

**T.C.  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KALP DAMAR CERRAHİSİ  
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi  
Prof. Dr. Suat CANBAZ

**SIÇANLARDA ABDOMİNAL AORTAYA KROS  
KLEMP KONULMASININ NEDEN OLDUĞU İSKEMİ  
REPERFÜZYONA BAĞLI MİYOKARD HASARINA  
ASETAMİNOFENİN ETKİSİ**

(Uzmanlık Tezi)

**Dr. Onur GELDİ**

EDİRNE – 2012

## **TEŞEKKÜR**

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimimi arttırmamda büyük destek ve yardımlarını gördüğüm, bana cerrahi sanatını öğreten değerli hocam Trakya Üniversitesi Rektörü sayın Prof. Dr. Enver DURAN'a, anlayışla eğitimime katkıda bulunan öğretim üyelerim sayın Prof. Dr. Mutasım SÜNGÜN, Prof. Dr. Murat DİKMENGİL, Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Turan EGE, tez danışmanım Prof. Dr. Suat CANBAZ ile Yrd. Doç. Dr. Serhat HÜSEYİN ve Yrd. Doç. Dr. Volkan YÜKSEL'e, çalışmalarına katkıda bulunan Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Yrd. Doç. Dr. Tülin YALTA'ya, tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelere, teknisyenlere ve personele teşekkür eder, sevgi ve şükranlarımı sunarım.

## İÇİNDEKİLER

<b>GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>GENEL BİLGİLER</b> .....	3
<b>İSKEMİ REPERFÜZYON HASARI</b> .....	3
<b>İSKEMİ REPERFÜZYON HASAR MEKANİZMASI</b> .....	5
<b>EKSTREMİTE İSKEMİ REPERFÜZYON FİZYOPATOLOJİSİ VE UZAK</b> <b>ORGAN HASARI</b> .....	11
<b>ASETAMİNOFEN</b> .....	14
<b>GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	18
<b>BULGULAR</b> .....	21
<b>TARTIŞMA</b> .....	27
<b>SONUÇLAR</b> .....	35
<b>ÖZET</b> .....	36
<b>SUMMARY</b> .....	38
<b>KAYNAKLAR</b> .....	40
<b>EKLER</b>	

## SİMGE VE KISALTMALAR

<b>ATP</b>	: Adenozin trifosfat
<b>HE</b>	: Hematoksilen eozin
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	: Hidrojen peroksit
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>İR</b>	: İskemi reperfüzyon
<b>NAPQI</b>	: N-asetil-p-benzokinonimin
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>O<sub>2</sub><sup>-</sup></b>	: Süperoksit radikali
<b>PAF</b>	: Platelet aktive edici faktör
<b>PG</b>	: Prostaglandin
<b>RNÜ</b>	: Reaktif nitrojen ürünleri
<b>ROÜ</b>	: Reaktif oksijen ürünleri
<b>SOR</b>	: Serbest oksijen radikalleri
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör nekroz faktör alfa

## GİRİŞ VE AMAÇ

İskemi reperfüzyon (İR) hasarı, doku veya organdaki kan akımının azalması ya da tamamen kesilmesi ve oksijenden zengin kan akımının tekrar sağlanması ile oluşur. İskemik dokuyu geri dönüşümsüz hücre hasarından korumak için iskemik dokunun tekrar kanlandırılması sonucu dokunun iskemide gördüğü hasar reperfüzyon ile arttırılır. Reperfüzyon ile nötrofil aktivasyonu, proinflamatuvar sitokinlerin salınımı, komplemanın aktivasyonu ve serbest oksijen radikalleri (SOR) oluşumu İR'nin lokal ve sistemik etkilerinden sorumludur (1).

İskemi reperfüzyon hasarı tromboembolizm, aortanın klemlenmesi gereken cerrahi girişimler, kardiyopulmoner bypass, travma, koroner anjioplasti, organ transplantasyonu ve trombolitik tedavi sonrası gelişebilir (2). Aortaya kros klemp konması aort cerrahisinde kullanılan bir yöntemdir. Klemlenen bölgenin altındaki dokularda iskemi oluşur ve klempin kaldırılması ile reperfüzyon sağlanır. Lokal ve sistemik inflamatuvar yanıt sonucu klinik patolojik tablo olan İR hasarı meydana gelir (3).

Alt ekstremitte İR hasarının böbrek, akciğer, karaciğer ve kalp başta olmak üzere birçok organ üzerine patolojik etkileri mevcuttur. İR, geçici reperfüzyon aritmilerinden, ölümcül olan çoklu organ yetmezliği sendromuna kadar birçok klinik tablo şeklinde karşımıza çıkabilir. İR sonrası oluşan sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ve çoklu organ yetmezliği sendromu yoğun bakım mortalitesini %30-40 oranında arttırır (4).

Akut alt ekstremitte iskemi tedavisi gecikir veya başarısız olursa ekstremitte kaybına neden olmakla birlikte yaşamı tehdit edebilir. Tedavi başarısızlığını takip eden amputasyon, bireysel ve toplumsal, sosyal ve ekonomik maliyetleri arttırır. Akut alt ekstremitte iskemisinde

teşhis ve tedavideki ilerlemelere rağmen 30 günlük amputasyon oranları %10-30, mortalite oranları yaklaşık %15 olarak bildirilmektedir (5).

Alt ekstremitte İR hasarı sonrası kalpte miyokardiyal sersemleme ve reperfüzyon aritmileri görülebilir. Miyokardiyal sersemleme İR hasarı sonrası oluşan kontraktil yetmezlikle karakterize geçici bir durum olmakla birlikte bazen inotropik ilaç ve mekanik dolaşım desteği gerektirebilir (6).

İskemi reperfüzyon hasarının patofizyolojisi karmaşık olmakla birlikte, patofizyolojisine aracılık eden mekanizmaların başarılı tedavi veya profilaksisi için kullanılacak ilaç veya yöntemler daha tam olarak tanımlanamamıştır (7).

Asetaminofen fenol yapıda bir bileşik olup, yapısal olarak E vitaminine benzemektedir. Oksidan yapıları nötralize edici veya süpürücü gibi davranır. Asetaminofenin düşük dansiteli lipoprotein oksidasyonunu engellediği de bildirilmiştir. Ayrıca yapılan çalışmalarda asetaminofenin apoptozu ve İR sırasındaki mitokondriyal disfonksiyonu azalttığı bildirilmiştir (8).

Bu çalışmanın amacı, analjezik ve antipiretik etkinliği iyi tanımlanmış, kalp üzerine koruyucu etkinliği konusunda laboratuvar ve pre-klinik çalışmaları devam eden asetaminofenin alt ekstremitte İR hasarı sonrası miyokarda etkilerinin histopatolojik olarak incelenmesidir.

## **GENEL BİLGİLER**

### **İSKEMİ REPERFÜZYON HASARI**

İskemi, arteriyel ya da venöz kan akımının azalmasına bağlı organ ve dokunun yetersiz perfüzyonudur. İskemi sonucu doku veya organlar oksijenden ve diğer metabolitlerden yoksun kalır ve oluşan atık ürünler uzaklaştırılamaz. Kan akımının azalması sonucu organ veya dokuda geri dönüşümlü ya da geri dönüşümsüz hücre veya doku zedelenmesi oluşur. Geri dönüşümsüz doku ve organ hasarının önlenmesi için kan akımının yeniden sağlanması gerekmektedir (9). Doku veya organ kanlanmasının ilaçlarla veya mekanik müdahalelerle yeniden sağlanmasına reperfüzyon denir. Reperfüzyonun ana amacı, doku veya organın korunması ve yeniden fonksiyonlarını kazanması için tamir edilmesidir. Reperfüzyon, iskemik doku ve organlarda iskeminin yol açtığı hasardan daha fazla hasara yol açabilmektedir. Buna İR hasarı denir. İR'nin lokal etkilerinin yanısıra oldukça önemli sistemik etkileri de mevcuttur (1).

Akut alt ekstremitte iskemisi ve reperfüzyonuna bağlı oluşan metabolik tablo 1960'lı yılların başında myelonefropatik metabolik sendrom olarak tanımlanmıştır (10). Blaisdell (11) bacak iskemisinin 6-8 saat sonra tekrar kanlandırılması sonucu böbrek, kalp ve akciğer üzerine sistemik etkilerini gözlemlemiştir.

### **Geri Dönüşlü Zedelenme**

Hipoksinin ilk etkisi hücrenin aerobik solunumu yani oksidatif fosforilasyonu üzerinedir. Oksijen basıncının azalması sonucu hücre içi adenosin trifosfat (ATP) üretimi belirgin olarak azalmaktadır. ATP azalmasının hücre içinde birçok sisteme etkisi olur. ATP

azalmasına bağlı hücre zarında bulunan sodyum, potasyum-ATPaz pompa aktivitesi azalır ve bunu takiben hücre içinde sodyum birikimi meydana gelir ve bunu potasyumun hücre dışına geçişi izler. Hücre içinde sodyum eriyiğinin net artmasına bağlı olarak su hücre içine girer ve akut hücre sel şişme meydana gelir. Hücre içi serbest kalsiyum konsantrasyonu ( $-0.1 \mu\text{mol}$ ) ekstraselüler kalsiyum ( $1.3 \text{ mmol}$ ) ile karşılaştırıldığında oldukça düşük yoğunlukta tutulur. Hücre içi kalsiyumun fazlası mitokondri ve düz endoplazmik retikulum tarafından sekestre edilir. İskemi sonucu hücre zarının bozulmasıyla birlikte ekstraselüler kalsiyum hücre içine girer, mitokondri ve düz endoplazmik retikulumun yapısının bozulması sonucu bu organellerdeki depo kalsiyum sitoplazmaya salınır. Yüksek sitoplazmik kalsiyum konsantrasyonları fosfolipazları (hücre zarı hasarını ilerletir), proteazları (yapısal ve hücre zarı proteinlerinin yıkımını arttırır), endonükleazları (genetik materyali parçalar) ve ATPazları (ATP kaybını hızlandırır) aktive eder.

İskemi durumunda hücreye gelen oksijen azaldığı için oksidatif fosforilasyonun sekteye uğraması sonucu hücredeki ATP azalır ve adenzin monofosfat miktarı artar. Buna bağlı olarak fosfofruktokinaz ve fosforilaz aktivitesi artarak, glikojenden ATP üretimi ile hücrenin enerji ihtiyacını sağlamak için anaerobik glikoliz hızını arttırır ve glikojen depoları hızlı bir şekilde tüketir. Anaerobik glikolizin artmasıyla birlikte fosfat esterlerinin hidrolizi sonucu hücre içinde inorganik fosfat ve laktik asit birikimi meydana gelir. Bunun sonucu olarak hücre içi pH düşer ve hücre içindeki birçok enzimin aktivitesi azalır.

Bir sonraki fenomen ise, ribozomların granüllü endoplazmik retikulumdan ayrılması sonucu polizomlardan monozomlar oluşur ve protein sentezi azalır. Bu aşamadan sonra iskemi düzelmezse, mikrovillus kaybı ve hücre yüzeyinde kabarcıkların oluşumu ile hücre ana hatları bozulur. Bu aşamaya kadar hücredeki tüm değişiklikler oksijen verilmesiyle geri döner. Buna rağmen iskemi devam ederse geri dönüşümsüz hücre zedelenmesi meydana gelir (12).

### **Geri Dönüşsüz Zedelenme**

Reperfüzyonun yol açtığı sonuçlardan önce iskemi sırasında, hücre ölümüne kadar geçen sürede doku ve organlarda meydana gelen değişiklikleri anlamak önemlidir. İskemiye karşı doku toleransı; dokunun yapısı ve kollateral akımla yakından ilişkili olup, sıcaklık ve doku kitlesi iskemiye toleransı etkileyen önemli faktörlerdendir (13).

Doku canlılığının sürdürebildiği maksimum iskemi süresi kritik iskemi zamanı olarak tanımlanır (14). Normotermik iskemik dokularda iskemiye tolerans süreleri; kas için 4 saat,



sinir için 8 saat, yağ dokusu için 13 saat, cilt için 24 saat ve kemik için 4 gündür. Kritik iskemî süreleri aşıldığında hücrelerde geri dönüşümsüz hasar meydana gelir (13).

Geri dönüşümsüz hücre hasarı morfolojik olarak mitokondrilerin şiddetli vakuolizasyonu, ileri derecede hücre membran hasarını ve lizozomların şişmesini içerir. Lizozomal membran hasarı sonucu lizozomların içinde bulunan asit hidrolazlar sitoplazmaya geçer. İskemi nedeniyle hücre içi pH'nın düşük olması asit hidrolazları aktive eder ve deoksiribonükleik asit, ribonükleik asit, proteinler ve diğer hücre elemanlarının sindirilmesi sonucu nekroz oluşur (12).

### **İSKEMİ REPERFÜZYON HASAR MEKANİZMASI**

İskemi reperfüzyon hasarının patofizyolojik süreçleri oldukça karmaşıktır. Yapılan çalışmalarda birçok molekül ve savunma sisteminin hasar üzerinde etkileri gösterilmiştir (15).

İskemi reperfüzyon hasarında fizyopatolojik değişikliklere sebep olan faktörler:

- a) Serbest oksijen radikalleri,
- b) Endotel hücreleri,
- c) Polimorf nükleer lökositler,
- d) Kompleman sistemidir (12).

### **Serbest Oksijen Radikalleri**

İskemi reperfüzyon hasarında hücre zedelenmesine bağlı oluşan serbest radikaller özellikle de serbest oksijen radikalleri hücre hasarında önemli rol oynamaktadır. Serbest radikaller dış yörüngelerinde bir veya daha fazla eşlenmemiş elektron içeren molekül veya atomlardır. Serbest radikaller pozitif yüklü (katyon), negatif yüklü (anyon) veya elektriksel olarak nötral olabilirler. Serbest radikaller lipid, protein, karbonhidrat ve nükleik asitler gibi hücre zarı ve nükleusun anahtar bileşenlerine etki ederler.

Organizma sürekli olarak serbest radikal ataklarıyla karşı karşıyadır. Atmosferin %21'ini teşkil eden oksijenin aerobik organizmanın yaşamı için gerekliliği kaçınılmazdır. Serbest radikaller fizyolojik şartlarda ve dış etkenlere karşı organizmanın savunmasında da belirli oranda oluşur ve içsel mekanizmalarla organizmaya olabilecek zararlı etkileri önlenir. Biyolojik sistemlerde oluşan serbest radikallerin endojen kaynakları oksijen, nitrik oksit (NO), uyarılmış nötrofil, mitokondriyal elektron transport sistemi, endoplazmik retikulum, peroksizom ve plazma membranı olarak sayılabilir. Solunan oksijenin %95'inden fazlası mitokondrilerde ATP şeklinde enerji oluşumunda kullanılırken, yaklaşık %5'i de son

yörüngelerinde ortaklanmamış elektron içeren ve bu özellikleri nedeniyle de toksik serbest radikallere dönüşmektedir (16).

İskemik dokunun tekrar kanlanması ile süperoksit ( $O_2^-$ ), hidroksil, hipoklorik asit, hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve NO'dan oluşan peroksinitrit gibi reaktif oksijen radikalleri oluşur.

İskemik dokuda ATP kullanımı devam ettiği halde ATP üretimi azalmaktadır. ATP kullanımı sonucu ATP'den adenzin monofosfat ve adenzin oluşur. Adenzin hızla hücre dışına difüze olur ve inozin ve hipoksantine parçalanır. Normal şartlarda hipoksantin ksantin dehidrogenaz aracılığıyla ksantine parçalanır. İskemik durumda kalsiyum ile aktive edilen ve "kalpein" olarak tanımlanan sitozolik proteaz enzimi ile ksantin dehidrogenaz, ksantin oksidaza dönüşmektedir (6,16).

