

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SUPRARENAL KROS KLEMP ALTINDA GERÇEKLEŞTİRİLEN
ABDOMİNAL AORT CERRAHİSİNDE,
İSKEMİK ÖNKOŞULLANMANIN VE KARNİTİNİN
BÖBREK İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARI ÜZERİNDEKİ
ETKİSİNİN,
RAT MODELİNDE ARAŞTIRILMASI**

Dr. Demir ÇETİNTAŞ

KALP ve DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Atilla ARAL

ANKARA

2011

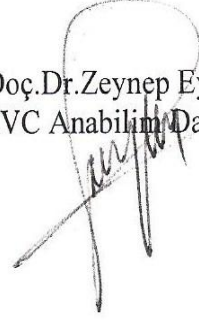
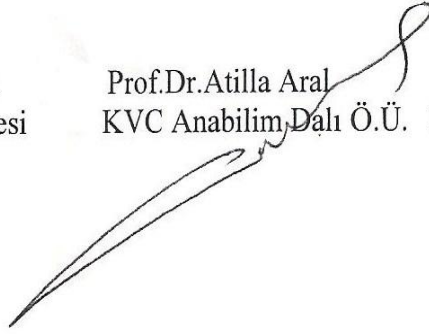
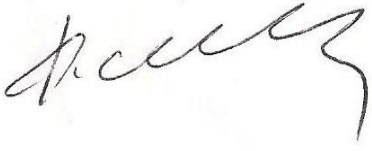
TUTANAK

Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalımız Araştırma Görevlilerinden Dr.Demir Çetintaş'ın " Abdominal Aort Cerrahisinde , suprarenal düzeydeki kross klempin , böbrek iskemi-reperfüzyon hasarı üzerine, iskemik önkoşullanmanın ile karnitinin antioksidan etkisinin rat modelleri üzerinde araştırılması" konulu tez jüri üyeleri tarafından incelenmiş , sözlü savunma alınmıştır. Tez, giriş, amaç, yöntem, bulgular , tartışma, sonuç ve kaynaklar bölümlerinden oluşmuştur. Bulgular, biyolojik ve patolojik istatistikler ve grafikler yeterlidir.367 kaynaktan yararlanılmıştır. Ayrıca tez, "Tez Yazım Kurallarına" uygun yazılmıştır. Bu sebeplerle tez, uzmanlık tezi olarak yeterli bulunmuştur.

Prof.Dr.Kemalettin Uçanok
KVC Anabilim Dalı Öğ.Üyesi

Prof.Dr.Atilla Aral
KVC Anabilim Dalı Ö.Ü.

Doç.Dr.Zeynep Eyiletten
KVC Anabilim Dalı Ö.Ü



Araştırma boyunca değerli bilgi ve deneyimleri ile çalışmama yön veren tez hocam sayın Prof. Dr. Atilla ARAL'a, pratik beceri kazanmamda büyük emeği olmasının yanı sıra, hayvan deneyi yapmam konusunda beni cesaretlendirip, bu konuda büyük destek veren sayın Op. Dr. M. Bahadır İNAN'a, cerrahi bilgi ve becerilerimi kazanmamda büyük pay sahibi olan sayın Op. Dr. Serkan DURDU, Doç. Dr. Zeynep EYİLETEN, Prof. Dr. Mustafa ŞIRLAK, Prof. Dr. Levent YAZICIOĞLU, Prof. Dr. Sadık ERYILMAZ, Prof. Dr. Rüçhan AKAR'a, deneyimleriyle yol göstericiliklerini her an yanımda hissettiğim sayın Prof. Dr. Adnan UYSALEL, Prof. Dr. Tümer ÇORAPÇIOĞLU, Prof. Dr. Kemalettin UÇANOK, Prof. Dr. Bülent KAYA, Prof. Dr. Ümit ÖZYURDA'ya, uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım bütün asistan arkadaşlarıma, altı yıl boyunca poliklinik, yoğun bakım ünitesi, ameliyathane, laboratuvar ve KVC sekreterliğinde beraber çalıştığım ve deneyimleriyle, bilgileriyle yetişmemde büyük pay sahibi olan, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

A.Ü.T.F. Tıbbi Biyokimya ABD'da, biyokimsal incelemeler sırasında sadece laboratuvar ve sonuçlar yönünden değil, yorum ve fikirleriyle de destek veren sayın Doç. Dr. Aslıhan AVCI ve incelemelerde büyük emekleri olan sayın Nurdan TORUNOĞLU, Sema ÖZTÜRK ve Ömer SAVRAN'a, A.Ü.T.F. Tıbbi Patoloji ABD'da, büyük bir özveriyle skorlama sistemlerini oluşturup detaylı bir şekilde histopatolojik incelemeleri yapan başta sayın Uz. Dr. Ayça KARABÖRK, Uz. Dr. Saba KİREMİTÇİ olmak üzere sayın Prof. Dr. Ayşe SERTÇELİK'e, A.Ü.T.F. Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda, güler yüzünü, desteğini, bilgi, birikim ve becerilerini hiçbir zaman esirgemeyen sayın Vet. Hk. Atilla İŞGÖREN ve araştırmada hemen her aşamada gösterdikleri özverileriyle başta sayın Hasan FERAH olmak üzere, Hasan KAVAKLI ve Süleyman AÇIKALIN'a ve kendilerini bizlere emanet eden tüm hastalarımıza, son olarak bütün bu uzun süreçte desteklerini benden esirgemeyen sevgili eşim Oya ÇETİNTAŞ ve sevgili oğlum Erdem ÇETİNTAŞ başta olmak üzere tüm Aileme, sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

iii

Kabul ve Onay	i
Önsöz	ii
İçindekiler	iii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Şekiller Dizini	v
Tablolar Dizini	vi
Resimler Dizini	vii
Grafikler Dizini	viii

1. GİRİŞ	9
2. GENEL BİLGİLER	9
2.1. İskemi	9
2.2. Reperfüzyon ve Reperfüzyon Hasarı	10
2.2.1 Serbest Oksijen Radikalleri	11
2.2.1.1 Genel Bilgiler	11
2.2.1.2 Serbest Oksijen Radikallerinin Kimyası	12
2.2.1.3 Süperoksit Radikali	12
2.2.1.4 Hidroksil Radikali	13
2.2.1.5 Hidrojen Peroksit	13
2.2.1.6 Serbest Radikallerin Biyolojik Kaynakları	14
2.2.2 Ksantin oksidaz Reaksiyonu	16
2.2.3 Nötrofil Aktivasyonu	18
2.2.4 Serbest Radikal Giderici Enzimler	19
2.2.5 Fosfolipaz A2 Aktivasyonu	20
2.3. Reperfüzyon Hasar Mekanizmaları	22
2.3.1. Serbest Radikaller Nedeniyle Oluşan Hücresel Hasarlar	22
2.3.1.1 Lipid Peroksidasyonu	22
2.3.1.2 Proteinler ve serbest radikaller	23
2.3.1.3 Karbonhidratlar ve serbest radikaller	24

