder J, Connolly D. Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to pdgf. *Science*. 1989;246:1309-1312
158. Becker P, Verin A, Booth M, Liu F, Birukova A, Garcia J. Differential regulation of diverse physiological responses to vegf in pulmonary endothelial cells. *American Journal Of Physiology. Lung Cellular And Molecular Physiology*. 2001;281:1500-1511
159. Brauer R, Marx T, Ulm K, Stangl M. Effect of perioperative administration of a drug regimen on the primary function of human renal allografts. *Transplantation Proceedings*. 2010;42:1523-1525
160. Antonio L, Evora P, Piccinato C. Use of pge1, a stable prostaglandin e1 analogue, for the attenuation of rat skeletal muscle ischemia and reperfusion injury. *Minerva Chirurgica*. 2009;64:559-564
161. Tissieres P, Nicod L, Barazzone-Argiroffo C, Rimensberger P, Beghetti M. Aerosolized iloprost as a bridge to lung transplantation in a patient with cystic fibrosis and pulmonary hypertension. *The Annals Of Thoracic Surgery*. 2004;78:48-50
162. Krueger U, Scholz H, Heise M, Adeberg P, Petzold M, Zanow J, Karrenberg R. Effect of intravenous iloprost and alprostadil (pge1) on peripheral resistance during femoro-distal reconstructions. *International angiology : a journal of the international union of angiology*. 2000;19:358-365
163. Creager M, Pande R, Hiatt W. A Randomized trial of iloprost in patients with intermittent claudication. *vascular medicine*. 2008;13:5-13
164. Jager M, Tillmann F, Thornhill T, Mahmoudi M, Blondin D, Hetzel G, Zilkens C. et al. Rationale for prostaglandin i<sub>2</sub> in bone marrow oedema--from theory to application. *Arthritis Research & Therapy*. 2008;10:120-123
165. Baltalarlı A, Çolakoğlu N, Önem G, Gökşin İ, Rendeci O, Saçar M. Ischemic preconditioning increases the lung injury caused by ischemia-reperfusion of the lower extremities in rats. *TGKDÇD* 2000;8:537-539