Moleküler oksijenin elektron transport zincirinde indirgenmesi biyolojik sistemlerde enerji üretimi için gereklidir. İndirgenme mitokondride bulunan dört adet kompleks tarafından sağlanır. Bu indirgenme %100 başarılı değildir, oksijenin yaklaşık %1-4'ü indirgenmeyi tamamlayamaz ve  $O_2^-$  olarak elektron transport zincirinden sızar.  $O_2^-$  kompleks I (Nikotinamid adenin dinükleotid koenzim Q redüktaz) ve kompleks III (ubiquinol sitokrom C redüktaz) tarafından üretilir. Yüksek miktarda oksijen varlığında ve mitokondrial hasar sonucu kompleks I ve kompleks III'te oksijenden  $O_2^-$  oluşumu hızlanır ve İR sırasında oluşan SOR'un kaynağının bu olduğu belirtilmiştir. Hücrel hipoksi sırasında kompleks IV (sitokrom oksidaz)'ün aktivitesi azalır ve hücrenin tekrar oksijenlenmesi ile proksimal komplekslerden SOR kaçağı artar. Oluşan  $O_2^-$  çoğu mitokondriyal matrikste manganez süperoksit dismutaz enzimi ile  $H_2O_2$ 'ye dönüşür ve mitokondrial membranları kolayca geçerek sitoplazmaya ulaşır. Az bir miktar  $O_2^-$  ise anyon kanallarından sitoplazmaya geçerek sitoplazmada ya spontan olarak ya da bakır süperoksit dismutaz enzimiyle  $H_2O_2$ 'ye dönüşür.  $H_2O_2$  sitoplazmada katalaz ve glutatyon peroksidaz ile su ve oksijene dönüşür. Alternatif olarak  $H_2O_2$  geçiş metalleri özellikle de ferril demir ile reaksiyona (Fenton reaksiyonu) girerek hidroksil radikali oluşturur (17).

NO'nun  $O_2^-$  radikaliyle etkileşmesi ve süperoksit dismutaz enzimiyle yarışmaya girmesi sonucu peroksinitrit oluşur. NO'nun fizyolojik etkisi inhibe edilir, oksidatif etkisi ortaya çıkar. Peroksinitrit, NO toksisitesinin başlıca sorumlusudur. Peroksinitritin proteinlere doğrudan zararlı etkileri vardır ve azot dioksit, hidroksil ve nitronyum gibi toksik ürünlere dönüşür (18).

## **İskemi Reperfüzyon Hasarında Endotel Hücresinin Rolü**

Endotel tüm vücut dokuları ile kan bileşenleri ve kan hücreleri arasında anti-inflamatuvar, anti-trombotik ve anti-adeziv bariyerdir. Endotel su, besinler ve plazma proteinlerinin seçici olarak değişimine izin veren düzenli bir yapıdır. Endotel ve endotel ile bağlantılı yapılar (bazal membran, glikokaliks ve perisitler) plazma proteinleri ve su değişiminde önemli rol alırlar. Venöz dönüş ve plazma hacminin sürdürülmesinde bu bariyer yeterlidir. Dokuların ihtiyacı olan metabolik ve hemostatik ihtiyaçların damar dışına geçişi sırasında dokuyu ödeme karşı korur. Fizyolojik şartlar altında dokuların besin ihtiyacının artması vazodilatasyonla sonuçlanarak geçirgenlikte önemli bir artışa neden olmadan yüzey alanını, mikrovasküler basıncı ve konsantrasyon farkını arttırır. Buna rağmen mikrovasküler değişimde sadece endotel bariyeri rol almaz, lokal kan akımı da mikrovasküler değişimde etkilidir (19).

Deneysel olarak endotel kültürlerinde yapılan çalışmalarda mikrovasküler geçirgenlik ve ödem oluşumunda baskın mekanizmanın komşu endotel hücreleri arasındaki bağlantıların kopmasının olduğu bildirilmiştir (20).

Lökositlerin adezyon ve migrasyonu sırasında ortaya çıkan serbest radikaller de endotel hücre zedelenmesine neden olup geçirgenliği arttırır (19).

Glikokaliks, hücre zarının yüzeyinde, özellikle şekerlerce zengin özel bir yapıdır. Hücre zarına bağlı olan glikokaliks, hücre zarının bütün uzantıları, çöküntüleri, kavisleri, oyuntuları gibi, onun bütün hareketlerine ve değişikliklerine tamamen uyar ve hücre zarıyla birlikte görülür. Hayvan ve insan deneylerinde inflamatuvar hastalıklarda glikokaliks kalınlığının azaldığı gösterilmiştir. Glikokaliks tabakasının kalınlığındaki azalma endotelin bariyer fonksiyonunun bozulmasında erken ortaya çıkan bulgudur (21).

Kan akımının kesilmesine bağlı ilk değişiklikler endotel hücrelerinde meydana gelir. Endotel hücre membranı kapiller lümene doğru parmaklı çıkıntılar ve sitoplazmaya doğru boşluklar oluşturur. İskeminin uzaması ile birlikte endotelyal veziküllerde artış meydana gelir. Bitişik endotel hücrelerindeki ayrılma ile birlikte kapiller endotel yüzeyinde geniş boşluklar meydana gelir. Bu noktadan sonra ilerleyici endotelyal ödem gelişir, ödem tüm hücrelerde aynı değildir, şişmiş hücreler arasında şişmemiş hücreler serpiştirilmiş şekilde görülür (13).

Endotel hücreleri İR'yi takiben aktive olarak inflamatuvar bir görev üstlenirler. Endotel hücrelerinde serbest radikal üretiminde, transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör kappa beta aktivasyonuna bağlı olarak lökositlerin ve trombositlerin bağlanacağı adezyon moleküllerinin üretiminde ve inflamatuvar sitokin salınımında artış olur. Endotel hücrelerinde

oksidatif strese yanıt olarak SOR etkisiyle platelet aktive edici faktör (PAF), interlökin-1 (IL-1), prostaglandinler (PGI<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>), endotelin, NO, büyüme faktörleri, tromboksan A<sub>2</sub>, granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör, lökotrien C<sub>4</sub> ve D<sub>4</sub>, histamin, bradikinin, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, IL-8, IL-1 $\alpha$  ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) salgılanır (22). Aktive olan endotel hücreleri kendi bazal membranlarını sindiren kollajenazları da salgılama yeteneğindedir (23).

### **İskemi Reperfüzyon Hasarında Polimorf Nüveli Lökositler**

Lökositler inflamatuvar yanıtla ilgili ana hücreler olduğu halde plateletler ve eritrositler de inflamatuvar yanıtta katılan hücrelerdir. Lökositler; nötrofiller (%40-75), lenfositler (%20-50), monositler (%2-10), eozinofiller (%1-6) ve bazofiller (<%1) olarak sınıflandırılır. Nötrofiller inflamasyon patogeneğinde rol alan en önemli hücrelerdir. Akut inflamasyonda ilk 6-24 saatte baskın hücreler nötrofillerdir. Akut inflamasyonda meydana gelen temel değişiklikler: 1) Kan akımı artışına yol açan vasküler yatakta vazodilatasyon (eski ve geçici vazokonstriksiyon olup olmadığına bakılmaksızın), 2) Plazma proteinlerinin interstisyel alana geçişine izin veren, inflamatuvar ödem oluşmasına neden olan mikrodolaşımdaki yapısal değişiklikler, 3) Mikrodolaşımdaki lökositlerin mevcut hasar bölgesine göç etmesi ve hasar bölgesinde birikmesi olarak sınıflanabilir (24).

Zedelenmeden sonra endotelde geçirgenlik artışı ve vazodilatasyona bağlı olarak artmış hidrostatik basınç ve plazma onkotik basıncındaki azalmayla birlikte proteinden zengin sıvı interstisyel alana geçer. Sıvı kaybının sonucu eritrosit konsantrasyonunda yükselmeye birlikte kan viskozitesi de artarak kan akımını yavaşlatır. Kan akımının yavaşlaması lökositlerin özellikle de nötrofillerin kan akımının daha dış tabakalarına doğru hareket etmesini sağlayarak, endotel yüzeyinde lökositlerin birikmesine neden olur. Buna marginasyon denir (25,26).

İnflamasyona bağlı olarak lökosit marginasyonundan sonra endotel hücreleri ve lökositler dolaşımdaki inflamatuvar maddeler tarafından aktive edilir. Lökositler endotel yüzeyde yol boyunca geçici ve gevşek olarak yapışıp yuvarlanırlar. Yuvarlanma selektin ailesine bağlı moleküllerle sağlanır. Bunlar lökositlerin yüzeyinde bulunan L-selektin, endotele sınırlı E-selektin ve endotel ve trombositlerde bulunan P-selektindir. P-selektin sadece lökositlerin yuvarlanmasında, E-selektin ise hem yuvarlanma hem de adezyonda görev alır (26).

Lökositlerin endotel yüzeyine sıkıca bağlanmasına adezyon denir. Lökositlerin yüzeyindeki integrinler ile endotel hücrelerinin yüzeyindeki immünglobulinlerin etkileşmesi

ile kuvvetli adezyon gerçekleşir. İntegrinler transmembran hücre yüzey proteinleri olup, immünglobulinler ve ekstrasellüler matrikse bağlanmayı sağlar. İntegrinler lökosit plazma membranında bulunmasına karşın, kemotaktik ajanlarla uyarılıncaya kadar reseptörlerine bağlanmazlar.

Endotel yüzeyinden dışa vurulan immünglobulinlerden vasküler hücre adezyon molekülü-1 ve intersellüler adezyon molekülü-1 sırasıyla lökosit fonksiyonuyla ilişkili antijen-1 ve makrofaj antijen-1'e bağlanarak lökositlerin endotel yüzeyine sıkıca bağlanmalarını sağlar (27).

Endotel yüzeyine sıkıca bağlanan lökositler salgıladıkları kollajenazlar ile endotel hücreleri arasındaki bağlantıları eriterek ekstrasvasküler alana geçerler (diapedez) (25).

Ekstravazasyondan sonra, lökositlerin kimyasal bir uyarıyı izleyerek zedelenme bölgesine doğru göç etmesine kemotaksis denir. İnflamasyonun kimyasal mediatörleri, lökositlerin adezyon ve diapedezini etkilemenin yanısıra diğer stimulan faktörlerin de salınımını artırır. Kemotaktik ajanlar lökositlerin hareketini uyarmanın yanında lökositleri aktive ederler. Aktivasyon sonucu lökositlerde araşidonik asit metabolitlerinin üretimi, lizozomal enzimlerin salgılanması ve degranülasyonu, sitokinlerin salgılanması, adezyon moleküllerinin ve integrinlerin dışa vurumu artar (Şekil 1) (24).

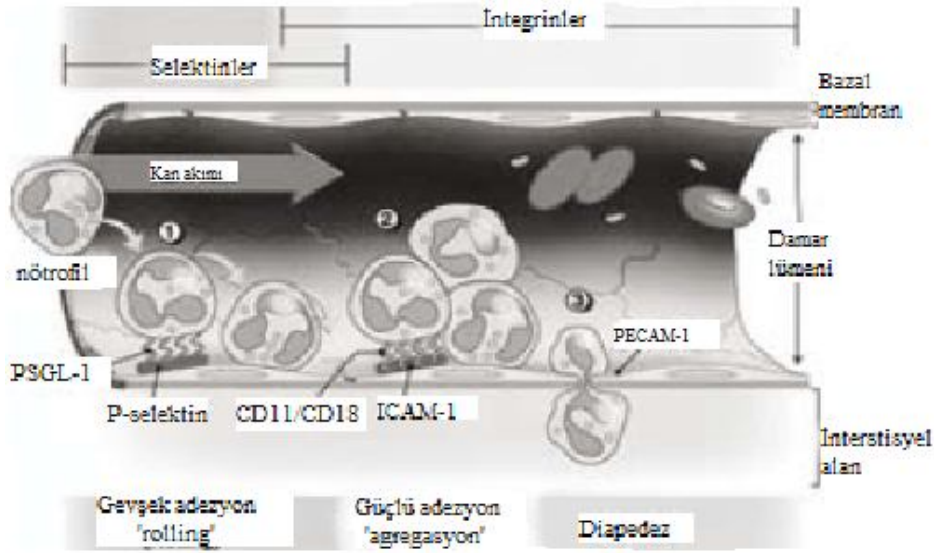
İnflamasyon mediatörleri arasında vazoaktif aminler (histamin, serotonin), araşidonik asit metabolitleri (PG'ler, lökotrienler, lipoksinler), plazma proteinleri (kompleman sistemi, kinin ve koagülasyon sistemleri), PAF, sitokinler (TNF- $\alpha$  ve IL-1), NO, lökositlerin lizozomal komponentleri ve SOR bulunur. Bunlar arasında araşidonik asit metabolitlerinin üretimi, kompleman ve sitokinler kemotaksis için temel elemanlardır.

Histamin ve serotonin inflamasyon sırasında ilk salgılanan mediyatörler arasındadır. Kanda mast hücreleri, bazofil ve plateletlerde bulunur. Mast hücrelerinden histamin ve serotonin salgılanması immünglobulin E, kompleman faktör 3a ve 5a parçaları, sitokinler (IL-1 ve IL-18) ve lökositlerden salınan histamin salınımını arttırıcı faktörler tarafından tetiklenir. Plateletlerden salınımı ise kollajen, trombin, adenzin difosfat, antijen-antikor kompleksi ve PAF tarafından uyarılır (24,25).

Araşidonik asit metabolitleri inflamasyon ve kemotaksis için önemli mediyatörlerdir. İskemi sırasında hücre içinde serbest kalsiyum miktarının hızla artması, plazma membranındaki fosfolipaz A<sub>2</sub>'yi aktive ederek reperfüzyon sırasında ortamda fazla miktarda araşidonik asit birikimine neden olur. Araşidonik asit siklooksigenaz veya lipooksigenazlarla metabolize edilir. Araşidonik asidin 5-lipooksigenaz ile oksidasyonu sonucu 5-

hidroperoksitetraenoik asit oluşur. Reaksiyon sırasında  $O_2^-$  radikalleri oluşur. 5-hidroperoksitetraenoik asit daha sonra lökotrienlere çevrilir. Lökotrien  $B_4$ 'ün lökosit yüzeyindeki spesifik reseptörlerine bağlanması, lökositlerin endotele yapışmasını sağlayan  $\beta_2$  integrinlerin aktive olmasıyla sonuçlanır. Lökotrien  $C_4$  ve  $D_4$  ise mikrodolaşımdaki kan akımı ve perfüzyon üzerine doğrudan etkili olup, vazokonstriksiyon ve vasküler geçirgenlik artışına neden olurlar.

Siklooksijenaz aktivitesi araşidonik asidi  $PGG_2$ 'ye çevirir.  $PGH_2$  hücre tipine spesifik farklı PG'ler için prokürsördür.  $PGG_2$ 'den  $PGH_2$ 'ye dönüşüm sırasında süperoksit radikal oluşumu gösterilmiştir. Araşidonik asitten özellikle  $PGI_2$  ve tromboksan  $A_2$  oluşur (28).



**PSGL-1:** P-selektin glikoprotein ligandı-1; **ICAM-1:** İntersellüler adezyon molekülü-1

**PECAM-1:** Platelet endotel hücre adezyon molekülü.

**Şekil 1. İskemi reperfüzyon hasarında endotel-lökosit etkileşimi (16)**

### **İskemi Reperfüzyon Hasarında Komplemanın Rolü**

İskemi reperfüzyon sonrası epitel hücrelerindeki yeni otoantijenlere ( $\beta_2$ -glikoprotein,  $\beta$ -aktin, annexin IV, müküler olmayan ağır zincir tip II) karşı B lenfositler tarafından oluşturulan otoantikorlar komplemanı klasik yoldan aktive ederler.