2.3.1.4 Nükleik asitler ve serbest radikaller	24
2.3.2. Ozmotik gradiyent ve hücre şişmesi	24
2.3.3. Sodyum-hidrojen deęiřtiricisinin aktivasyonu ve kalsiyumun etkisi	25
2.3.4. Reperfüzyona lokal inflamatuvar ve oksidan yanıt	25
2.3.5. Mitokondriyal Permeabilite Transizyon porlarının (mPTP) açılması	25
2.4 Reperfüzyon hasarının değerlendirilmesinde kullanılan parametreler	26
2.5. İskemik Önkoşullanma.....	28
2.5.1. Tanım	28
2.5.2. Tarihçe	28
2.5.3 Mekanizması	29
2.5.3.1 Adenozin	29
2.5.3.2 Bradikinin	30
2.5.3.3 Opioid Reseptörler	32
2.5.3.4 Siklooksijenaz ve lipooksijenaz ürünleri.....	33
2.5.3.5 Norepinefrin, Anjiyotensin, Endotelin	33
2.5.3.6 Serbest Radikaller	33
2.5.3.7 Nitrik Oksit	33
2.5.3.8 Kalsiyum	34
2.5.3.9 G proteinleri ve fosfolipazlar	34
2.5.3.10 Protein kinaz C	35
2.5.3.11 Tirozin kinaz	36
2.5.3.12 Mitojenle aktive edilen protein kinazlar	36
2.5.3.13 Isı şoku proteinleri	36
2.5.3.14 Endotoksin	37
2.5.3.15 Tümör Nekroze Edici Faktör- α	37
2.5.3.16 ATP'ye duyarlı potasyum kanalları	37
2.5.4 Farmakolojik iskemik önkoşullanma	40
2.5.5. Uzak iskemik önkoşullanma	40
2.6. Böbrek	41
2.6.1. Genel bilgiler : Anatomi ve Histoloji	41
2.6.2. İskemi-reperfüzyon Hasarının Böbrek Üzerindeki Etkileri	42
2.7. Abdominal Aort'un Cerrahi Hastalıkları	43

2.7.1. Anatomi	43
2.7.2. Abdominal aort anevrizması	44
2.7.3. Aort disseksiyonu	50
2.7.4. Abdominal aort ve aortiliyak oklüzif patolojileri	53
2.7.5 Jukstarenal aort cerrahisinde renal koruma	54
2.7.5.1 İskemik nefropati	56
2.7.5.2 Kontrast nefropatisi	56
2.8 Karnitin	59
3. GEREÇ ve YÖNTEM	61
3.1 Deneylerde Kullanılan Hayvanlar	61
3.1.1 Deney hayvanlarının abdominal anatomisi	61
3.2 Deney Protokolleri	62
3.3 Deney Bulgularının Değerlendirilmesi	66
3.3.1 Histopatolojik değerlendirme	66
3.3.2 Biyokimyasal değerlendirme	71
3.4 Verilerin Analizi	72
4. BULGULAR	73
4.1 Histopatolojik Bulgular	73
4.2 Biyokimyasal Bulgular	74
5. TARTIŞMA	77
6. SONUÇ	82
ÖZET	83
SUMMARY	85
KAYNAKLAR	87
EK	114
Hayvan Deneyleri Etik Kurul Kabul Formu	

5-HD : 5 hidroksi dekononik asit	LTB ₄ : Lökotrien B ₄
ADE : Anjiyotensin dönüştürücü enzim	MAK : Membran atak kompleksi
ADO : Adenozin	MAO : Monoamin oksidaz
ADP : Adenozin difosfat	MAPK : Mitojen aktive edilen protein kinaz
AMP : Adenozin monofosfat	MDA : Malondialdehit
ATN : Akut tübüler nekroz	MEK : Mitojenle aktive edilen protein kinaz kinazı
ATP : Adenozin trifosfat	MLA : Monofosforil lipid A
AT1 : Anjiotensin reseptörü 1	MMP : Matriks metalloproteinaz
BT : Bilgisayarlı tomografi	MPG : N-(2-mercaptopropionyl)-glycine
Ca ⁺² : Kalsiyum iyonu	MRG : Magnetik rezonans görüntüleme
Cl ⁻ : Klor iyonu	Na ⁺ : Sodyum iyonu
Cu ⁺² : Bakır iyonu	NAD ⁺ : Nikotinamid adenin dinükleotit
cAMP : Siklik AMP	NADPH : Redükte nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
CPK-MB : Kreatin fosfokinaz	NHE 1 : Na-H Exchange Tip 1
DAG : Diaçilgliserol	NO : Nitrik oksit
EM : Elektron mikroskobu	NO ₂ : Nitrojen dioksit
eNOS : Endotelial nitrik oksit sentaz	O ₂ ⁻ : Süperoksit Radikali
ET1 : Endotelin reseptörü 1	OH ⁻ : Hidroksil Radikali
Fe ⁺² : Demir iyonu	PMNL : Polimorfnükleer lökosit
GFR : Glomerüler filtrasyon hızı	PLA2 : Fosfolipaz A ₂
GSH : Glutatyon	PGI ₂ : Prostaglandin
GSSH : Okside glutatyon	PG : Prostoglandin
GP : Glutatyon peroksidaz	POMK : Proopiomelanokortin
HSP : Isı şoku proteinleri	PLC : Fosfolipaz C
H ⁺ : Hidrojen iyonu	PLD : Fosfolipaz D
H ₂ CO ₃ : Karbonik asit	RAA : Renin-Anjiotensin-Aldosteron
HO ₂ ⁻ : Perhidroksi radikali	SOD : Süperoksit dismutaz
H ₂ O ₂ : Hidrojen peroksit	SOR: Serbest oksijen radikalleri
HOCL : Hipoklorik asit	TK : Tirozin kinaz
ICAM: İntrasellüler adezyon molekülü	TBA: Tiyobütirik asit
IP ₃ : İnozitoltrifosfat	TEE : Transözofageal ekokardiyografi
İRH : İskemi-reperfüzyon hasarı	TXA ₂ : Tromboksan A ₂
iNOS : İndüklenebilir nitrik oksit sentaz	VWF : Von Willebrand faktör
İÖ : İskemik önkoşullama	VCI : Vena cava inferior
İR : İskemi-reperfüzyon	
K ⁺ : Potasyum iyonu	
K ⁺ _{ATP} : ATP'ye duyarlı potasyum kanalları	
KD : Ksantin dehidrogenaz	
KO: Ksantin oksidaz	
L-NNA : L-N-nitro-arginine	

Şekiller Dizini

v

ŞEKİL 1: İskemi-reperfüzyon hasarının mekanizması.

ŞEKİL 2: İntrasellüler antioksidan olarak glutatyonun aktiviteleri.

ŞEKİL 3 : Stanford (Tip A ve B) veya DeBakey (Tip I,II,IIIa,IIIb)'e göre
aort disseksiyonunun sınıflaması

ŞEKİL 4 : Rat abdominal bölge anatomisi

Tablolar Dizini

vi

TABLO 1 : Aort Disseksiyonu İçin Predispozan Faktörler

TABLO 2 : Aort disseksiyonlarında intimal yırtık bölgelerinin rölatif sıklığı

TABLO 3 : Aort disseksiyonlarında kesin cerrahi endikasyonlar

TABLO 4 : Toksik veya iskemik hasarın böbrekteki etkisi.

TABLO 5 : Histopatolojik Skorlamalar

Resimler Dizini

vii

RESİM 1 : Rat abdominal bölge anatomisi

RESİM 2 : Deneyin 1. Aşaması

RESİM 3 : Deneyin 2. Aşaması (24 saat sonra)

RESİM 4 : Histopatolojik Bulgular -1-

RESİM 5 : Histopatolojik Bulgular -2-

Grafikler Dizini

viii

GRAFİK 1: Tübüler Skorların deney gruplarına göre dağılımı.

GRAFİK 2 : Serum MDA düzeylerinin deney gruplarına göre değişimi.

GRAFİK 3 : Doku katalaz aktivitesinin deney gruplarına göre değişimi.

GRAFİK 4 : Biyokimyasal göstergelerin deney gruplarına göre ortalama dağılımları.

1. GİRİŞ

Teknolojinin ilerlemesi, bilgi birikiminin artması, ileri ve erken tanı yöntemlerinin gelişmesi, hastalıkları daha hızlı ve etkili biçimde tedavi etmemizi sağlamaktadır. Bununla beraber, özellikle kalp ve merkezi sinir sistemini ilgilendiren ve organ iskemisi temelinde meydana gelen hastalıklar tüm dünyada ölüm nedenleri arasında önemini korumaktadır. İskemik kalan bir dokunun gördüğü zarar, dokunun cinsine ve iskemi süresine bağlıdır. Bu zarar kimi zaman sadece o dokuda sınırlı kalmayıp tüm metabolizmayı da etkileyip uzak organ hasarına yol açabilmektedir.

Tıkayıcı damar hastalıklarına çözüm arayan hekimler, iskeminin ve sonrasında oluşan reperfüzyonun dokuya verdiği zararı ve bu zararın fizyopatolojisini, mikrobiyolojik temellerini eksiksiz bir şekilde bilmeli ve henüz aydınlatılmamış olan soru işaretlerini gidermek için çabalamak zorundadırlar.

Dolaşımı kesintiye uğratarak iskemik kalan canlı dokuda, dolaşım tekrar sağlandığında oluşan reperfüzyonun neden olduğu zararlı etkiler, iskemik hasardan daha geniş çaplı ve daha ciddidir. Bu etkinin altında ise oluşan serbest oksijen radikallerinin bulunduğu, günümüzde tartışılmayan bir gerçektir. Serbest oksijen radikallerini uzaklaştıran enzim aktivitelerinin ise bu olaydan ne yönde etkilendiği ve bu enzimlerin dokuda artışının kimi zaman organizmayı öldüren bu olayı nasıl önledikleri, kalp ve damar cerrahisinin en önemli araştırma alanlarından biri olmuştur.

Bu çalışmada, abdominal aortanın suprarenal düzeyde klemplenmesiyle belli bir süre iskemik kalan ve sonrasında reperfüze olan böbrek dokusunun bu durumdan nasıl etkilendiği, etkinin iskemik önkoşullanma ve karnitin ile ne kadar azaltılabildiği incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 İskemi

Kan akımının kesilmesinden veya azalmasından saniyeler sonra fizyolojik ve metabolik değişiklikler oluşmaya başlar. Enerji metabolizması aerobik ya da mitokondriyal metabolizmadan anaerobik glikolize doğru kayar. Bu değişiklik dokuda oksihemoglobin ve oksimiyoglobin olarak tutulmuş bulunan oksijen kullanıldıktan hemen sonra ortaya çıkar. Potasyum (K⁺) iyonlarının dışarı sızması sonucunda membran potansiyeli azalır. Yüksek enerjili fosfatlardan ve anaerobik glikolizden sağlanan enerji miyositlerin enerji ihtiyacını

karşılamaktan çok uzaktır ve dokuda adenozin trifosfat (ATP) azalırken, adenozin difosfat (ADP) ve sonunda adenozin monofosfat (AMP) birikmeye başlar¹.

Hücre içinde biriken AMP adenozine yıkılır ve ekstraselüler sıvıya difüze olarak adenin nükleotid havuzundan kaybedilir. İskeminin tersinir (reversible) fazının geç dönemlerinde adenin nükleotid havuzu başlangıç seviyesinin %30-40'ı kadardır².

Yüksek enerjili fosfatların ana kaynaklarından biri olan kreatin fosfat rezervi kısa sürede büyük ölçüde azalır. Ekstraselüler sıvıda az miktarda glukoz bulunduğu anaerobik glikoliz substrat olarak glikojenolizden kaynaklanan glukoz-1-fosfat (glukoz-1-P)'ı kullanır. Doku glikojeni azalır. Bu süreçte, glukoz-1-P'tan yüksek enerjili fosfat üretimi esnasında laktat oluşur. Laktat ve laktata bağlı olarak H⁺ birikir. Sadece 10 dakika iskemi sonrasında intraselüler pH 6.0'dan 5.8'e düşer ve laktat, inorganik fosfat, kreatin gibi intrasellüler ozmotik etkili partiküller anlamlı derecede artar. Bu ozmotik yük nedeniyle şiddetli iskemiye maruz kalan dokuda intrasellüler alanda az miktarda bulunan su artarak hücrenin şişmesine neden olur. Meydana gelen ödemin sarkoplazmik alanda artış şeklinde transmisyon elektron mikroskop (EM)'unda da görülmesi mümkündür².

İskeminin ileri safhalarında lezyonlardaki değişiklik geri döndürülemez hale gelir.