Alternatif yolun İR'deki aktivasyonu geniş kapsamlı olarak böbrek iskemi reperfüzyon modellerinde çalışılmıştır. Kompleman faktör 3 eksik sıçanlarda yapılan çalışmalarda İR hasarından böbreğin korunduğu bildirilmiştir. Alternatif yol için gerekli olan faktör B eksik farelerde İR sonrası böbrekte az miktarda kompleman faktör 3 birikimi gösterilmiştir.

İskemi reperfüzyonda lektin yolu da önemli bir role sahiptir. Mannoza bağlayıcı lektin eksik farelerin bağırsak İR'sinden korunduğu bildirilmiştir (29).

## **EKSTREMİTE İSKEMİ REPERFÜZYON FİZYOPATOLOJİSİ VE UZAK ORGAN HASARI**

İskelet kası alt ekstremitelerde kütlelerinin en fazlasını oluşturur ve alt ekstremitelerde iskemisinde en fazla hasara maruz kalan dokudur. İR hasarında kas zedelenmesi kritik önem taşır. İskemik periyodun uzamasının kas hasarını arttırdığı tartışmasız bir gerçektir.

İskemik başlamasıyla birlikte kas aerobik enerji metabolizması anaerobik hale dönüşür. Laktat/pürivat oranı laktat üretimine bağlı olarak artar. Bu oranın artması hidrojen iyon konsantrasyonunu artırır ve asidoz meydana gelir. Hipoksi sonucu kas hücrelerinde ATP üretiminin azalması sonucu ATP bağımlı sodyum, potasyum-ATPaz ve sodyum-kalsiyum değiştirici kanalların işlevi bozulur ve ekstraselüler alandan hücre içine kalsiyum akışı olur. Hücre içinde serbest kalsiyumun artması sonucu kalsiyum aktin, myosin ve hücre proteazları etkileyerek kas liflerinde nekroza neden olur. Hücre içindeki potasyum, fosfat, kreatinin kinaz ve miyogloblin mikrodolaşıma geçerek sistemik dolaşıma katılır.

İskemik kas dokusunun oksijenden zengin eritrositlerle kanlanması sonucu adezyon moleküllerinin dışa vurumu, lökositlerin aktivasyonu, sitokinlerin salınımı, kompleman sistem aktivasyonu, trombotik eikanozoidlerin üretimi ve serbest oksijen radikallerinin üretimi gerçekleşir. İskemik dokunun reperfüzyonunun lokal etkilerinin yanı sıra; sitokin ve SOR üretimindeki artış, lökositlerin ve kompleman sisteminin aktivasyonu sonucu İR'nin sistemik etkileri ortaya çıkar. Böbrekler, akciğerler, kalp, beyin başta olmak üzere tüm dokular sistemik inflamatuvar yanıtta etkilenir (1).

Uzak organ hasarı İR hasarının en önemli sonuçlarından biri olup, yüksek morbitide ve mortaliteyle birlikte seyrederek. Akut akciğer hasarı İR'nin ilk ortaya çıkan ve ölümcül seyreden komplikasyonudur. İleri derecede alt ekstremitelerde iskemisi, kompartman sendromu eşlik etsin veya etmesin çizgili kas yıkımına neden olur. Kas yıkımı sonucu ortaya çıkan miyogloblin, kreatin fosfokinaz ve diğer kas bileşenleri sistemik dolaşıma geçer. Yapılan çalışmalarda kas yıkımı sonrası hastalarda %10-50 arasında akut böbrek yetmezliği geliştiği bildirilmiştir. Akut böbrek yetmezliğinin anahtar komponenti miyogloblinüridir. Miyogloblin doğrudan nefrotoksik olup, hipovolemi, dehidratasyon ve asidüri miyogloblinin böbrek üzerindeki toksik etkilerini artırır. Böbreklerde görülen patoloji akut tübüler nekrozun patolojisi ile benzer karakterdedir (30).

## **Ekstremitte İskemi Reperfüzyonunun Miyokard Üzerine Etkisi**

Miyokard iskemi sonrası reperfüzyon hasarı üzerine çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen alt ekstremitte İR'sinin kalp fonksiyonları üzerine nasıl etkileri olduğu iyi tanımlanmamıştır. Yapılan çalışmalarda bozulmuş enerji metabolizmasına bağlı laktat seviyelerindeki artış normal miyokard dokusunda kontraktiletiyi baskılamıştır. Asidoza bağlı miyokardın katekolaminlere cevabının azaldığı bildirilmiştir (1).

İskemi reperfüzyon hasarından kardiyovasküler sistem ciddi derecede etkilenebilir. Vasküler sistem endotel sayesinde vücutta devamlılık arz ettiğinden, inflamasyon sırasında üretilen kemotaktik ajanlar nötrofillerin hasar bölgesine göç etmesine yol açar. Nötrofillerden salınan kimyasal mediyatörler endotel hasarına ve vasküler geçirgenlikte artışa neden olur. Yapılan çalışmalarda lokalize ya da sistemik İR sonrası vasküler geçirgenlikteki artışın neden olduğu protein kaçağı kardiyojenik olmayan interstisyel ödeme yol açar.

Hastalarda sistemik inflamatuvar yanıt sendromu sonrası genellikle 48 saat içinde miyokardiyal depresyon ortaya çıkar. Arteryal ve venöz dilatasyon sonrası interstisyel alana sıvı kaçağına bağlı olarak gelişen hipovolemiye kardiyovasküler kollaps eşlik eder. Kardiyak disfonksiyon üç safhada incelenebilir (31).

İskemi reperfüzyona kardiyak sistemdeki ilk yanıt miyokardiyal depresyondur. Bunun sonucu olarak sistemik vasküler dirençte azalma, oksijen tüketiminde artma, kardiyak output artışı ve kalp hızı artışı meydana gelir. Hasar ilerlemeye devam ederse kardiyak disfonksiyon gelişir. Kardiyak disfonksiyon; ventriküler dilatasyon, diyastol sonu hacimde azalma ve sistolik kontraksiyon fonksiyonunda azalma ile karakterizedir. Hastanın kardiyak fonksiyonlarını vazopressör ilaçlarla idame ettirebildiği kardiyak yetmezlik tablosu ise son aşamadır (31).

Kalp fonksiyon bozukluğuna yol açan önemli mediyatörlerden biri de TNF- $\alpha$ 'dır. TNF- $\alpha$  ilk kez farelere endotoksin enjeksiyonu sonrasında fare serumunda keşfedilmiştir. TNF- $\alpha$  çok fonksiyonlu proinflamatuvar bir sitokin olup, alt ekstremitte İR'si sonrası monositler ve makrofajlardan salgılanır. Yapılan hayvan çalışmalarında TNF- $\alpha$  infüzyonu sonucu sistolik ve diyastolik kalp fonksiyonlarında azalma olduğu bildirilmiştir (32).

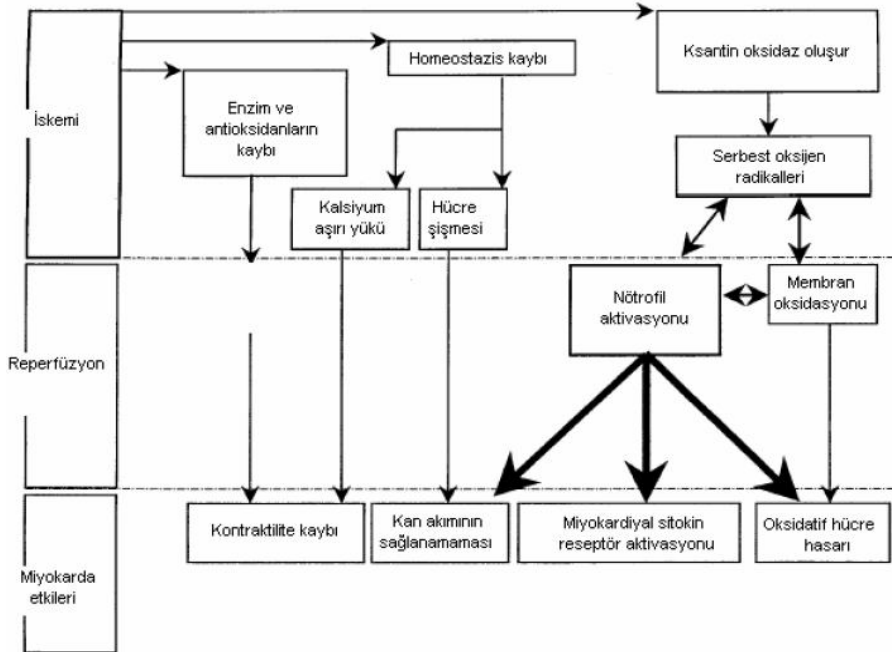
Barsak revaskülarizasyonu sonucu reperfüzyona bağlı hiperkalemi 1960'lı yılların başında tanımlanmıştır. Alt ekstremitte İR'si sonrası hiperkalemiye bağlı ölümcül aritmiler gelişebilir. İR sonrası oluşan SOR'un da aritmilere neden olacağı bildirilmiştir (1).



Alt ekstremite İR hasarı sonrası kalpte miyokardiyal sersemleme ve reperfüzyon aritmileri görülebilir. Miyokardiyal sersemleme İR hasarı sonrası oluşan kontraktil yetmezlikle karakterize geçici bir durum olmakla birlikte bazen inotropik ilaç ve mekanik dolaşım desteği gerektirebilir (Şekil 2) (33).

Akut stres durumları nörohormonal aktivasyonla ilişkilidir. Akut veya kronik stres durumlarında hipotalamo-hipofizer-adrenal eksen, adrenerjik sinir sistemi ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktivasyonu sonucu oluşan hormonlar vücut için sitotoksik olabilir. Subaraknoid kanama, miyokard infarktüsü, yanık ve travma gibi sistemik inflamatuvar cevabın olduğu ve katekolamin salınımının arttığı durumlarda katekolaminlerin tetiklediği hücre içi aşırı kalsiyum birikimi meydana gelir. Miyokard dokusunda mitokondrilerde aşırı kalsiyum birikmesi sonucu yüksek enerjili fostat bileşiklerinin oluşumu azalarak yapısal bozulmaya ve kardiyomyosit ölümüne yol açar. Ayrıca İR sırasında oluşan reaktif oksijen ürünleri (ROÜ) kardiyomyositlere hasar vererek nekroza sebep olabilir.

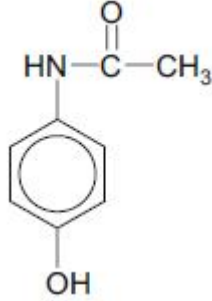
Hastanede yatan akut veya kronik stres durumundaki hastalarda iskemik miyokard infarktüsü olmadan yükselmiş serum troponin seviyeleri (kardiyomyosit hasarının biyolojik göstergesi), hastanede kalış süresinde artış ve kardiyak mortaliteyle ilişkilidir (34).



**Şekil 2. İskemi reperfüzyon sırasındaki miyokard değişiklikleri (35)**

## ASETAMİNOFEN

Asetaminofen bir benzen zincir halkasından oluşur ve bir amid grubunun nitrojen atomu ile bir hidroksil grubu, para (1,4) paterninde yer değiştirir (Şekil 3).



**Şekil 3. Asetaminofenin moleküler yapısı (36)**

Analjezik ve antipiretik etkisi genel kabul görmüş olup, antiinflamatuvar ve antiromatizmal etkisi ihmal edilebilecek kadar azdır.

Asetaminofenin analjezik ve antipiretik etkisi aspirininkine yakındır. Antiinflamatuvar etkinliği aspirinden oldukça düşüktür ve bu tür etkinlik gerektiren endikasyonlarda kullanılmaz. Asetaminofen grip ve soğuk algınlığı tedavilerinde kullanılan ilaç kombinasyonlarında major bileşen olarak bulunur. Opioid analjezikler ve non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar ile yapılan kombinasyonlarda, ciddi ağrı tedavilerinde kullanılır. Asetaminofen aspirinden farklı olarak tromboksanlar gibi pıhtılaşma öncüsü kimyasalların üretimini baskılamaz. Akut doz aşımında asetaminofen hepatik ve/veya renal yetmezlik sonucu ölüme yol açabilmektedir (36).

### **Asetaminofenin Etki Mekanizması**

Asetaminofenin etki mekanizmasının bulunuşunun üzerinden yaklaşık 100 yıl geçmesine karşın etki mekanizması hâlâ tam olarak bilinmemektedir. Uygulandıktan sonra hangi analjezik yolları etkilediği, etkisinin santral ve/veya periferik mi olduğu hâlâ tartışma konusudur. Siklooksijenaz izoenziminin inhibisyonu, endojen opioid yolağı ile etkileşim, serotoninergik bulboşpinal yolağın aktivasyonu, nitrit oksit yolağıyla ilişkisi ve kannabinoid/vanilloid tonusu arttırması etki mekanizmaları arasında yer alır (37).

Prostaglandinler inflamasyon, ağrı ve ateş mediyatörleridir. Araşidonik asit  $PGH_2$  sentetaz ile  $PGH_2$ 'ye dönüştürülür.  $PGH_2$  sentetazın,  $PGH_2$  sentetaz-1 ve  $PGH_2$  sentetaz-2 adında iki adet formu mevcuttur. Bunlar genellikle siklooksijenaz-1 ve siklooksijenaz-2 olarak adlandırılır.  $PGH_2$  sentetaz enziminin oksidaz ve peroksidaz aktivitesi mevcuttur. Asetaminofenin  $PGH$  sentetaz enziminin oksidaz kısmına etkisi olmayıp, peroksidaz

kısmına etki ederek okside olmuş PGH<sub>2</sub> miktarını düşürür. Asetaminofenin siklooksijenaz inhibisyonu düşük peroxidaz konsantrasyonlarında gerçekleşir. Peroksidaz aktivitesinin yüksek olduğu inflamasyonda, asetaminofenin peroxidaz bağımlı siklooksijenaz inhibisyonunu neden gerçekleştiremediğini açıklamaktadır. Beyin gibi düşük peroxidaz aktivitesi olan organlarda asetaminofen siklooksijenazı inhibe eder. Yapılan çalışmalarda asetaminofenin mide mukozası ve plateletlerde ihmal edilebilir derecede siklooksijenaz-1 enzim inhibisyonu yaptığı gösterilmiştir. Trombosit fonksiyonlarının etkilenmesi için serum TxB<sub>2</sub> düzeyinin %95'inin baskılanması gerekir. Asetaminofenin siklooksijenazı santral sinir sisteminde selektif inhibisyonu, diğer nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlarda görülen platelet aktivasyon inhibisyonunu ve mide ile ilgili yan etkileri neden yapmadığını açıklar (37,38).

### **Asetaminofenin Farmakokinetiği, Biyotransformasyon ve Biyoaktivasyon Mekanizması**

Asetaminofen oral alımdan sonra gastrointestinal yoldan hızlı ve neredeyse tamamen emilir ve ilk geçiş metabolizmasına maruz kalır. Oral alımı takiben normal salınımlı tabletlerde zirve plazma konsantrasyonuna 45-60 dakikada, intravenöz uygulamalarda 20 dakikada ve likid preparatlarda yaklaşık 30 dakikada ulaşırken, uzamış salınımlı preparatlarda bu süre 1-2 saate ve rektal yolla uygulandığında 3-5 saate kadar uzar. Yiyeceklerle birlikte veya yiyeceklerden sonra alınması absorpsiyon oranını azaltır. Karaciğerde ilk geçiş metabolizmasına bağlı olarak oral biyoyararlılığı %60-89 ve rektal biyoyararlılığı %24-98 arasında değişir. Dağılım hacmi erişkinlerde 1-2 L/kg çocuklarda ise 0,7-1 L/kg olarak saptanmıştır.