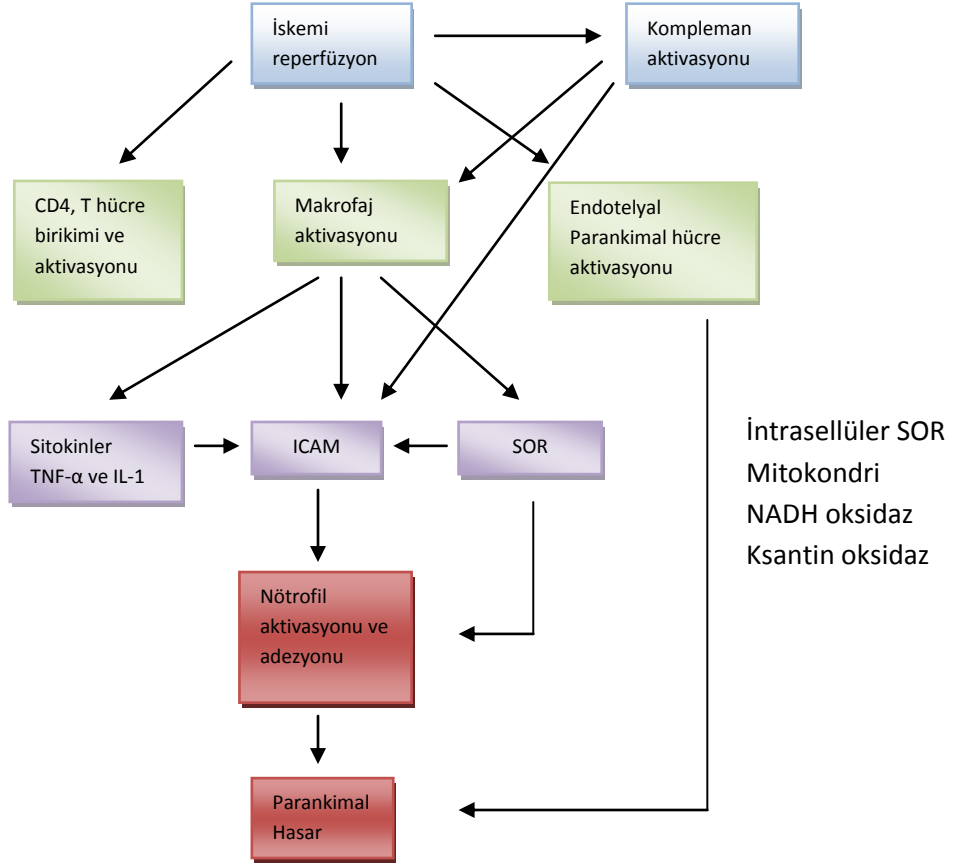
İskemi sırasında hücre membranında bulunan Na⁺/K⁺ pompasının çalışması için gerekli olan enerji sağlanamaz. K⁺ iyonları hücre dışına çıkarken Na⁺ ve Cl⁻ iyonları da hücre içine girerler. Anaerobik glikolizle adenin trifosfat (ATP) üretilmeye çalışılır, bu da laktik asit üretimi ile sonuçlanır. Karbondioksitin birikimi karbonik asit (H₂CO₃) üretimi ile sonuçlanır, böylece asidoz artar. İki dakikalık iskemi sonrasında özellikle beyin hücrelerinde ekstrasellüler pH 7.3' ten 6.7' e kadar düşebilmektedir. Adenin trifosfat bağımlı çalışan diğer bir pompa ise ekstrasellüler ve intrasellüler Ca⁺² u dengelemektedir. İntrasellüler Ca⁺² artışı ile proteolitik enzimler ve fosfolipazlar aktive olurlar. Fosfolipazların aktivasyonu araşidonik asit oluşumu ile sonuçlanır. Araşidonik asit direkt etkiyle mitokondriyal enzimleri inhibe eder ve serbest radikal oluşumunu artırır³.

2.2. Reperfüzyon ve Reperfüzyon Hasarı

Reperfüzyon; iskemi sonucu oluşan nekroz ve apoptozisin neden olduğu doku hasarının yegane tedavisi olagelmıştır. Reperfüzyonun kendisinin de iskemi sonrasında hem geçici hem de letal hasara neden olabildiği bir çok çalışma ile gösterilmiştir. Reperfüzyon hasarı konsepti ilk olarak geç 1970 ve erken 1980'lerde Buckberg ve daha sonraları Braunwald ve Kloner tarafından popularize edilmiştir^{4,5}.

Reperfüzyon, iskemi sonrası iskeminin bıraktığı hasarı arttıran bir potansiyele sahiptir.

Reperfüzyon hasarı endotelial ve mikrovasküler disfonksiyon, sellüler nekroz ve apoptozisle karakterizedir. Reperfüzyon hasarına yol açan mekanizmalar, etkileyici bir düzen içindedirler⁶ (ŞEKİL 1).



ŞEKİL 1: İskemi-reperfüzyon hasarının mekanizması.

(SOR: Serbest oksijen radikalleri, ICAM: İntrasellüler adezyon molekülü)

2.2.1 Serbest Oksijen Radikalleri

2.2.1.1 Genel Bilgiler

Aerobik organizmalar tarafından organik moleküllerden enerji açığa çıkarılmasında oksijenin kullanılması, bu organizmaları toksik oksijen ürünlerinin zararlı etkileri ile karşı karşıya bırakmıştır. İlginçtir ki, bu toksik oksijen ürünleri hücre için yaşamsal olan fizyolojik ve metabolik süreçlerden kaynaklanır⁷. Evrimsel süreç içinde, reaktif oksijen metabolitlerini nötralize etmek için “Antioksidan Savunma Sistemi” olarak tanımlanan koruyucu bir sistem gelişmiştir^{7,8}. Bu sistemin görevi hücreyi, oksijenin tam olmayan indirgenmesi sırasında oluşan serbest radikallerin zararlı etkilerinden korumaktır. Normalde organizmada oluşan

reaktif oksijen türevleri ile antioksidan aktivite arasında hassas bir denge vardır, zararlı etkiler gözlenmez⁹.

2.2.1.2 Serbest Oksijen Radikallerinin Kimyası

Elektronlar orbit adı verilen yörüngelerde hareket ederler. Her orbitte daima iki elektron bulunur ve bunlar normalde ters yönde hareket ederler¹¹. Elektronlar orbitalde çiftleşmişse, elektronik yapı termodinamik olarak daha stabildir.

En dış orbitalinde çiftleşmemiş elektron bulunan atom ya da moleküllere “serbest radikal” denir. Bir çok inorganik bileşik, örneğin NO (nitrik oksit) ve NO₂ (nitrojen dioksit) dış orbitallerinde bir çiftleşmemiş elektron içerir ve bu tanımlamaya göre serbest radikaldir¹⁵. Aynı şekilde moleküler oksijenin kendisi de bir radikaldir. Çünkü dış orbitalinde iki çiftleşmemiş elektron taşır. Bu elektronların her biri farklı bir orbitalde yerleşmiştir ve paralel spin (dönme) konfigürasyonunda bulunurlar. Bu durum oksijen molekülüne aynı anda iki elektronun birden bağlanmasını önler. Oksijen molekülünün bir kimyasal bağ oluşturabilmesi için bu elektronlardan birinin zıt yöne değişmesine gerek vardır. Ancak spin değişimi hem enerji hem de zaman gerektirdiğinden seyrek olarak gerçekleşir ve oksijen molekülünün bir elektron almayı tercih ettiği kabul edilir^{10,13}.

Serbest radikaller reaktif yapılardır ve tek elektronlarını çiftlemek üzere diğer moleküller ile hızla reaksiyona girmeye, dolayısıyla onların yapılarını değiştirmeye eğilimlidirler. Serbest radikaller anyon, kation ve nötral durumda bulunabilirler. Kimyasal sembollerinin üst taraflarına, en dış orbitallerindeki çiftleşmemiş elektron sayısı kadar konulan nokta ile (R[•]) gösterilirler¹⁴.

Moleküler oksijenin metabolizması için olağan majör yol, dört elektron alarak tümüyle suya indirgenmesidir. Tam olarak indirgenmemesi sonucunda ise serbest oksijen radikalleri meydana gelir.

Reaktiviteleri nedeniyle serbest radikallerin yarı ömürleri kısadır. Bu reaktivlik radikallerin stabil olmayan konfigürasyonlarından kaynaklanır. Kolaylıkla diğer moleküllerden elektronları koparırlar ve bu molekül radikale dönüşür. Böylece reaksiyonlar zinciri başlar^{11,12}.