Asetaminofen yaygın olarak vücut sıvılarına dağılır. Serbest olarak plasenta ve kan beyin bariyerinden geçer. Oral yolla alımı takiben asetaminofenin %25' i karaciğerde ilk geçiş metabolizmasına maruz kalır.

Erişkinlerde asetaminofenin yaklaşık %90'ı karaciğerde glukuronid (%40-67), sülfat (%20-46) veya sistein (%3) ile konjuge edilerek aktif ve zararlı olmayan metabolitlere dönüştürülür. Karaciğerde oluşan bu konjugatların bir kısmı safraya bir kısmı kan dolaşımına geçer. Geri kalan %10'luk kısım ise, sitokrom P450 enzimi ile okside edilerek yüksek miktarda toksik olan n-asetil-p-benzokinonimin (NAPQI) dönüştürülür. Toksik olan NAPQI hızlıca glutatyon ile detoksifiye edilerek toksik olmayan sistein ve merkaptat konjugatlarına çevrilir. Bu konjugatlar ise idrar yoluyla atılır. Yüksek doz asetaminofen kullanımında bu yol hızlıca doygunluğa ulaşır ve NAPQI birikimine yol açar (36).

Asetaminofenin vücuttan atılımı çoğunlukla böbrekler yoluyla olur. Zayıf bir organik asit olan ve orta derecede lipitte eriyebilen asetaminofen; glomeruler filtrasyon ile bunu takip eden aşırı tübüler reabsorbsiyona maruz kalır. Yüksek derecede polar olan glukuronit ve sülfat konjugatları böbrek tübüllerinden aktif olarak sekrete edilir. İnsanlarda safra ile atılımı önemli bir yol değildir. Asetaminofen böbreklere ulaştığı zaman PG endoperoksit sentetaz enzimiyle n-asetil-p-benzosemikinonimin metabolize edilir. N-asetil-p-benzosemikinonimin ise NAPQI'ya dönüştürülerek dolaşıma salınır. NAPQI hızlıca glutatyon ile detoksifiye edilerek toksik olmayan sistein ve merkaptat konjugatlarına çevrilir. Bu konjugatlar ise idrar yoluyla atılır. Normal şartlarda eliminasyon ömrü 2-4 saat olup, prematüre yenidoğanlarda 11 saate kadar uzayabilir (36,39).

### **Asetaminofenin Terapötik Kullanımı**

Asetaminofenin yetişkinlerde ağrı veya ateş düşürücü olarak kullanım dozu oral olarak 650-1000 mg/4 saat'tir. Önerilen günlük doz maksimum 4 gr'dır. Çocuklarda 10-15 mg/kg doz şeklinde her 4-6 saatte bir tekrarlanabilir. Günlük maksimum 5 doza kadar çıkılabilir (21). Analjezik ve antipiretik etki için gerekli plazma konsantrasyonu 10-20 mg/L'dir. Hepatotoksik etkilerinin ortaya çıkması 150 mg/L'den sonra başlar (37,40).

Asetaminofen hafif ve orta şiddetli baş ağrısında, soğuk algınlığında, grip, kas ağrılarında, bel ağrılarında, dismenorede, diş ağrılarında ve postoperatif ağrılarda kullanılır. Peptik ülseri olan veya aspirin kullanımının kanamaya neden olacağı hastalarda analjezik ve antipiretik olarak kullanılabilir (36,41).

Asetaminofen ayrıca kodein, tramadol ve oksikodon ile kombine edilerek kronik ağrıda; kafein, efedrin, kodein ve antihistaminiklerle kombine edilerek antigribal olarak kullanılmaktadır (42).

Gebelikte kullanımı B kategorisindedir (43). Viral infeksiyon geçiren çocuklarda asetilsalisilik asit gibi REYE sendromuna yol açmaz (44).

### **Asetaminofenin Toksik Etkileri**

Tek seferde erişkinlerde 7,5 gr ve çocuklarda 150 mg/kg üzerinde alınırsa toksik etkileri ortaya çıkar. Sağlıklı erişkinlerde tek seferde alınan doz 125 mg/kg altında dozlarda toksisite bildirilmemiştir.

Karaciğer asetaminofenin akut toksisitesinde etkilenen en önemli organdır. Yüksek doz asetaminofen alımını takiben NAPQI miktarı hızlıca artarak glutatyon kaynakları tüketir.

Glutasyon depoları %30'un altına düştüğü zaman serbest kalan NAPQI, hızlıca kovalent olarak hücre proteinlerine bağlanır. Sonuç olarak hücre enzimlerinin okside olması, deoksiribonükleik asit ayrışması ve mitokondrial hasardan hücre ölümüne varabilen toksisite gelişir (36).

Asetaminofen toksisitesinde ikinci hedef organ böbreklerdir. Önemli derecede hepatotoksisitesi gelişen vakaların %25'inde, hepatik yetmezlik gelişen vakaların da %50'den fazlasında böbrek fonksiyon bozukluğu oluşur. Önemli derece hepatik hasar gelişimi sonrasında böbrek yetmezliği gelişen hastaların hemodiyaliz ihtiyacı olabilir. Hepatotoksisitesi olmayan bazı hastalarda böbrek yetmezliği görülebilir. Bunun nedeni böbrekte asetaminofen metabolizması sonucu lokal olarak ortaya çıkan NAPQI'nın akut tübüler nekroza neden olmasıdır (36).

#### **Asetaminofenin Yan Etkileri**

Asetaminofen, fenasetinin metaboliti olmasına rağmen methemoglobinemi ve hemolitik anemi nadiren oluşturur. Uzun süre kullanıldığında analjezik nefropati riskini artırır. Seyrek olarak ciltte ürtiker ve diğer alerjik döküntülere neden olabilir; nadiren larenks ödemi ve bronkospazm yapabilir.

#### **Asetaminofen Kullanımının Kontrendikasyonları**

Asetaminofene karşı aşırı duyarlılık ve karaciğer hastalıkları olan kişilerde kontrendikedir (45).

#### **İlaç Etkileşimleri ve Diğer Etkileşimler**

Asetaminofen, warfarinin etkisini potansiyalize ederek kanama riskini artırır. Ayrıca antikonvülzanların, özellikle de fenitoinin biyoyararlanımını azaltır. Zidovudin ile birlikte kullanıldığında nötropeni veya hepatotoksisiteye neden olabilir. Karbamazepin, asetaminofenin karaciğerdeki toksik metabolitlerinin oluşumunu artırarak hepatotoksisiteye neden olabilir.

Asetaminofenin alkolle etkileşimi önemlidir. Kronik alkoliklerde toksik olmayan dozlarda asetaminofen kullanımı bile akut karaciğer toksisitesi semptomlarına yol açabilir (36).

## **GEREÇ VE YÖNTEMLER**

Trakya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun TÜHDYEK-2011/70 protokol, 2011.09.04 karar no'lu onayı sonrasında çalışma yapıldı (Ek-1). Deney hayvanları Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Birimi'nden temin edildi. Yaklaşık 3,5-4 aylık, dişi, 190-250 gr ağırlığında, 24 adet Sprague-Dawley sıçan randomize olarak eşit sayıda (n=8) üç gruba ayrıldı. Sıçanlar deney süresince 12'şer saatlik aydınlık-karanlık ışıklandırması olan, ısı 20-22 °C ve nemi %45-50 olarak otomatik ayarlanan odalarda yaşatıldı. Bu süreçte tüm sıçanlar şeffaf kafeslerde tutuldu, standart sıçan yemi ile beslendi ve çeşme suyu verildi.

### **DENEKLERİN HAZIRLANMASI VE CERRAHİ TEKNİK**

Deneyde kullanılacak tüm sıçanlar yapılacak işlemler öncesinde tartılarak vücut ağırlıkları kaydedildi. Tüm sıçanlara 8 saatlik açlık sonrasında Ketamine hidroklorür 40 mg/kg (Ketalar® 50mg/ml flakon, Pfizer) + ksilazin hidroklorür 5 mg/kg (Rompun®23.32 mg/ml, 50 ml flakon, Bayer) sol ön ayak adalesine intramüsküler yolla anestezi olarak uygulandı. Gerekli olduğunda deney süresince bir kez olmak üzere Ketamine HCl ek doz yapılması planlandı. İşlem boyunca ratların solunumları spontan olarak devam edecek şekilde Ketamine HCl ek doz uygulandı. Sıçanlar ısıtıcı lamba altında supin pozisyonda masaya yatırıldı. Denekler sarı renkli intraket ile kuyruk veninden kanüle edildi. Tüm sıçanların ciltleri aseptik olarak hazırlandıktan sonra ksifoidin hemen altından pubisin 0,5 cm üstüne kadar orta hat median laparotomi yapıldı. Laparotomi sonrası barsaklar nemli bez yardımı ile sağa deviye edildi. İnfrarenal abdominal aorta künt diseksiyonla eksplore edildi. Tüm

sıçanlara antikoagülan amaçlı düşük doz (100 ünite/kg) heparin (Nevparin® 25000 IU 5ml flakon, Mustafa Nevzat) yapıldı. Deney süresince sıvı resüsitasyonu amacıyla 10 ml/kg %0,9'luk NaCl kuyruk veninden verildi. İnfüzyon Braun® Perfüzör yardımı ile gerçekleştirildi. İnfrarenal abdominal aortaya atravmatik mikrovasküler klemp (Novaclip® 12 mm Angle) kondu. Klemp sonrasında peritoneal boşluğa yaklaşık 5 ml ılık serum fizyolojik sıkıldı. Sıvı kaybını önlemek için karın üç adet ipek dikiş ile yaklaştırıldı. Bir saatlik iskemiye takiben infrarenal abdominal aortadaki atravmatik mikrovasküler klemp kaldırıldı ve iki saatlik reperfüzyon periyodu uygulandı. Aortik iskemi klempleme işlemi sonrasında aortada pulsasyon kaybı, reperfüzyon ise klempin kaldırılmasından sonra aortada pulsasyon varlığı ile takip edildi. Deneyin sonunda sıçanlar sakrifiye edilip, tüm gruplarda kalp çıkarıldı. Kalp dokuları %10'luk formaldehit solüsyonu içinde saklandı.

## **DENEK GRUPLARI**

### **Kontrol Grubu**

Cerrahi hazırlık ve anestezi indüksiyonu sonrasında median laparotomi yapılarak infrarenal aort eksplore edildi. Aort künt diseksiyonla dönüldü. Aorta klemp konulmadı. Karın içine ılık serum fizyolojik enjekte edilerek, karın üç adet ipek ile yaklaştırıldı. Diğer gruplara uygulanan bir saat iskemi, iki saat reperfüzyon süresi tamamlandı. İşlem sonunda sıçanlar sakrifiye edilerek kalpleri alındı.

### **İskemi Reperfüzyon Grubu**

Cerrahi hazırlık ve anestezi indüksiyonu sonrasında median laparotomi yapılarak infrarenal aort eksplore edildi. Aort künt diseksiyonla dönüldü ve atravmatik mikrovasküler klemp yerleştirildi. Aorta distalinde pulsasyon kaybı olduğu görüldü. Karın içine ılık serum fizyolojik enjekte edilerek, karın üç adet ipek ile yaklaştırıldı. Bir saatlik iskemi ardından ipekler alındı. Mikrovasküler klemp kaldırıldı. Aorta distalinde pulsasyonun tekrar başladığı görüldü. Karın katları tekrar yaklaştırıldı. İki saatlik reperfüzyon periyodunun ardından sıçanlar sakrifiye edilerek kalpleri alındı.

### **İskemi Reperfüzyon+Asetaminofen Grubu**

Cerrahi hazırlık ve anestezi indüksiyonu sonrasında median laparotomi yapılarak infrarenal aort eksplore edildi. Aort künt diseksiyonla dönüldü ve atravmatik mikrovasküler

klemp yerleştirildi. Aorta distalinde pulsasyon kaybı olduğu görüldü. Karın içine ılık serum fizyolojik enjekte edilerek, karın üç adet ipek ile yaklaştırıldı. Bir saatlik iskemi ardından ipekler alındı. Mikrovasküler klemp kaldırıldı. Aorta distalinde pulsasyonun tekrar başladığı görüldü. Karın katları sıvı kaybını engellemek amacıyla tekrar yaklaştırıldı. Klemp kaldırılmadan, reperfüzyon başlamadan 15 dakika önce asetaminofen 15 mg/kg (Perfalgan 1000 mg/100 ml flakon, Bristol-Myers Squibb) infüzyonuna başlandı ve reperfüzyon süresince devam edildi. İnfüzyon kuyruk veninden Braun® Perfüzetör yardımıyla gerçekleştirildi. Reperfüzyon süresinin sonunda ipek sütürler alınarak batın tekrar açıldı. Sıçanlar sakrifiye edilerek kalpleri alındı.

### **KALP DOKUSUNUN HİSTOPATOLOJİK İNCELENMESİ**

Histopatolojik inceleme için kalp dokuları ayrı ayrı %10'luk tamponlu nötral formaldehit çözeltilisinde fikse edildi. Örneklerden parafin bloklar hazırlandı. Bu parafin bloklardan mikrotom yardımı ile kesitler alınarak hematoksilin eozin (HE) ile boyandı. Histopatolojik inceleme ışık mikroskobu ile yapıldı.

#### **Histopatolojik Skorlama**

Skorlama yapılırken preparatlarda; miyokardiyal ödem, myositolizis, fokal hemoraji ve polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu değerlendirildi. Histopatolojik skorlama; +1: değerlik yok, +2: hafif hasar, +3: orta hasar, +4: yaygın hasar olarak derecelendirildi.

### **İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Sonuçlar medyan (minimum-maksimum) ya da sayı (yüzde) olarak ifade edildi. Verilerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi kullanıldı.  $P < 0.05$  değerı istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi. Gruplar arası fark bulunduğunda farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemede Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanıldı. Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testinde  $p < 0,0167$  değerı istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi. İstatistiksel analizlerde Trakya Üniversitesi Tıp Fakóltesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nın SPSS 19.0 (Lisans no=10240642) istatistiksel paket programı kullanıldı.



## BULGULAR

Tüm gruplardaki kalp doku kesitlerine ait histopatolojik skorlama Tablo 1’de gösterilmiştir.

**Tablo 1. Tüm gruplara ait histopatolojik skorlama**

	Miyokardiyal ödem	Myositoliz	Fokal hemoraji	PMNL infiltrasyonu
Kontrol-1	1	1	1	1
Kontrol-2	1	1	1	1
Kontrol-3	1	1	1	1
Kontrol-4	1	1	1	1
Kontrol-5	1	1	1	1
Kontrol-6	1	1	1	1
Kontrol-7	1	1	1	1
Kontrol-8	1	1	1	1
İR-1	1	1	2	2
İR-2	2	1	2	2
İR-3	1	1	2	1
İR-4	2	1	2	1
İR-5	2	1	3	1
İR-6	2	1	2	1
İR-7	2	1	2	1
İR-8	1	1	3	1
İR+Asetaminofen-1	1	1	1	1
İR+Asetaminofen-2	1	1	2	1
İR+Asetaminofen-3	1	1	2	1
İR+Asetaminofen-4	1	1	1	1
İR+Asetaminofen-5	2	1	2	1
İR+Asetaminofen-6	1	1	1	1
İR+Asetaminofen-7	1	1	1	1
İR+Asetaminofen-8	1	1	1	1

İR: İskemi reperfüzyon, PMNL: Polimorf nüveli lökositler.

Tüm gruplara ait kalp doku kesitlerinin mikroskopik değerlendirmesine ait veriler Kruskal Wallis testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kruskal Wallis testine ait istatistiksel veriler, medyan, minimum, maksimum ve p değerleri Tablo 2’de verilmiştir.

Üç grup karşılaştırıldığında myositolizis için  $p=1,000$  ve polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu için  $p=0,124$  hesaplandığından anlamlı istatistiksel farklılık tespit edilmemiştir.

Kruskal Wallis testiyle üç grup karşılaştırıldığında miyokardiyal ödem için  $p= 0,011$  hesaplanmış olup, gruplar arası anlamlı istatistiksel farklılık olduğu görülmüştür. Fokal hemoraji için  $p<0,001$  altında hesaplanmış olup,  $p<0,05$ ’in altında olduğundan gruplar arasında anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir.

Kontrol grubundaki deneklerin hiçbirinde miyokardiyal ödem saptanmadı. İR grubundaki beş denekte (%62,5) hafif derecede miyokardiyal ödem saptanırken, üç denekte (%37,5) miyokardiyal ödem saptanmadı. İR+Asetaminofen grubundaki bir denekte (%12,5) hafif derecede miyokardiyal ödem saptanırken, yedi denekte (%87,5) miyokardiyal ödem saptanmadı.

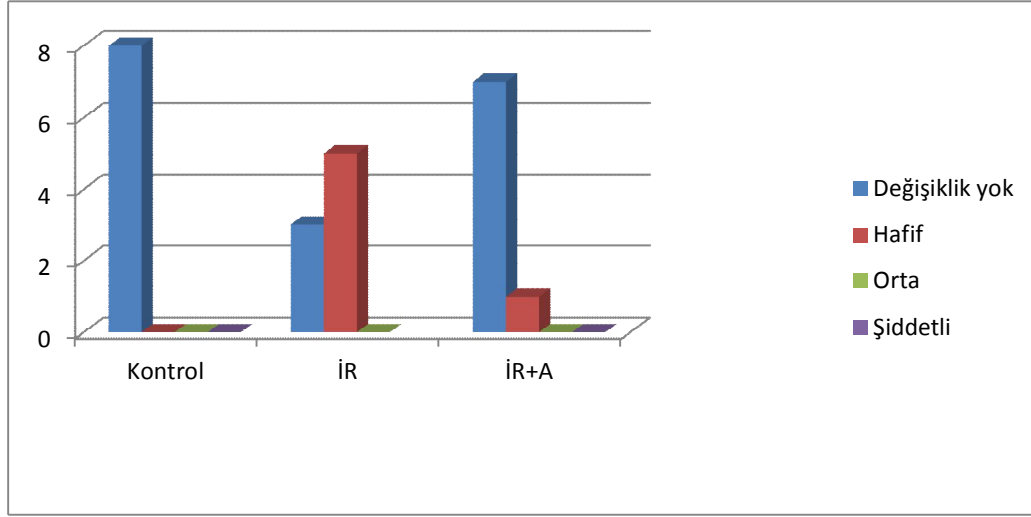
Kontrol grubundaki deneklerin hiçbirinde fokal hemoraji saptanmadı. İR grubundaki altı denekte (%75) hafif derecede fokal hemoraji saptanırken, iki denekte (%25) orta derecede fokal hemoraji saptandı. İR+Asetaminofen grubundaki üç denekte (%37,5) hafif derecede fokal hemoraji saptanırken, beş denekte (%87,5) fokal hemoraji saptanmadı.

**Tablo 2. Gruplara ait histopatolojik değerlendirme sonuçları**

	<b>Kontrol (n=8)</b>	<b>İR (n=8)</b>	<b>İR+Asetaminofen (n=8)</b>	<b>p</b>
<b>Miyokardiyal Ödem</b>	1(1-1)	2(1-2)	1(1-2)	0,011*
<b>Myositolizis</b>	1(1-1)	1(1-1)	1(1-2)	1,000
<b>Fokal Hemoraji</b>	1(1-1)	2(2-3)	1(1-2)	<0,001*
<b>PMNL İnfiltrasyonu</b>	1(1-1)	1(1-2)	1(1-1)	0,124

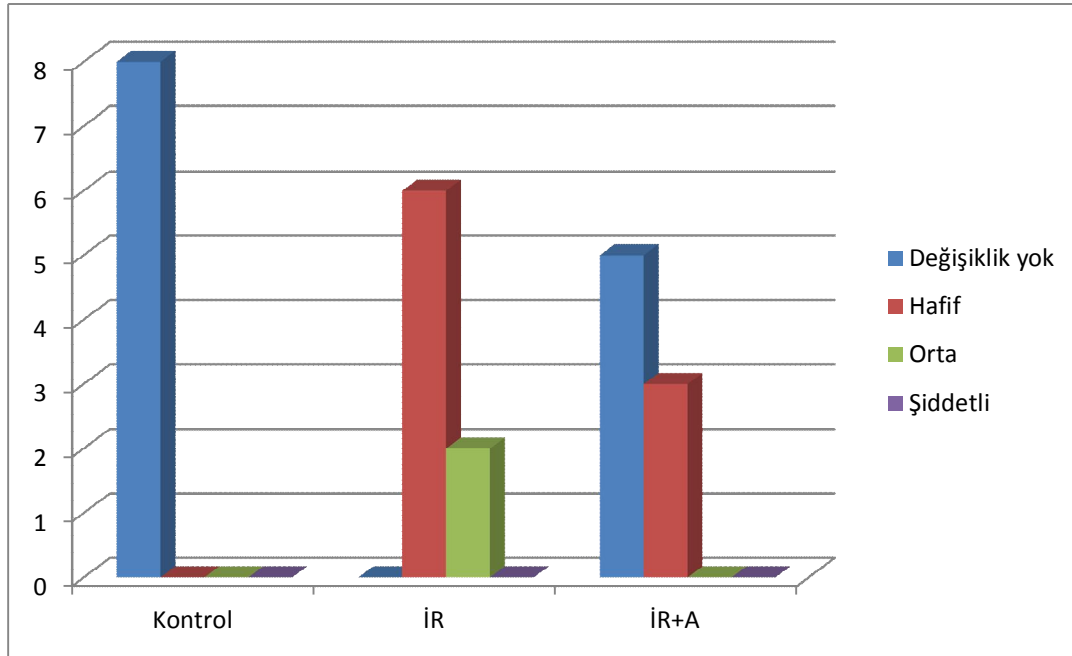
İR: İskemi reperfüzyon, PMNL: Polimorf nüveli lökositler.  
Medyan (minimum- maksimum).  
Kruskal Wallis, \* $p<0,05$ .

Kruskal Wallis testi kullanılarak gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılıklar saptanan miyokardiyal ödem ve fokal hemorajiye ait histopatolojik skorlamanın gruplar arasındaki dağılımı Şekil 4 ve Şekil 5'te grafik olarak gösterilmiştir.



**İR:** İskemi reperfüzyon, **İR+A:** İskemi reperfüzyon+ Asetaminofen.

**Şekil 4. Miyokardiyal ödeme ait gruplar arası histopatolojik skorlama**



**İR:** İskemi reperfüzyon, **İR+A:** İskemi reperfüzyon+Asetaminofen.

**Şekil 5. Fokal hemorajiye ait gruplar arası histopatolojik skorlama**

İkili gruplar arası istatistiksel değerlendirmede Bonferroni d¼zeltmeli Mann Whitney U testi kullanıldı.  $P < 0.0167$  değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi. Sonuçlar Tablo 3'te g¼sterilmiřtir.

Kalp doku kesitlerinde myositolizis ve polimorf n¼veli l¼kosit infiltrasyonu saptanmadığı ve Kruskal Wallis testinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilemediği için değerlendirmeye alınmadı.

**Tablo 3. İkili gruplar arası istatistiksel analiz**

	<b>Myokardiyal Ödem</b>	<b>Fokal Hemoraji</b>
<b>Kontrol-İR</b>	$p=0,009^*$	$p<0,001^*$
<b>Kontrol-İR+A</b>	$p=0,317$	$p=0,063$
<b>İR-İR+A</b>	$p=0,046$	$p=0,007^*$

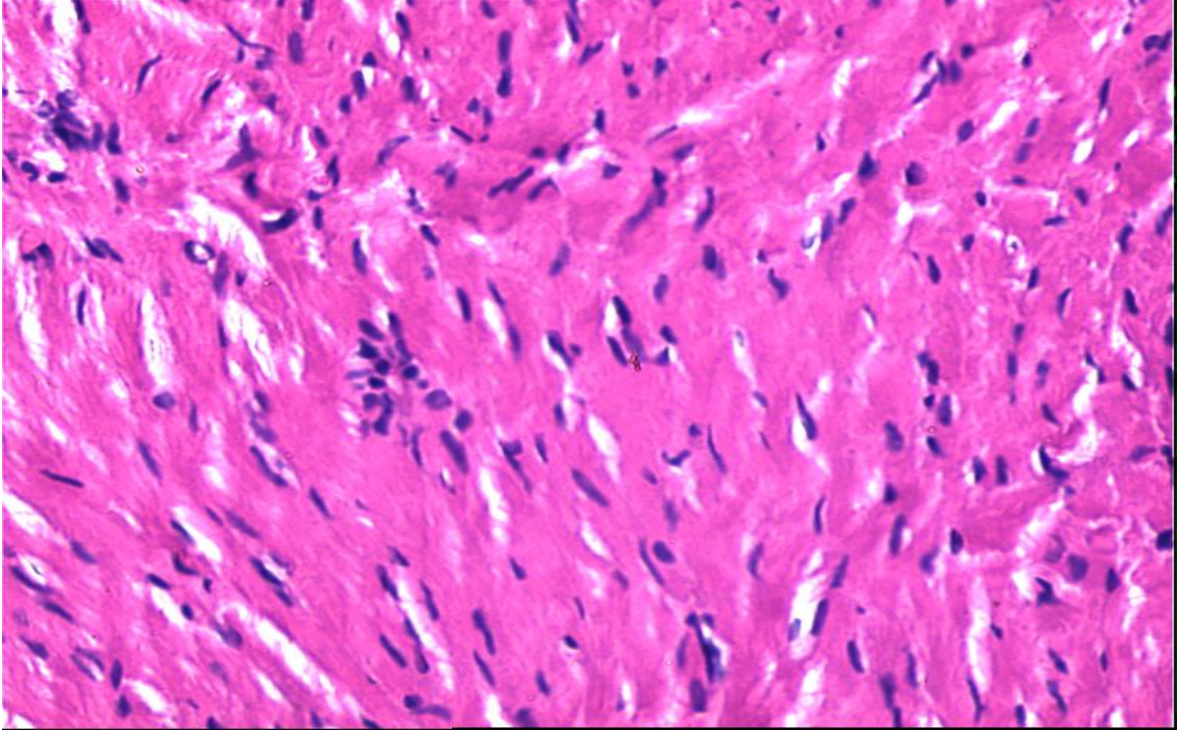
**İR:** İskemi reperfüzyon, **İR+A:** İskemi reperfüzyon+Asetaminofen.

\* Bonferroni d¼zeltmeli Mann Whitney U testi,  $*p < 0,0167$ .

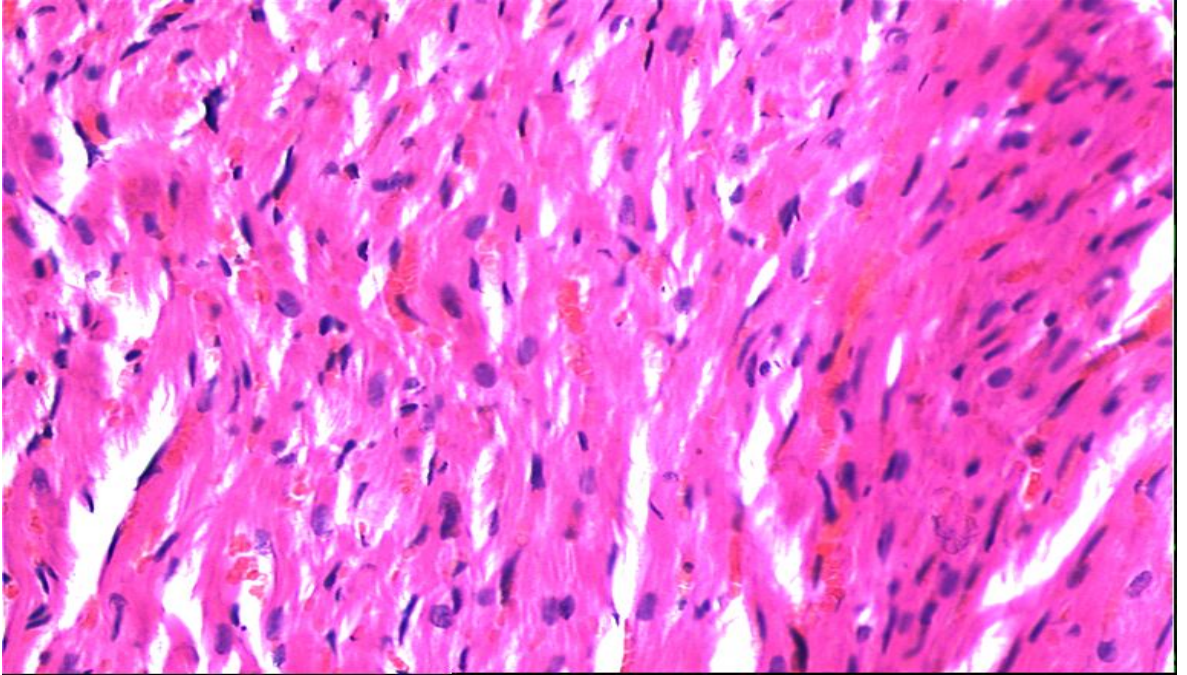
İskemi reperfüzyon grubu ile İR+Asetaminofen grubu Bonferroni d¼zeltmeli Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldığında fokal hemoraji için  $p=0,007$  saptanmış ve  $p < 0,0167$  altında olduğundan anlamlı kabul edilmiştir. Miyokardiyal ödem için  $p=0,046$  saptanmış,  $p < 0,0167$ 'nin üzerinde olduğundan istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

Kontrol grubu ile İR grubu Bonferroni d¼zeltmeli Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldığında fokal hemoraji için  $p < 0,001$  saptanmış ve  $p < 0,0167$ 'nin altında olduğundan anlamlı kabul edilmiştir. Miyokardiyal ödem için  $p=0,009$  saptanmış,  $p < 0,0167$ 'nin altında olduğundan anlamlı kabul edilmiştir.