2.2.1.3 Süperoksit Radikali (O₂^{•-})

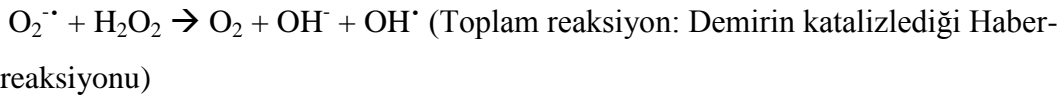
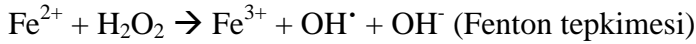
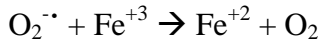
Süperoksit radikali, oksijenden kaynaklanan tüm radikaller içinde en çok ve en kolay oluşandır. Bunun nedeni, belki de oksijenin suya indirgenmesi sırasında ilk meydana gelen

radikal olmasıdır. Süperoksit radikali diğer radikallerin oluşumuna neden olabilir¹⁶. Örneğin süperoksit radikalinden, kendisinden çok daha reaktif olan perhidroksi radikali (HO_2^\cdot) oluşur. Ayrıca, asidik ortamda süperoksit radikali kolaylıkla hidrojen peroksit (H_2O_2) dönüşür. Göreli olarak reaktivitesi diğerlerinden daha az olan süperoksit radikali hedef seçiminde yüksek spesifite gösterir. Negatif yüklü olması nedeniyle anyon kanallarını kullanarak ya da lipid tabakalardan difüzyon yolu ile plazma membranlarını geçebilir. Böylece uzak mesafelere difüze olabilir^{11,17}.

2.2.1.4 Hidroksil Radikali (OH^\cdot)

Oksijen radikalleri içinde en reaktif, dolayısıyla yarı ömrü en kısa olan radikaldir. Bu özelliği nedeniyle en toksik etkili radikal olup, kaynağından fazla uzaklaşmadan en yakın hedefleri etkiler¹⁸.

Başlıca iki biyolojik kaynağı vardır^{19,11,20,21}.



Hidroksil radikalleri, demir gibi diğer bir geçiş metali olan bakırın, indirgenmiş formlarının, hidrojen peroksitle etkileşmesi ile de oluşur.



2.2.1.5 Hidrojen Peroksit (H_2O_2)

Süperoksit radikalleri spontan olarak dismutasyona uğrayabilir. Bir antioksidan enzim olan süperoksit dismutaz (SOD), dismutasyon hızını 10^4 kat artırır. Süperoksit radikalının bu enzim ile dismutasyonu, hidrojen peroksit için en önemli oluşum yoludur. Hidrojen peroksitin kendisi radikal değildir. Ancak biyolojik olarak önemli bir oksidandır. Yukarıda açıklandığı şekilde; geçici metaller ile etkileşerek, reaktivitesi çok yüksek olan hidroksil radikalini oluşturur. Küçük, yüksüz bir molekül olduğu için; hücre membranlarının hidrojen perokside geçirgenliği suya olduğu gibidir. Böylece hücre membranlarından diğerlerine göre çok daha kolay difüze olabilir^{18,19, 15,17}.

2.2.1.6 Serbest Radikallerinin Biyolojik Kaynakları

Serbest oksijen radikallerinin açığa çıktığı biyolojik sistemlerin başında mitokondri elektron transport zinciri gelir^{31,32}. Solunum zincirinin son molekülü olan oksijen 4 elektron alarak suya indirgenir. Ancak oksijen her zaman tam olarak indirgenemez ve normal koşullarda %1-2 oranında süperosit radikali ve hidrojen peroksit oluşur. Oksidatif fosforilasyon sırasında; mitokondriyal sitokrom oksidaz enzim sistemi, moleküler oksijenin 4 elektron alarak suya indirgenmesini kontrol eder. Bu süreçte; kısmen indirgenmiş serbest oksijen radikalleri, enzimin aktif bölgesine sıkıca bağlıdır ve hücreyi tehdit eden bir durum oluşturmazlar. Diğer basamaklarda (Sitokrom b-ubikininon) kısmen indirgenmiş serbest oksijen radikalleri bağlanamaz ve bu radikallerin reaktivitesi nedeniyle hücrenin normal fonksiyonları bozulabilir³⁰. Oksijen konsantrasyonunun arttığı veya solunum zincirinin geniş ölçüde baskılandığı durumlarda süperoksit radikali oluşma hızı mitokondri tarafından artırılabilir.

Solunum zincirindeki süperoksit radikalinin kesin oluşum yerini saptamak için, mitokondriyal ve submitokondriyal preparasyonlar kullanılmıştır. Ubikininon-sitokrom b basamağının süperoksit için oluşum yeri olduğu gösterilmiştir. Bu basamakta ubisemikininon ara ürün olarak oluşur. Bu bölgede süperoksit radikali üretiminin, ubisemikininon oksidasyonu ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir. Ubisemikininon, oksijeni süperoksit radikaline indirgeyebilir. Süperoksit spontan olarak hidrojen peroksit oluşturabilir. NADH-dehidrogenaz da oto oksidasyona uğrayabilen elektron taşıyıcısı olup, mitokondriyal radikal oluşumunun bir bölümünden sorumludur^{22,27,28}.

Mitokondride üretilen süperoksitin çoğu, mitokondriyal SOD enzimi aktivitesi ile hidrojen peroksite çevrilir. Mitokondrilerde direkt olarak hidrojen peroksit üretimi olsa da, büyük bölümünün süperoksitin dismutasyonu ile oluştuğu gösterilmiştir.

Mitokondrilerde hidroksil radikali üretimi de bildirilmiştir. Bu radikal demir katalizli Haber-Weiss reaksiyonu ile oluşabildiği gibi, semikininonlar da hidrojen peroksit ile hidroksil radikali oluşturmak üzere reaksiyona girebilir (metal bağımsız yol)²².

Mikrozomal ve nükleus membranları da elektron transport sistemleri içerirler (sitokrom P450 ve sitokrom b5). Bu iki enzim demetilasyon, hidroksilasyon ve desaturasyon reaksiyonlarından sorumludur. Sitokrom P450 ve sitokrom b5 moleküler oksijeni indirgeyerek süperoksit ve hidrojen peroksit oluşumuna neden olurlar. Örneğin karaciğer mikrozomları NADPH oksidasyonu esnasında bu radikalleri oluşturabilir^{26,29}.

Serbest radikallerin bir diğer önemli kaynağı da fagositik aktivite ile görevli hücrelerdir. Normalde fagosite edilen mikroorganizmaları ortadan kaldırmak için sitotoksik oksijen

radikalleri kullanılır. Nötrofiller ve makrofajlar aktive olduğu zaman büyük miktarda oksijen tüketirler ve bunun hemen hemen hepsi süperoksit anyon radikaline çevrilir. Solunumsal patlama olarak adlandırılan bu işlemin nedeni redükte nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz enziminin aktifleşmesidir. NADPH oksidaz hücre membranının dış yüzünde, fagositik vakuollerin sıralandığı yerdir³⁰. Nötrofiller tarafından üretilen süperoksit radikali, hızla hidrojen peroksite dönüşür. Fagositoz sırasında, Haber-Weiss ve Fenton reaksiyonu ile hidroksil radikali de oluşabilir.