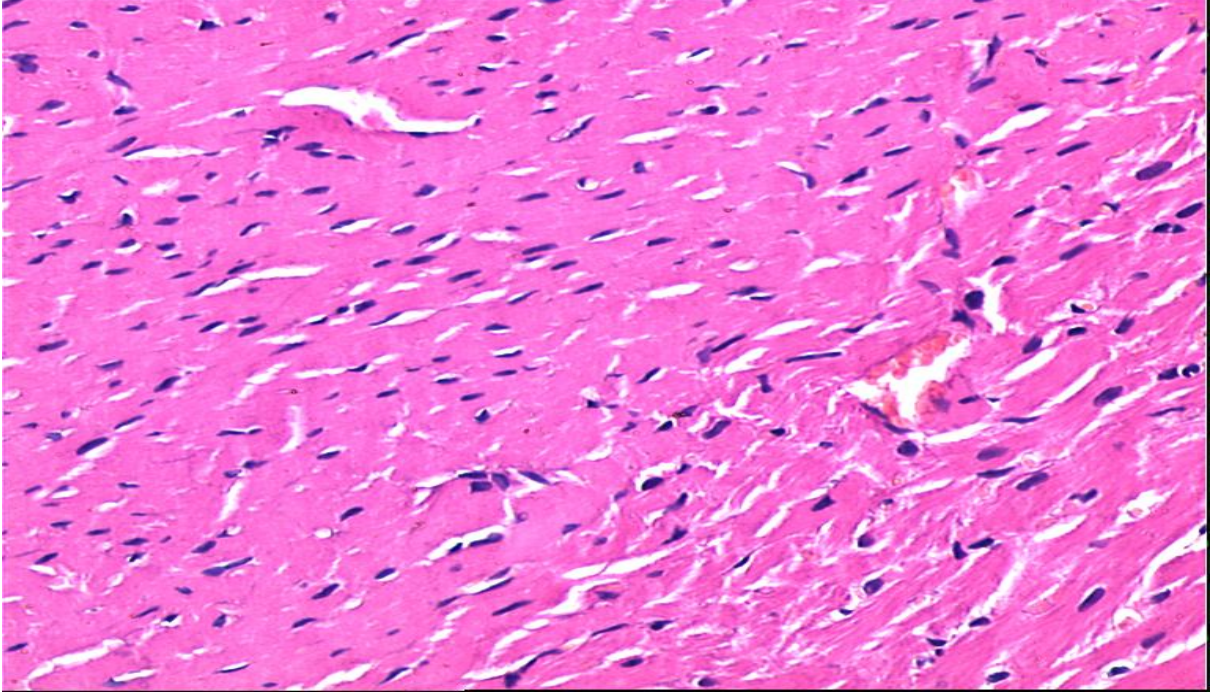
Kalp doku kesitlerine ait histopatolojik kesitler Şekil 6, Şekil 7, Şekil 8'de verilmiştir.



**Şekil 6. Düzenli yapıda kardiyak myositlerin izlendiği kontrol grubu (HEx200)**



**Şekil 7. İskemi reperfüzyon grubunda kardiyak myositlerin arasında belirgin hemoraji ve ödem (HEx200)**



**Şekil 8. İskemi reperfüzyon+asetaminofen grubunda kardiyak myositlerin arasında hafif hemoraji ve ödem (HEx200)**

## TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı, sıçan infrarenal abdominal aortasının oklüzyon-reperfüzyon sonrası miyokard dokusunda oluşan hasara asetaminofenin etkisini araştırmaktır.

Miyokard üzerinde doğrudan iskemi oluşturmaksızın aortaya renal arterlerin distalinden kros klemp konularak deneysel İR oluşturulan çalışmada, uzak İR'nin miyokard dokusunda histopatolojik değişikliklere yol açtığı ve asetaminofenin oluşan histopatolojik değişiklikler üzerinde olumlu etkilerinin olduğu saptandı.

Abdominal aort anevrizma tamirinde, travmatik alt ekstremitte arter yaralanmalarında ve periferik damar cerrahisi gibi aortaya geçici süre kros klemp uygulamasında ayrıca tek veya çift taraflı akut femoral arter tıkanıklıklarında alt ekstremitede İR hasarı ortaya çıkmaktadır. Ayrıca organ transplantasyonu, trombolitik tedavi, koroner anjioplasti, travma ve kardiyopulmoner bypas sırasında da İR hasarı görülebilir. İnfrarenal aortaya klemp konularak oluşturulan İR sonrası uzak organ hasarında akciğerler öncelikli etkilenen organlar olup, böbrek, karaciğer ve kalp dokusu da hedef organlar arasındadır. İR hasarı çoklu organ yetmezliği sendromuna yol açabilmesi nedeniyle klinik önem taşımaktadır (33).

Hobbs ve ark. (46) kritik bacak iskemisi nedeniyle cerrahi prosedür uygulanan 29 hastada kardiyovasküler komplikasyonları değerlendirmişlerdir. Miyokard hasarını belirlemede kardiyak troponin I seviyeleri dikkate alınmıştır. Hastaların %38'inde cerrahi işlem sırasında anlamlı derecede kardiyak troponin I artışı tespit etmişlerdir.

Ali ve ark. (47) abdominal aort anevrizması nedeniyle elektif cerrahi yapılan hastalarda miyokardiyal hasarı değerlendirmişlerdir. Miyokard hasarı için kriter serum kardiyak troponin I değerinin 0,4 ng/ml'nin üzerinde olması, miyokard infarktüsü için kriter

kardiyak troponin I seviyeleri kardiyak troponin I değerinin 1,5 ng/ml'nin üzerinde olması ve yeni patolojik Q dalgası, tipik iskemik semptomlar ve iskemiye işaret eden elektrokardiyografi değişikliklerinden en az birinin varlığını tanı için yeterli olarak görmüşlerdir. Abdominal aort anevrizma tamiri yapılan 41 hastanın 16'sında (%39) miyokard hasarı ve 11'inde (%27) miyokard infarktüsü tespit etmişlerdir.

Kaçmaz ve ark. (48) infrarenal aort klemplenmesi sonucu oluşturdukları İR hasarında, İR grubunda kontrol grubuna göre böbrek, akciğer ve bağırsakta malonil dealdehit, myeloperoksidaz (nötrofil infiltrasyonunun indirekt göstergesi) seviyelerini istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulurken, glutasyon seviyelerini istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. Akciğerin İR sonrası doku ağırlığındaki artışı ve İR sonrası alanin aminotransferaz/aspartat aminotransferaz seviyelerindeki artışı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu çalışma aort klemplenmesi sonucu oluşturulan İR hasarının uzak organ etkilerini göstermektedir.

Lynch ve ark. (49) alt ekstremiteye hemostaz amaçlı turnike uygulayarak tek seansta bilateral total diz protezi ile unilateral diz protezi yapılan hastaları karşılaştırdıklarında, bilateral diz protezi yapılan hastalarda kardiyovasküler komplikasyonların, akut deliryum tablosunun ve serebrovasküler olayların istatistiksel olarak anlamlı ölçüde fazla görüldüğünü saptamışlardır. Bu çalışma uzun İR süresinin çoklu sistem hasarı oluşturduğunu kanıtlamaktadır.

İskemi ile hücrede ATP üretiminde azalma olur ve azalmış ATP nedeniyle enerji kullanılması gereken metabolik süreçlerde aksaklık meydana gelir. Mitokondriler, hücre membranı ve diğer organeller iskemiden etkilenir. İskemik dokunun tekrar dolaşıma açılması ile dokuda oluşan zararlı metabolitler ile inflamatuvar süreç başlamış olur. Lökosit aktivasyonu, kompleman sisteminin aktivasyonu ve lökosit ve endotel hücrelerinden sitokin salınımında artış meydana gelir.

Reaktif oksijen ürünleri, İR sonrası hasarın önemli mekanizmalarından biridir. Nötrofiller ROÜ'nün önemli kaynaklarından biri olmasına rağmen, sadece aktive olmuş nötrofiller İR hasarı oluşturmak için yeterli değildir. ROÜ genellikle reperfüzyon sırasında artış gösterirken, çizgili ve düz kas hücreleri, böbrek proksimal tübül hücreleri, hepatositler, pulmoner arter düz kas hücreleri, kardiyomyositler ve birçok hücre hipoksi durumunda ROÜ üretirler. İR sonrası endotel hücrelerinin hücre dışına O<sub>2</sub><sup>-</sup> salgıladığı bildirilmiştir. ROÜ'nün hücre zarında lipid peroksidasyonu, deoksiribonükleik asitte oksidasyon ve enzim proteinlerinde denatürasyon gibi etkileri tanımlanmıştır (50).



İskemi reperfüzyon sonrası kompleman sistemin aktivasyonu doku hasarında önemli role sahiptir. Kompleman sisteminin miyokard infarktüsü, inme ve akut böbrek yetmezliği gibi patolojik durumlarda önemli rolü olduğu gösterilmiştir (33).

Busche ve Stahl (51) oluşturdukları miyokard İR modelinde, İR'den 30 dk önce anti kompleman faktör 5 antikorları verdikleri sıçanlarda İR grubuna göre ejeksiyon fraksiyonlarının anlamlı derecede korunduğunu, kardiyak troponin I seviyelerinin anlamlı derecede düşük olduğunu ve nötrofil infiltrasyonunun anlamlı derecede azaldığını bildirmişlerdir.

Kardiyomyositler endojen antioksidan olarak süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon ve koenzim Q10 (ubikinon) içerirler. Miyokardiyal sersemlik, nekroz, apoptoz, disritmiler, vasküler disfonksiyon İR sonrası oluşan ROÜ'nün kalp üzerindeki bilinen etkileridir (17). Endotel hücreleri arterlerin, venlerin, endokardiyal epitelin ve miyokardiyal kapillerlerin en içte bulunan tabakasını oluşturur. Endokardiyal epitel ve miyokardiyal kapillerler kardiyomyositlerin fonksiyonlarının düzenlenmesinde kritik role sahiptir. Kardiyomyositler büyük hücreler olup intraselüler kardiyak hacmin yaklaşık %75'ini temsil etmelerine rağmen tüm kalp hücre sayısının az bir kısmını oluştururlar. Normal bir kalpte neredeyse her kardiyomyositin yanında kapiller yatak bulunur ve endotel hücrelerinin kardiyomyositlere oranı 3/1'dir. Endotel hücreleri çeşitli moleküller salgılayarak kardiyomyositlerin metabolizmasını, büyüme, kasılma, apoptozu ve aritmojenitesini düzenler. Endotel hücreleri İR'ye iskemiden daha duyarlıdır. İR sonrası oluşan SOR endotelden adezyon moleküllerinin salgılanmasına ve kompleman sisteminin aktivasyonuna neden olur (52).

Gündüz ve ark. (53) izole endotel hücre kültüründe yaptığı İR çalışmasında 30 dakika iskemik periyotta endotel sitozolik kalsiyum konsantrasyonunun iki aşamalı arttığını ve takiben 40 dakika reperfüzyon sürecinde iskemik periyoda göre artışın daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Kalsiyum artışı endotel hücre kontraksiyonuna neden olarak endotel hücreleri arasındaki mesafeyi arttırır ve ödeme sebep olur.

Deneysel modellerde yapılan kontrollü çalışmalarda İR hasarını azaltmak veya engellemek için birçok tedavi seçeneği denenmiştir. İskemik önkoşullama, antioksidan tedavi (süperoksit dismutaz, katalaz, vitamin E ve C, allopurinol, mannitol, demir bağlayıcı bileşikler, N-asetil sistein, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, asetaminofen, kalsiyum kanal blokörleri, anestezi ajanları), antikompleman tedavi, lökosit adezyonunu ve

sitokin salınımı engellemeye yönelik tedavi, lökotrien B<sub>4</sub> antagonistleri ve PAF antagonistleri denenilen tedavi seçenekleri arasındadır (33,54).

Toksik doz asetaminofen alımının oksidatif strese yol açtığı, karaciğer ve böbrek hasarını tetiklediği iyi bilinmektedir. Asetaminofen ilk olarak karaciğerde metabolize olur ve toksik metaboliti olan NAPQI'ya çevrilir. NAPQI, yabancı kimyasallar ve ilaçların detoksifikasyonunda görev yapan hücre içi antioksidan olan glutatyon tarafından detoksifiye edilir. Toksik doz asetaminofen alımında hücre içi glutatyon depoları 1-4 saat içinde kritik seviyeye düşer. Glutatyon depolarının tükenmesi sonucu hücre içinde normal şartlarda oluşan ve detoksifiye edilen ROÜ ve reaktif nitrojen ürünleri (RNÜ) birikir. Hücrede oksitadif/nitrosatif stres meydana gelir. Bunun yanı sıra aşırı miktarda üretilen NAPQI hücrel proteinlere kovalent bağlanarak protein fonksiyonlarını bozar (55).

Alt ekstremitte İR sonrası miyokard hasarının ortaya çıkmasında iskemi reperfüzyon süresi değişiklik göstermektedir. Kiriş ve ark. (56) yaptığı çalışmada 30 dakika iskemi sonrası 60 dakika reperfüzyon uygulanan sıçanlarda aortik İR grubunda kontrol grubuna göre malonil dealdehit, katalaz, süperoksit dismutaz seviyelerini ve myeloperoksidaz aktivitesini anlamlı derece yüksek bulunmuştur. Narin ve ark. (57) 120 dakika iskemi sonrası 120 dakika reperfüzyon uygulanan sıçanlarda aortik İR grubunda kontrol grubuna göre malonil dealdehit, katalaz, superoksit dismutaz seviyeleri anlamlı derece yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda 60 dakika iskemi, 120 dakika reperfüzyon süresi uygulanmıştır.

Serbest radikallerin reperfüzyon sonrası ilk dakikalar içinde hızla oluştuğu gösterildiğinden, reperfüzyon hasarını azaltmak amacıyla radikal yakalayıcı kullanılacak ise bunun iskemi periyodu başlamadan hemen önce veya reperfüzyondan 15 dakika önce verildiğinde efektif olduğu, reperfüzyondan sonra verildiğinde önleyici özelliğinin olmadığı bilinmektedir (58).

Asetaminofen terapötik dozlarda kullanıldığında hayvan deneylerinde ve in vitro deneylerde antioksidan özellik göstermiştir. Asetaminofen fenolik yapıda olup, para pozisyonunda bulunan hidroksil grubunun serbest radikallerle reaksiyona girdiği bildirilmiştir (55).

Nam ve ark. (59) asetaminofenin antioksidan olarak kullanılan diğer fenol bileşiklerine göre peroksil radikalleriyle daha fazla reaksiyona girdiğini göstermişlerdir.

Boutaud ve ark. (60) asetaminofenin ferril hem'i ferrik duruma indirgeyerek hem proteinlerine bağlı lipid peroksidasyonunu inhibe edip globin radikali oluşumunu azalttığını göstermişlerdir.

Schildknecht ve ark. (61) lipid, protein ve nükleik asitleri okside eden peroksinitritin asetaminofen tarafından direkt olarak süpürüldüğünü ispat etmişlerdir.

İzole organ çalışmalarında ve hayvan deneylerinde asetaminofenin çeşitli dokularda ROÜ/RNÜ'yü etkin olarak azalttığı gösterilmiştir (55).

Shertzer ve ark. (62) streptozosin ile uyarılmış diabetik fare modelinde 20 mg/kg dozunda asetaminofenin streptozosine bağlı yükselen kan glukoz seviyelerini düzelttiğini göstermişlerdir. Asetaminofenin bu etkisini pankreatin insülin salınımını düzenlediği şeklinde bildirmişlerdir. Normal ve yağdan yüksek dietle beslenen farelere 20 mg/kg dozunda asetaminofen verildiğinde her iki grupta karaciğerde mitokondrial H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin azaldığı gösterilmiştir.

Baliga ve ark. (63) beyin dokusunda İR sonrası asetaminofenin doku hasarını, mitokondriyal şişmeyi ve apoptozu anlamlı derecede azalttığını göstermiştir.

Asetaminofen uygun olarak kullanılırsa kardiyak koruyucu etkilerini göstermektedir. Kardiyak koruyucu etkileri dokuda ROÜ/RNÜ'yü azaltarak gösterir.

Merrill ve ark. (64) miyokard İR'si ve ouabain ile tetiklenen ventriküler aritmilere asetaminofenin (15 mg/kg) antiaritmik etkilerini araştırdıkları köpek çalışmasında, asetaminofenin İR'ye bağlı oluşan ventriküler ektopik atımların sayısını ve ouabaine bağlı oluşan ventriküler prematüre atımları, ventriküler salvoları ve ventriküler bigemini atımları anlamlı derecede azalttığını bulmuşlardır. Merrill ve ark. (65) bir başka çalışmasında, köpeklerde 60 dakika sol ön inen koroner arter oklüzyonu sonrası 180 dakika reperfüzyon ile oluşturulan İR modelinde, asetaminofenin ventriküler infarkt alanını azalttığını, mitokondriyal şişme ve nükleus parçalanmasıyla oluşan kardiyak hasarı azalttığını bildirmişlerdir.

Leshnower ve ark. (66) miyokard iskemisi öncesinde asetaminofen uygulanan koyunlarda kardiyak outputun ve ortalama arter basıncının kontrol grubuna göre anlamlı derecede arttığını, asetaminofenin iskemi sonrası infarkt alanını, myosit apoptozunu, hemodinamik parametreleri ve kardiyak outputu etkilemediğini öne sürmüşlerdir. Her ne kadar bu çalışmada asetaminofenin yararlı etkileri gösterilemese de, miyokard infarktüsü sonrası analjezik ve antipiretik olarak güvenle kullanılacağını bildirmişlerdir.

Narin ve ark. (57) yaptığı çalışmada infrarenal aort klemplenmesi sonucu oluşturulan İR hasarında kalp dokusunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede histopatolojik değişiklikler olduğunu göstermişlerdir.

Bu bilgiler göz önünde bulundurularak yaptığımız çalışmada asetaminofenin İR sonrası miyokard hasarı üzerine etkilerini araştırmayı hedefledik.

Yapılan çalışmalar aortik İR hasarının uzak organ etkilerinden nötrofillerin aktive olmasıyla birlikte dokuya infiltrasyonunu sorumlu tutmuşlardır. Myeloperoksidaz aktive olmuş nötrofillerden salınan, dokuda nötrofil toplanmasını ve aktivasyonunu gösteren ve İR'nin şiddetiyle korelasyonu olan bir belirteçtir.

Narin ve ark. (57) aort İR'si (120 dk iskemi+120 dakika reperfüzyon) sonrası miyokard dokusunda nötrofil infiltrasyonu saptamamalarına rağmen miyokard doku myeloperoksidaz seviyelerini İR grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. İskemide miyokard dokusunda nötrofiller 4-12 saat içinde izlenmektedir. Bu çalışmada reperfüzyon süresinin 120 dakika olarak sınırlandırılması sistemik inflamatuvar yanıt oluşturmak için yeterli görülse de, miyokard dokusunda nötrofil infiltrasyonu için yeterli değildir. Bu çalışma nötrofillerin miyokard dokusunda histopatolojik olarak bulunmamaları durumunda bile miyokard dokusunda hasar yaratabileceklerini göstermesi açısından önemlidir.

Çalışmamızda kontrol grubu ve İR grubu arasında polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu arasında anlamlı derecede fark saptanmaması iskemi süresinin 120 dk ile sınırlandırılması nedeniyle diğer çalışmayla uyumluluk göstermektedir.

Akut miyokard infarktüsünde hücre zedelenmesinin geri dönüşümlü safhası olan 0-30 dakika arasında ışık mikroskopunda değişiklik saptanmayıp, elektron mikroskopunda glikojen kaybı, mitokondriyal şişme ve myofibrillerde gevşeme saptanır. Reperfüzyon 30 dakikadan sonra sağlanmazsa geri dönüşümsüz hücre zedelenmesi başlar. Işık mikroskopunda genellikle 30 dakika ile 4 saat arasında değişiklik saptanmazken nadiren myofibrillerde dalgalanma saptanır. Işık mikroskopunda 4-12 saat arasında erken koagülasyon nekrozu, ödem ve hemoraji saptanır. Myofibrillerde eosinofilik boyanmada artış, kontraksiyon bant nekrozu ve hücre çekirdeğinde piknoz 12-24 saat arasında meydana gelir. Bu değişiklikler doğrudan miyokard dokusunda iskemi veya İR sonrası görülen histopatolojik değişikliklerdir (67).

Vardı ve ark. (68) sıçanlarda sol ana koroner arteri 30 dakika oklüde edip iskemi oluşturduktan sonra, 120 dakika reperfüzyonun ardından miyokard dokusunda hemoraji ve ödem tespit etmişlerdir.

Narin ve ark. (57) aort İR'si (120 dk iskemi+120 dakika reperfüzyon) sonrası miyokard dokusunda myofibrillerde şişme (ödem), eosinofilik boyanmada artış ve miyokardiyal düzensizlik saptamıştır. Bu çalışmalar geri dönüşümsüz miyokard

zedelenmesinde 4-12 saat arasında ortaya çıkan hemoraji ve ödemin, 12-24 saat arasında myofibrillerde eozinofilik boyanmadaki artış gibi histopatolojik değişikliklerin miyokard İR'sinde daha erken ortaya çıkabileceğini göstermektedir.

Asetaminofenin İR grubunda fokal hemorajiyi anlamlı derecede azalttığı, miyokardiyal ödem üzerine ise anlamlı derecede etkisi olmadığı görülmektedir. Yapılan diğer çalışmalarda güvenilirlik için p değeri  $p < 0,05$  olarak belirlenmiştir (57,68). İstatistiksel olarak kullanılan Bonferroni düzeltmesi sonucu güvenilirlik için p değeri  $p < 0,0167$  altına çekilerek çalışmanın anlamlılık derecesi arttırıldığı için her ne kadar asetaminofenin istatistiksel olarak miyokardiyal ödemi azaltmadığı görülse de medyan (minimum-maksimum) değerleri incelendiğinde İR grubunda miyokardiyal ödemin histopatolojik olarak daha yüksek olarak görüldüğünü anlamak mümkündür. Asetaminofenin miyokardiyal ödem üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olmadığı halde klinik olarak etkisinin olduğunu düşünmekteyiz.

Miyokard infarktüsü sebebiyle ölen hastalarda yapılan otopsilerde kalbin histolojik değerlendirilmesi yapıldığında, erken akut dönemde histolojik olarak eozinofilik boyanmada artış, miyokardiyal ödem, hemoraji ve myofibrillerde dalgalanma, geç akut dönemde ise nötrofil infiltrasyonu ve myofibrillerde nekroz gözlenmiştir (69).

Yapılan çalışmalarda asetaminofenin analjezik ve antipiretik etkisinin yanında dikkate değer birçok önemli etkisinin olduğu gösterilmiştir. Asetaminofenin kan glukoz seviyelerini düzenlediği, yaşlanmaya bağlı kas dokusunda oluşan yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri düzelttiği, kardiyak ve nöronal koruyucu etkilerinin gösterilmiştir. Laboratuvar ve pre-klinik çalışmalar asetaminofenin bu etkilerini inanılmaz antioksidan özelliğine bağlamıştır (55).

Alt ekstremitte ve aort cerrahisi sonrası oluşan İR hasarı morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır. İR hasarının lokal etkileri kompartman sendromundan ekstremitte amputasyonuna kadar klinik seyir içermektedir. Reperfüzyon sonrası oluşan sistemik inflamatuvar yanıtı bağlı mezenter iskemi, miyokard infarktüsü, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği ve akut akciğer hasarı gibi çoklu organ hasarları ortaya çıkabilmektedir. Çoklu organ hasarları hastanede kalış süresini ve maliyeti arttırmaktadır (70).

İskemi reperfüzyon hasarının mekanizması karmaşık ve multifaktöriyeldir. Günümüzde iskemi reperfüzyon hasarını tedavi edici veya profilaktik olarak kullanılacak ilaç ve metodlar üzerinde hâlâ çalışmalar sürmektedir. Çalışmamızda alt ekstremitte İR hasarının miyokard dokusunda ödem ve hemorajiye sebep olduğu görülmüştür. Asetaminofenin

miyokardiyal hemorajiyi istatistiksel, miyokardiyal ödemi de klinik olarak azalttığını düşünmekteyiz.

## SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'na yürütülen ve Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Birimi'nde gerçekleştirilen sıçan infrarenal abdominal aortasının oklüzyon-reperfüzyon sonrası miyokard dokusunda oluşan hasara asetaminofenin etkisinin araştırıldığı çalışmada;

1. İskemi reperfüzyon hasarı miyokard dokusunda fokal hemoraji ve miyokardiyal ödeme neden olmuştur.
2. Reperfüzyon sonucu miyokard dokusunda gelişen fokal hemorajinin asetaminofen verilen grupta anlamlı derecede azaldığı görülmüştür.
3. Asetaminofenin reperfüzyon sonrası miyokardiyal ödem üzerine azaltıcı etkisi istatistiksel olarak gösterilememiştir.

## ÖZET

Bu çalışmada deneysel hayvan alt ekstremite iskemi reperfüzyon modelinde, iskemi reperfüzyon sonrası miyokard hasarına asetaminofenin koruyucu etkisi araştırıldı.

Sprague-Dawley cinsi 24 adet dişi sıçan randomize olarak, kontrol (n=8), iskemi reperfüzyon (n=8) ve iskemi reperfüzyon+asetaminofen (n=8) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Kontrol grubuna infrarenal abdominal aort klemplenmeden median laparotomi uygulandı. İskemi/reperfüzyon grubuna median laparotomi ardından infrarenal aorta mikrovasküler klemp konularak 60 dakika iskemi oluşturuldu, ardından klemp kaldırılarak 120 dakika reperfüzyon sağlandı. Asetaminofen grubuna, iskemi reperfüzyon grubuna ek olarak klemp kaldırılmadan 15 dakika önce 15 mg/kg dozunda asetaminofen kuyruk veninden infüzyon şeklinde başlandı ve reperfüzyon süresince devam edildi. Reperfüzyon süresinin sonunda tüm gruplara sternotomi yapılarak kalp çıkarıldı.

Histopatolojik incelemede, iskemi reperfüzyon grubunda miyokardiyal ödem ve fokal hemoraji kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek tespit edildi. Asetaminofen grubunda iskemi reperfüzyon grubuna göre fokal hemorajide anlamlı derecede azalma tespit edildi. Asetaminofen grubunda iskemi reperfüzyon grubuna göre miyokardiyal ödemde istatistiksel olarak anlamlı derecede fark yoktu. İstatistiksel olarak kullanılan Bonferroni düzeltmesi sonucu güvenilirlik için p değeri  $p < 0,0167$  altına çekilerek çalışmanın anlamlılık derecesi arttırıldığı için her ne kadar asetaminofenin istatistiksel olarak miyokardiyal ödemi azaltmadığı görülse de medyan (minimum-maksimum) değerleri incelendiğinde iskemi reperfüzyon grubunda miyokardiyal ödemin histopatolojik olarak daha yüksek olarak görüldüğünü anlamak mümkündür. Asetaminofenin miyokardiyal ödem üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olmadığı halde klinik olarak etkisinin olduğunu düşünmekteyiz.



Sonuç olarak bu çalışma işığında; alt ekstremite iskemi reperfuzyonu sonrası miyokard dokusunda oluşan hasarın asetaminofen tarafından azaltılabileceğini dūřunmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** İskemi, reperfuzyon, miyokard hasarı, abdominal aort, asetaminofen

# **THE EFFECTS OF ACETAMINOPHEN ON MYOCARD INJURY AFTER CROSS CLAMPING OF ABDOMINAL AORTA INDUCED LOWER LIMB ISCHEMIA REPERFUSION IN RATS**

## **SUMMARY**

In this study, we investigated the protective effect of acetaminophen on myocardial injury in an experimental animal model for lower limb ischemia-reperfusion.

Twenty four female Sprague-Dawley rats were randomly allocated into three groups as follows: control (n=8), ischemia reperfusion (n=8) and ischemia reperfusion+acetaminophen (n=8). The control group underwent a midline laparotomy and dissection of the infrarenal abdominal aorta without occlusion. In ischemia reperfusion group, we performed a midline laparotomy and atraumatic microvascular clamp was placed across the infrarenal abdominal aorta. Ischemia reperfusion group, we performed 60 minutes of aortic ischemia and 120 min of reperfusion. Acetaminophen applied group, we performed same aortic ischemia and reperfusion period as in the ischemia reperfusion group, in addition to ischemia reperfusion group, 15 mg/kg dose of acetaminophen infusion was started 15 minutes before the clamp is removed, and continued during reperfusion via tail vein. At the end of the experimental period median sternotomy was done and all experimental group's hearts were removed for examination.

In histopathological evaluation, myocardial edema and focal hemorrhage were significantly higher in the ischemia reperfusion group than in the control group. In acetaminophen applied group, acetaminophen was significantly reduced focal hemorrhage

compared with ischemia reperfusion group. In acetaminophen applied group, myocardial edema was no statistically significant difference compared to ischemia reperfusion group. The significance level of the study was increased by using the Bonferroni correction, p value for reliability was accepted under 0.0167. Although acetaminophen doesn't reduce myocardial edema statistically, myocardial edema was more in ischemia reperfusion group histopathologically when the median (maximum-minimum) values were evaluated. Although not statistically significant, we believe that there was an effect in clinical use of acetaminophen on myocardial edema.

As a result of this study, after lower limb ischemia reperfusion, myocardial tissue damage can be reduced by acetaminophen.

**Key words:** Ischemia, reperfusion, myocardial injury, abdominal aorta, acetaminophen

## KAYNAKLAR

1. Eliason JL, Wakefield TW. Metabolic consequences of acute limb ischemia and their clinical implications. *Semin Vasc Surg* 2009;22(1):29-33.
2. Han JY, Fan JY, Horie Y, Miura S, Cui DH, Ishii H et al. Ameliorating effects of compounds derived from salvia miltiorrhiza root extract on microcirculatory disturbance and target organ injury by ischemia and reperfusion. *Pharmacol Ther* 2008;117(2):280-95.
3. Okutan H, Savas C, Ozguner F, Yonden Z, Eren C, Delibas N. Lung injury after aortic occlusion-reperfusion in rats: the role of gadolinium chloride. *Tohoku J Exp Med* 2004;203(4):267-73.
4. Kozlov AV, Bahrami S, Calzia E, Dungal P, Gille L, Kuznetsov AV et al. Mitochondrial dysfunction and biogenesis: do ICU patients die from mitochondrial failure?. *Ann Intensive Care* 2011;1(1):41.
5. Barros D'Sa AAB, Harkin D. Pathophysiology of acute vascular insufficiency. In: Barros D'Sa AAB, Chant AD (Eds.). *Emergency vascular and endovascular surgical practice*. Second ed. London: Edward Arnold Ltd; 2005. p.17-25.
6. Collard CD, Gelman S. Pathophysiology, clinical manifestations and prevention of ischemia-reperfusion injury. *Anesthesiology* 2001;94(6):1133-8.
7. Abela CB, Homer-Vanniasinkham S. Clinical implications of ischaemia-reperfusion injury. *Pathophysiology* 2003;9(4):229-240.
8. Golfetti R, VanDyke K, Rork T, Spiler N, Merrill G. Acetaminophen in the post-ischemia reperfused myocardium. *Exp Biol Med* 2002;227(11):1031-7.
9. Zimmerman BJ, Granger DN. Reperfusion injury. *Surg Clin North Am* 1992;72(1):65-83.