Nötrofiller yüksek miktarda, lizozomal bir enzim olan myeloperoksidaz içerirler. Hidrojen peroksitin sitotoksitesi, myeloperoksidaz varlığında önemli derecede artar. Myeloperoksidaz, NADPH oksidaz sistemi varlığında hidrojen peroksit üretimi ile aynı zamanda azurofil granüllerden fagositik vakuol içine salınır. Bu enzim; hidrojen peroksiti kullanarak klorid, bromid ve iyodid halidleri hipohalöz asitlere okside etme fonksiyonuna sahiptir. Mekanizması henüz tartışmalı olmakla birlikte, nötrofillerin hidroksil radikal formasyonu için gerekli donanıma da sahip oldukları ileri sürülmüştür.

Organizmada prostoglandin sentezi sırasında da serbest radikaller oluşmaktadır. Hormonal, alerjik, mekanik, infeksiyon, radyasyon, çeşitli toksinler ve iskemi gibi uyarılar membranda bulunan fosfolipaz A₂ enzimini aktive ederler. Bu durum hücre membranındaki fosfolipidlerin enzimatik hidrolizi ile araşidonik asit ve diğer öncül yağ asitlerinin açığa çıkmasına neden olur ve açığa çıkan yağ asitleri derhal sentezin ileri basamaklarına girerler. Böylece araşidonik asitten, siklooksijenaz etkisiyle siklik endoperoksitler (PG G₂ ve PG H₂) oluşmaktadır^{11,30}. Özellikle bu basamakta serbet radikallerin açığa çıktığı gösterilmiştir. Oluşan radikallerin siklooksijenaz üzerinde feedback etkileri vardır, prostolandin sentez hızını ve miktarını modüle edebilirler.

Serbest radikal üreten diğer bir kaynak da, sitoplazmada çözülmüş olarak bulunan enzimlerdir. Bu enzimlerden en çok inceleneni pürin metabolizmasında yer alan ksantin oksidazdır. Ksantin oksidaz normal dokuda (iskemik olmayan koşullarda) dehidrogenaz formunda bulunur. Hipoksantin, ksantine, ksantin de ürik aside oksidasyonundan sorumlu olan bu enzim; elektron akseptörü olarak NAD⁺ı kullanır. Enzimin katalitik aktiviteden sorumlu aktif bölgesi molibden içerir^{23,30}. Dokular çok miktarda ksantin dehidrogenaz içermektedir. Enzimin bu şekilde geniş dağılımının, çeşitli dokulardaki iskemik hasarlar gibi patolojik durumlarda potansiyel olarak önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

İskemi sırasında, sitozolik serbest kalsiyumun artması sonucu hücre içi proteazlar aktive olurlar ve ksantin dehidrogenazı ksantin oksidaz formuna dönüştürürler. Bu formda, elektron alıcısı moleküler oksijen olduğundan, sistem güçlü bir serbest radikal oluşturma

potansiyeli kazanır^{24,23,30}. İskeminin başlamasıyla, adenozin trifosfatın (ATP) katabolizması sonucu oluşan adenozin inozine çevrilir, inozin de hipoksantine dönüşür. Böylece dokuda bol miktarda hipoksantin birikir. Hem aktif enzim (ksantin oksidaz) hem de substratın (hipoksantin) aşırı miktarlarda olmasına karşın, moleküler oksijenin olmaması nedeni ile iskemi periyodunda oksidasyon basamağı gerçekleşmez. Reperfüzyonla birlikte ortam bol miktarda oksijene kavuşunca hipoksantin oksidasyonu ile serbest oksijen radikalleri hızla oluşmaya başlar. Büyük miktarda süperoksit radikali ve hidrojen peroksit üretimi olur^{22,28}. Ayrıca Fenton reaksiyonu ile, süperoksit radikali ve hidrojen peroksitten hidroksil radikali açığa çıkar. Böylece diyebiliriz ki; dokudaki hasarın önemli bir bölümünün nedeni reperfüzyon sırasında ksantin oksidaz aracılığı ile oluşan toksik oksijen metabolitleridir.

Ksantin oksidazın dışında, aldehit oksidaz, flavaprotein dehidrogenaz ve triptofan dioksijenaz gibi oksijeni kullanan sitoplazmik enzimler de benzer şekilde serbest radikal oluşumuna katkıda bulunurlar. Katekolamin metabolizmasının hızlandığı durumlarda monoamin oksidaz (MAO) aktivitesi sırasında da serbest oksijen radikalleri üretilmektedir²⁴. Peroksizomlar yüksek konsantrasyonlarda, çeşitli oksidan enzimler (D-amino oksidaz, ürat oksidaz, yağ açıl Koa oksidaz gibi) içerirler. Bu enzimler süperoksit basamağı olmadan hidrojen peroksit oluşumuna neden olurlar. Peroksizomlarda hidrojen peroksitin zararlı etkilerini nötralize edebilen katalaz çok miktarda bulunur. Katalazın hidrojen peroksitin çoğunu metabolize etmesine rağmen bir miktar hidrojen peroksit sitoplazmaya difüze olur²⁵.

Serbest oksijen radikalleri sözü edilen biyolojik kaynaklardan başka eksojen faktörler tarafından da oluşturulabilirler. Sigara, hava kirliliği, çeşitli kimyasal maddeler, ilaçlar ve hiperoksijenasyon bunlar arasında sayılabilir. Gerek elektromanyetik radyasyon, gerekse parçacık radyasyonu (alfa ve beta ışınları) suyun hidrolizi ile hidroksil radikali oluşumuna yol açar³⁰.

2.2.2 Ksantin oksidaz Reaksiyonu

İskemi süresince hücrede ATP üretimi durur ancak tüketimi devam eder. ATP sırası ile enerjiden zengin fosfat bağları indirgenerek, ADP-AMP-Adenozin-Inozin ve Hipoksantin'e çevrilir. Adenozin hücre dışına çıkarak inozin ve hipoksantine ayrılır. Normal dokularda hipoksantin ürik aside dönüşür. Hipokside ise hipoksantin daha fazla metabolize edilemez ve birikir. Yapılan çalışmalarda hipoksantin düzeyi, iskemik barsakta normal barsak dokusundan 5 kat fazla bulunmuştur. Aynı zamanda iskemide KD'nin büyük bir kısmı KO'a dönüşür. Bu dönüşümün büyük bir bölümü iskeminin başlaması ile birlikte ilk dakikada

gerçekleşir. Reperfüzyon periyodunun başlaması ve oksijenin dokulara ulaşması ile KO₂; hipoksantini ksantin, sonra da ürik aside dönüştürür. Bu basamak önemlidir çünkü bu sırada serbest oksijen radikalleri oluşur. Bu reaksiyonlarda ürünler olarak ortaya çıkan H₂O₂ ve OH[·], hücre ve mitokondri membranlarında lipidlerin peroksidasyonunu ve nötrofil infiltrasyonunu başlatma özelliğine sahiptir³³.

Serbest oksijen radikallerinin ilk oluşumu O₂^{·-}'tir. O₂^{·-}, genellikle instabildir ve H₂O₂ ve O₂'e dönüşür ancak O₂^{·-}, daha ciddi hasara neden olan oksijen radikallerinin prekürsörü olması nedeni ile de önemlidir. H₂O₂ zayıf ve yavaş bir oksidandır ve katalaz enzimi etkisi ile H₂O ve O₂'e yıkılır. Ancak reperfüzyonda H₂O₂ süperoksit radikali ile reaksiyona girerek (Haber-Weiss reaksiyonu) hidroksil kökü (OH⁻) ve hidroksil radikaline (OH[·]) dönüşür. Reperfüzyon hasarından sorumlu olan ana radikal de hidroksil radikalidir. Ancak hidroksil radikalinin oluştuğu Haber-Weiss reaksiyonunun gerçekleşmesi için ortamda metal şelatların olması gereklidir³⁴.

Hidroksil radikali çok reaktif ve kısa ömürlü bir radikaldir. Protein, polisakkarid, nükleik asit ve ansatüre yağ asitleri gibi bir çok biyolojik madde ile reaksiyona girer. Hidroksil radikalinin karakteristik özelliği hidrojen atomlarını membrana bağlı poliansature yağ asitlerinden ayırmasıdır. Poliansature yağ asitleri hücre membranında yüksek konsantrasyonda bulunurlar ve radikaller tarafından kuşatılırlar³⁶. Lipid içerikli hücre membranları bu oksijen derivativesi olan serbest radikallerin primer hedef noktasıdır. Hidroksil radikalinin direkt olarak poliansature yağ asitleri ile reaksiyona girmesi ile hücre membranlarında çözülme ve buna bağlı hücre ölümü olur. Lipid peroksidasyonunun son ürünlerinden biri de malondialdehittir (MDA)^{35,36}.

İskemi sırasındaki ATP katabolizmasının net sonucu hipoksantin ve ksantin konsantrasyonlarının artmasıdır. Bu reaksiyonlarla aynı anda iskemi KD'nin KO₂'a dönüşmesine neden olur. KD normal sağlıklı bireylerde bulunan predominant enzimdir. KD (ksantin dehidrogenaz) hipoksantin ürik aside metabolizasyonunu katalizler³⁷. Bu reaksiyonda NAD elektron akseptörüdür. Doku iskemisi sırasında KD, KO₂'a çevrilir. Yapılan çalışmalarda bu dönüşümün iskemi sırasında bir dakika içinde gerçekleştiği gösterilmiştir³⁹. Dehidrogenazın oksidaza dönüşme mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Bunun proteolizis veya enzime bağlı sülfidril gruplarının disülfidlere oksidasyonu sonucu olduğu düşünülmektedir³⁷. Reperfüzyon sırasında aniden O₂ konsantrasyonunun artması ve reaksiyonlara eklenmesi ile O₂^{·-} kaynaklı serbest radikallerin zincirleme reaksiyonu başlar. Bu radikaller direkt olarak hasara neden olurlar veya nötrofillerin aktivasyonu ya da lipid peroksidasyonu yolu ile hasarın etkisini arttırırlar. KD'ı içeren endotelial hücreler serbest

radikallerin neden olduğu doku hasarını başlatırlar. Radikallerin neden olduğu reperfüzyon hasarında mukozaya sınırlı hasarda serbest radikaller önemli iken; transmural infarktlarda herhangi bir rolleri yoktur³⁸.

2.2.3 Nötrofil Aktivasyonu

Serbest radikallerin artışı ve Fosfolipaz A₂ aktivasyonu her ikisi birden böbrek dokusunda nötrofillerin aktivasyonuna neden olurlar. Şiddetli mukozal lezyonların oluşumundan da bu hücreler büyük ölçüde sorumludur⁴⁴. Aktive olan nötrofiller fazla miktarlarda O₂ tüketimine neden olur ve hücre membranında nikotinamid adenin dinükleotid fosfat'ın (NADP) katalizörlük yaptığı bir reaksiyonla aşırı miktarlarda süperoksit anyonlar oluşur. Daha sonraki reaksiyonlar SOD ve MPO enzimlerinin katalizlediği reaksiyonlardır. Bunların sonucunda H₂O₂, OH[·] ve hipoklorik asid (HOCL) oluşur. Hücre membranında bulunan poliansature yağ asidi zincirleri serbest radikallere karşı son derece sensitiflerdir. Sepsiste lipid peroksidasyonunun artması ile birlikte serbest radikal üretiminin arttığı ve sonuçta oksidan bir patlamanın oluştuğunu gösteren kanıtlar mevcuttur⁴³. Nötrofiller de myeloperoksidaz enzimi kullanılarak H₂O₂'e klor eklenmesi ile HOCL oluşturur.

Myeloperoksidaz (MPO) enzimi, dokularda polimorfnükleer lökositlere (PMNL) spesifik bir enzimdir ve dokulardaki lökosit düzeyinin tayinini yapmada yardımcıdır⁴⁵. MPO enzimi dokudaki biriken polimorfnükleer lökositlerin marker enzimi olarak kullanılır ve reperfüzyon hasarının bir göstergesi olarak değerlendirilir⁴⁶, ancak bazı çalışmalarda pyelonefritik lezyonlarda oldukça fazla miktarda nötrofil olmasına rağmen bu dokularda myeloperoksidaz varlığı gösterilememiştir. Bu nedenle reperfüzyon hasarında reperfüzyon yapılan organa göre bu enzimin değerleri değişebilir ve enzim değerlerindeki düşme dokudaki hasarın değerlendirilmesinde yanılgılara yol açabilir⁴⁵.

İnflamatuar olaylara erken cevapta immün sistem; makrofaj ve nötrofil granülositleri aktive eder. PMNL ile başlayan İR hasarında oluşan mukoza hasarı monoklonal antikorların kullanılması ile endotelial hücrelere lökosit tutunması engellenerek azaltılmıştır. H₂O₂, Fe²⁺ ve süperoksitin reaksiyonları sonucu böbrekte granülosit infiltrasyonu oluşur ve daha sonra böbrekte reperfüzyona bağlı hücre hasarı ilerler. Hücre membran hasarı sonucu hücre içine akışı kolaylaşan Ca²⁺; Fosfolipaz A₂ (PLA₂) ve araşidonik asit salınımını aktive eder. PLA₂; dokudaki sitotoksik lizofosfolipidleri arttırma yeteneği olan hidrolitik bir enzimdir ve membrandaki yağ asitlerini fosfolipidlerden ayırır. Artmış fosfolipaz aktivitesi prostoglandin ve lökotrienlerin oluşumunu stimüle eder. Platelet aktive edici faktör, histamin, lizozomal enzimler, endotoksin, PGE₂, Lökotrien B₄ gibi metabolitlerin üretimlerinin artması ile

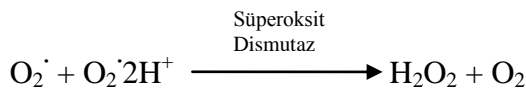
inflatuar olaylar ilerler^{40,42}. Reperfüze olan böbrekte ortaya çıkan serbest radikaller LTB₄ birikimi ve nötrofil aktivasyonuna neden olur. Böylece O₂ kaynaklı serbest radikallerin bozulmuş dağılımında ilk basamak oluşturulur ve PLA2 aktivasyonu İR hasarını arttıran bir diğer faktör olarak patolojiye karışır⁴¹.