10. Duran NW, Pappas PJ, Boric MP, Hobson WR. Pathophysiology of skeletal muscle ischemia-reperfusion injury. In: Haimovici H (Ed.). Haimovici's vascular surgery. Fifth ed. Cambridge: Blackwell Science: 2004. p.373-387.
11. Blaisdell FW. The reperfusion syndrome. *Microcirc Endothelium Lymphatics* 1989;5(3-5):127-41.
12. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Cellular responses to stress and toxic insults: adaptation, injury, and death. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC (Eds.). *Robbins and cotran pathologic basis of disease*. Eighth ed. Philadelphia: Saunders Elsevier: 2010. p.3-42.
13. Blaisdell FW. The pathophysiology of skeletal muscle ischemia and the reperfusion syndrome. *Cardiovasc Surg* 2002;10(6):620–30.
14. Siemionow M, Arslan E. Ischemia/reperfusion injury: a review in relation to free tissue transfers. *Microsurgery* 2004;24(6):468-75.
15. Ege T. Kalp ve damar hastalıklarında iskemi-reperfüzyon hasarı. Duran E (Editör). *Kalp ve damar cerrahisi*. Birinci baskı. İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi; 2004. s.197-215.
16. Şener G, Yeğen BÇ. İskemi reperfüzyon hasarı. *Klinik Gelişim Derg. Klinik Fizyopatoloji* 2009;22(3):5-14.
17. Kevin LG, Novalija E, Stowe DF. Reactive oxygen species as mediators of cardiac injury and protection: the relevance to anesthesia practice. *Anesth Analg* 2005;101(5):1275–87.
18. Perkins KAA, Pershad S, Chen Q, McGraw S, Adams SJ, Zambrano C et al. The effects of modulating eNOS activity and coupling in ischemia/reperfusion (I/R). *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2012;385(1): 27-38.
19. Curry FR, Noll T. Spotlight on microvascular permeability. *Cardiovasc Res* 2010;87(2);195–7.
20. Spindler V, Schlegel N, Waschke J. Role of GTPases in control of microvascular permeability. *Cardiovasc Res* 2010;87(2):243–53.
21. Bruegger D, Rehm M, Jacob M, Chappell D, Stoeckelhuber M, Welsch U, Conzen P et al. Exogenous nitric oxide requires an endothelial glycocalyx to prevent postischemic coronary vascular leak in guinea pig hearts. *Crit Care* 2008;12(3);R73.
22. Penna C, Bassino E, Alloatti G. Platelet activating factor: the good and the bad in the ischemic/reperfused heart. *Exp Biol Med* 2011;236(4):390-401.
23. Weight SC, Bell PR, Nicholson ML. Renal ischaemia-reperfusion injury. *Br J Surg* 1996;83(2):162-70.

24. Francischetti I, Moreno JB, Scholz M, Yoshida BW. Leukocytes and the inflammatory response in ischemia-reperfusion injury. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2010;25(4):575-84.
25. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Acute and chronic inflammation. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC (Eds.). *Robbins and cotran pathologic basis of disease*. Eight ed. Philadelphia: Saunders Elsevier: 2010. p.43-72.
26. Bevilacqua MP, Nelson RM. Selectins. *J Clin Invest* 1993;91(2):379-87.
27. Lu H, Ballantyne C, Smith CW. LFA-1 (CD11a/CD18) triggers hydrogen peroxide production by canine neutrophils. *J Leukoc Biol* 2000;68(1):73-80.
28. Gubitosi-Klug RA, Talahalli R, Du Y, Nadler JL, Kern TS. 5-Lipoxygenase, but not 12/15-lipoxygenase, contributes to degeneration of retinal capillaries in a mouse model of diabetic retinopathy. *Diabetes* 2008;57(5):1387-93.
29. Ioannou A, Dalle Lucca J, Tsokos GC. Immunopathogenesis of ischemia/reperfusion-associated tissue damage. *Clin Immunol* 2011;141(1):3-14.
30. Huerta-Alardin AL, Varon J, Marik PE. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis-An overview for clinicians. *Crit Care* 2005;9(2):158-169.
31. Stewart J, Bouley GH. Cardiopulmonary complications of ischemia-reperfusion injury. *Am J Nurs* 2000;100 Suppl 3:42-46.
32. Walley KR, Hebert PC, Wakai Y, Wilcox PG, Road JD, Cooper DJ. Decrease in left ventricular contractility after tumor necrosis factor-alpha infusion in dogs. *J Appl Physiol* 1994;76(3):1060-1067.
33. Eltzschig HK, Collard CD. Vascular ischaemia and reperfusion injury. *Br Med Bull* 2004;70:71-86.
34. Shaheen M, Cheema Y, Shahbaz AU, Bhattacharya SK, Weber KT. Intracellular calcium overloading and oxidative stress in cardiomyocyte necrosis via a mitochondriocentric signal-transducer-effector pathway. *Exp Clin Cardiol* 2011;16(4):109-15.
35. Torun ŞA. Tek Taraflı alt rat iskemi reperfüzyon modelinde uzak iskemik önkoşullanmanın miyokard lipid peroksidasyonuna etkileri (tez). İzmir. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2007.
36. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS Drug Rev* 2006;12(3-4):250-75.
37. Mattia C, Coluzzi F. What anesthesiologists should know about paracetamol (acetaminophen). *Minerva Anesthesiol* 2009; 75(11):644-53.

38. Boutaud O, Aronoff DM, Richardson JH, Marnett LJ, Oates JA. Determinants of the cellular specificity of acetaminophen as an inhibitor of prostaglandin H<sub>2</sub> synthases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(10):7130–5.
39. Bessems JG, Vermeulen NP. Paracetamol (acetaminophen)-induced toxicity: molecular and biochemical mechanisms, analogues and protective approaches. *Crit Rev Toxicol* 2001;31(1):55-138.
40. Oscler CD, Milner QJ. Peri-operative use of paracetamol. *Anaesthesia* 2009;64(1):65-72.
41. Airaksinen O, Brox JI, Cedraschi C, Hildebrandt J, Klüber-Moffett J, Kovacs F et al. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J* 2006;15 Suppl 2:192–300.
42. Mattia C, Coluzzi F, Sarzi Puttini P, Viganò R. Paracetamol/tramadol association: the easy solution for mild-moderate pain. *Minerva Med* 2008;99(4):369-90.
43. Heymann MA. Non-narcotic analgesics. Use in pregnancy and fetal and perinatal effects. *Drugs* 1986;32 Suppl 4:164-76.
44. Lesko SM, Mitchell AA. The safety of acetaminophen and ibuprofen among children younger than two years old. *Pediatrics* 1999;104(4):e39.
45. Melli M, Kayaalp SO. Non-steroidal antiinflatuar ilaçlar. Kayaalp SO (ed). Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Ankara: Pelikan Yayıncılık; 2002. s.960-994.
46. Hobbs SD, Yapanis M, Burns PJ, Wilkink AB, Bradbury AW, Adam DJ. Peri-operative myocardial injury in patients undergoing surgery for critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29(3):301–304.
47. Ali ZA, Callaghan CJ, Lim E, Ali AA, Nouraei SA, Akthar AM et al. Remote ischemic preconditioning reduces myocardial and renal injury after elective abdominal aortic aneurysm repair. *Circulation* 2007;116( Suppl 11):98–105.
48. Kacmaz A, User EY, Sehirli AO, Tilki M, Ozkan S, Sener G. Protective effect of melatonin against ischemia/reperfusion-induced oxidative remote organ injury in the rat. *Surg Today* 2005;35(9):744-750.
49. Lynch NM, Trousdale RT, Ilstrup DM. Complications after concomitant bilateral total knee arthroplasty in elderly patients. *Mayo Clin Proc* 1997;72(9):799-805.
50. Den Hengst WA, Gielis JF, Lin JY, Van Schil PE, Windt JL, Moens AL. Lung ischemia-reperfusion injury: a molecular and clinical view on a complex pathophysiological process. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010;299(5):1283-1299.

51. Busche MN, Stahl GL. Role of the complement components C5 and C3a in a mouse model of myocardial ischemia and reperfusion injury. *Ger Med Sci* 2010;8:Doc20.
52. Brutsaert DL. Cardiac endothelial-myocardial signaling: its role in cardiac growth, contractile performance, and rhythmicity. *Physiol Rev* 2003;83(1):59-115.
53. Gündüz D, Kasseckert SA, Härtel FV, Aslam M, Abdallah Y, Schäfer M et al. Accumulation of extracellular ATP protects against acute reperfusion injury in rat heart endothelial cells. *Cardiovasc Res* 2006;71(4):764-73.
54. Lutz J, Thurmel K, Heemann U. Anti-inflammatory treatment strategies for ischemia/reperfusion injury in transplantation. *J Inflamm* 2010;28(7):27.
55. Blough ER, Wu M. Acetaminophen: beyond pain and fever-relieving. *Front Pharmacol* 2011;2:72.doi:10.3389.
56. Kiris I, Kapan S, Kilbas A, Yilmaz N, Altuntaş I, Karahan N et al. The protective effect of erythropoietin on renal injury induced by abdominal aortic-ischemia-reperfusion in rats. *J Surg Res* 2008;149(2):206-13.
57. Narin C, Kiris I, Gülmen S, Toy H, Yilmaz N, Sütcü R. Endothelin receptor blockade with tezosentan ameliorates myocardial injury induced by abdominal aortic ischemia-reperfusion. *Tohoku J Exp Med* 2008;216(3):267-76.
58. Park JL, Lucchesi BR. Mechanisms of myocardial reperfusion injury. *Ann Thorac Surg* 1999;68(5):1905-12.
59. Nam TG, Nara SJ, Zagol-Ikapitte I, Cooper T, Valgimigli L, Oates JA et al. Pyridine and pyrimidine analogs of acetaminophen as inhibitors of lipid peroxidation and cyclooxygenase and lipoxygenase catalysis. *Org Biomol Chem* 2009;7(24):5103–12.
60. Boutaud O, Moore KP, Reeder BJ, Harry D, Howie AJ, Wang S et al. Acetaminophen inhibits hemoprotein-catalyzed lipid peroxidation and attenuates rhabdomyolysis-induced renal failure. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107(6):2699-704.
61. Schildknecht S, Daiber A, Ghisla S, Cohen RA, Bachschmid MM. Acetaminophen inhibits prostanoid synthesis by scavenging the PGHS-activator peroxynitrite. *FASEB J* 2008;22(1):215-24.
62. Shertzer HG, Schneider SN, Kendig EL, Clegg DJ, D'Alessio DA, Genter MB. Acetaminophen normalizes glucose homeostasis in mouse models for diabetes. *Biochem Pharmacol* 2008;75(6):1402-10.
63. Baliga SS, Jaques Robinson KM, Hadzimichalis NM, Golfetti R, Merrill GF. Acetaminophen reduces mitochondrial dysfunction during early cerebral postischemic reperfusion in rats. *Brain Res* 2010;1319:142-54.



64. Merrill GF, Merrill JH, Golfetti R, Jaques KM, Hadzimichalis NS, Baliga SS et al. Antiarrhythmic properties of acetaminophen in the dog. *Exp Biol Med* 2007;232(9):1245-52.
65. Merrill GF, Rork TH, Spiler NM, Golfetti R. Acetaminophen and myocardial infarction in dogs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;287(5):1913-20.
66. Leshnower BG, Sakamoto H, Zeeshan A, Parish LM, Hinmon R, Plappert T et al. Role of acetaminophen in acute myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;290(6):2424-31.
67. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Kalp, iskemik kalp hastalığı. Çevikbaş U (Editör). Robbins temel patoloji. 6.ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2000. s.309-39.
68. Vardı N, Parlakpınar H, Eşrefoğlu M, Uçar M. Miyokardiyal iskemi-reperfüzyonun neden olduğu histolojik değişiklikler üzerine caffeic acid phenethyle ester'in koruyucu etkileri. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2004;24(5):469-75.
69. Jackowski C, Christe A, Sonnenschein M, Aghayev E, Thali MJ. Postmortem unenhanced magnetic resonance imaging of myocardial infarction in correlation to histological infarction age characterization. *Eur Heart J* 2006;27(20):2459-67.
70. Yamamoto H, Yamamoto F, Tanaka F, Motokawa M, Shiroto K, Yamaura G et al. Acute occlusion of the abdominal aorta with concomitant internal iliac artery occlusion. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2011;17(4):422-7.

## **EKLER**

Ek 1

T.C.

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ

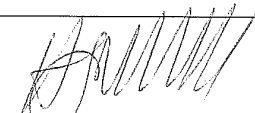
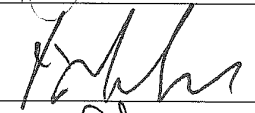
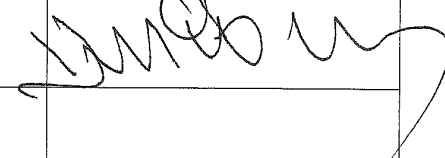

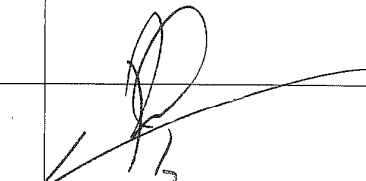
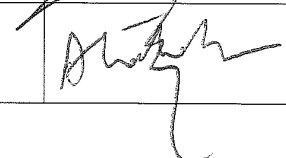
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARLARI

Oturum Sayısı: 09

Karar Tarihi: 28.10.2011

KARAR NO: 2011.09.04

Yürütücülüğünü Tıp Fakültesi öğretim üyesi Prof. Dr. Suat CANBAZ'ın yaptığı uzmanlık öğrencisi Onur Geldi'nin tezi olarak planlanan TÜHDYEK-2011/70 protokol nolu "Ratlarda abdominal aortaya kros klemp konmasının neden olduğu iskemi/reperfüzyona bağlı myokardial hasarına asetaminofenin etkisi" başlıklı çalışma hakkında görüşüldü; araştırmanın amaç, yaklaşım, gerçe ve yöntemler dikkate alınarak incelenmesi sonucunda: Hayvan Hakları Evrensel Bildirgesi ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına ve çalışmanın yapılabileceğine mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Ünvanı/Adı/Soyadı	Araştırma ile İlişki	Toplantı Katılımı	İmza
Doç.Dr. Burhan AKSU Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç. Dr. Hayati ARDA Fen-Edebiyat Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Vet.Hek. Ziya ÇUKUR Veteriner Hekim	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Hüseyin KOÇ Sivil Toplum Örgütü Üyesi Sivi Üye	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
İlyas ÖZMEN Sivil Üye	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç.Dr. Beytullah ÖZKAN Fen-Edebiyat Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Doç.Dr. S. Arzu VARDAR Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Doç. Dr. Nilda TURGUT Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç.Dr. Ruşen COŞAR-ALAŞ Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç.Dr. Y. Atakan SEZER Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	

T.C.

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ






HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARLARI

Oturum Sayısı: 10

Karar Tarihi: 30.11.2011

KARAR NO: 2011.09.01

Yürütücülüğünü Tıp Fakültesi öğretim üyesi Prof. Dr. Suat Cambaz'ın yaptığı TÜHDYEK-2011/70 protokol nolu "Ratlarda abdominal aortaya kros klemp konmasının neden olduğu iskemi/reperfüzyona bağlı myokardial hasarına asetaminofenin etkisi" başlıklı çalışma hakkında görüşüldü; araştırmanın isminin "Sıçanlarda abdominal aortaya kros klemp konmasının neden olduğu iskemi/reperfüzyona bağlı myokard hasarına asetaminofenin etkisi" olarak değiştirilmesine mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Ünvanı/Adı/Soyadı	Araştırma ile İlişki	Toplantı Katılımı	İmza
Doç.Dr. Burhan AKSU Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç. Dr. Hayati ARDA Fen-Edebiyat Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Vet.Hek. Ziya ÇUKUR Veteriner Hekim	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Hüseyin KOÇ Sivil Toplum Örgütü Üyesi Sivi Üye	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
İlyas ÖZMEN Sivil Üye	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç.Dr. Beytullah ÖZKAN Fen-Edebiyat Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Doç.Dr. S. Arzu VARDAR Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Doç. Dr. Nilda TURGUT Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç.Dr. Ruşen COŞAR-ALAŞ Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç.Dr. Y. Atakan SEZER Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	