Böbrek İR hasarında lokal olarak üretilen serbest radikaller, araşidonik asit metabolitleri (platelet aktive edici faktör, lökotrien, prostoglandin) ve sitokinler hasarın olduğu bölgeye doğru dolaşımdaki nötrofillerin ulaşmasını kolaylaştırıp hasarı artırırlar. Reperfüze olan böbrekte hasarda nötrofiller ana medyatörlerdir. Bu kompleks reaksiyon nötrofillerle hasarın olduğu bölgelerdeki mikrovasküler yapıların endotelial hücreleri arasında gerçekleşir. Bu olaylardaki diğer medyatörler hasarlı bölgeye nötrofillerin adhezyon ve göçünü aktive eden adhezyon molekülleridir³². Ksantin oksidaz sistemi ve fosfolipaz A₂ aktivasyonu sonuçta şiddetli endotelial hasardan sorumlu olduğu düşünülen nötrofillerin hasarlı olan bölgeye ulaşmalarını ve aktivasyonunu arttırarak İR hasarının ilerlemesine neden olurlar⁴⁰.

2.2.4 Serbest Radikal Giderici Enzimler

Süperoksit Dismutaz:

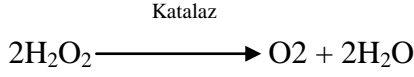
1969 yılında SOD'ın keşfi ile serbest radikal aktivitesi gösterilmiştir ve bu dönemden itibaren serbest radikallere karşı ilgi de artmıştır. SOD'ın antioksidan olarak rolü tam olarak açık değildir. SOD süperoksit radikalinin hidrojenperoksite dönüşümünü hızlandırarak süperoksit radikalini ortadan kaldırır^{49,48}.



Yapılan çalışmalarda SOD'ın reperfüzyonda artmış vasküler permeabilite durumunu düzeltmiş olduğu görülmüştür. SOD'ın süperoksit radikallerini gidermede oldukça spesifik olmasından dolayı yapılan çalışmalarda reperfüzyon hasarının medyatörünün serbest oksijen radikalleri olduğu ortaya çıkmaktadır⁵⁰. SOD hücrelerde iki şekilde bulunur; biri primer olarak sitoplazmada bulunur, bakır ve çinko ihtiva eder, diğeri de manganez içeren mitokondrial SOD'dır⁵¹. SOD süperoksit anyonlarının H₂O₂'e dismutasyonunu katalizler. H₂O₂ de glutatyon peroksidaz ve katalaz ile metabolize edilir. Glutatyon peroksidaz; glutatyon redüktazın katalizlediği reaksiyonda oluşan indirgenmiş glutatyonu tekrar okside glutatyon haline dönüştürür⁵².

Katalaz:

Katalaz, demir içeren ve hidrojen peroksiti su ve oksijene dönüştüren bir proteindir.



Birçok hücrede bulunur ancak nöron ve kardiyak hücrelerde en azdır. Katalaz enziminin inhibisyonu endotelial hücrelerde hidrojen peroksit toksitlenmesini arttırmaz. Bu nedenle bu enzimin bir antioksidan olarak rolü açık değildir^{53,54}.

Glutasyon Peroksidaz:

Glutasyon sistemi oksidatif hasarın azaltılmasında rol oynayan en önemli mekanizmalardan biridir. Glutasyon (GSH) serbest radikallerin hücre içinde detoksifikasyonuna neden olan ve lipid peroksidasyonunu önleyen en önemli endojen mekanizmalardandır^{52,55}. İntrasellüler GSH antioksidan olarak bulunan en güçlü “thiol” bileşimidir. GSH oksidatif stresin bir şekilde dengelenmesi ve daha az hasarın oluşmasına yardımcı olabilir^{56,57}. Septik şokta glutasyon düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir ve intrasellüler glutasyon depolarının azalması ile birlikte mortalite oranlarında artış görülmektedir.

Glutasyon peroksidaz (GP) glutasyondan elektronları ayırarak H_2O_2 'i, H_2O 'ya dönüştürür. Selenyuma bağlı sitoplazmik bir enzimdir. GP'nin H_2O_2 'e bağlı hücre hasarında hücreyi koruyucu etkisinin katalazdan daha fazla olduğu bilinmektedir. Sitozolde bulunan E vitamini gibi glutasyona bağlı enzimler lipid peroksidasyonunu engeller. Glutasyon peroksidaz yağ açıl hidroksiperoksidlerin alkole bağlanmasını azaltarak peroksidasyon ürünlerinin detoksifikasyonunu sağlar. GP'nin antioksidan aktivitesini göstermesi, hücre içinde yeterli konsantrasyonda glutasyon redüktaz, glutasyon ve NADPH bulunmasına bağlıdır^{54,58}.

2.2.5 Fosfolipaz A2 Aktivasyonu

Reperfüzyon sırasında hücre içine Ca^{2+} akışının artması yada endojen fosfolipaz A₂ (PLA₂) inhibitörlerinin inaktivasyonu, PLA₂ aktivasyonuna neden olur. PLA₂ membranlardaki fosfolipidlerden yağ asitlerini ayırarak lesitinden lizolesitin, sefalinden lizosefalin ve fosfatidilkolinden lizofosfatidilkolin oluşturan hidrolitik bir enzimdir. Bu ürünlerin çoğu iskemi ile hasarlanmış dokuya toksiktir. Özellikle lizofosfatidilkolin

konsantrasyonu reperfüzyon sonrası fosfolipaz aktivasyonundaki artışla paralellik gösterir. Yüksek konsantrasyonlarda oldukça sitotoksiktir ve iskemi sonrası oluşan hiperpermeabiliteyi artırır^{61,63}. Ca^{2+} iyonları KD'nin KO'a dönüşümünde gereklidir ve reperfüzyon sırasında serbest kalsiyum dramatik bir şekilde yükselmektedir. Bu da fosfolipaz A2'nin aktivasyonunda önemli bir basamaktır. İR hasarını önlemek için kullanılan Ca^{2+} antagonistleri ile hücre içine Ca^{2+} akışı inhibe edilerek PLA2 aktivasyonu engellenir⁵⁹. PLA2 aktivasyonu; siklooksijenaz yolundan prostoglandinler, lipooksijenaz yolundan lökotrien B₄ (LTB₄) ve diğer araşidonik asit metabolitleri olan tromboksan A₂ (TXA₂) oluşur. TXA₂ ve LTB₄ güçlü kemotaktik ajanlardır ve elastaz gibi proteolitik enzimleri arttırarak oksijen radikallerinin artışına neden olurlar. Ayrıca reperfüze olan dokuda nötrofil aktivasyonu ve birikimine neden olurlar⁵⁹.

Araşidonik asit metabolitlerinden ilki olan ve fosfolipaz aktivasyonu ile endotel hücreler tarafından salınan prostasiklin (PGI₂) platelet aggregasyonunu önleyen güçlü bir vazodilatatördür. İR hasarı ile birlikte endotel hücrelerden salınan PGI₂ düzeyi azalır ve neticede hasarlanan dokularda artan ödem sonucu mikrodolaşım giderek bozulur⁶².

TXA₂ ise prostosiklinin aksine platelet agregasyonunu arttıran ve vazospazmın başlamasına neden olacak bir endotel faktördür. Endojen araşidonik asitten trombositler tarafından sentezlenir. Fizyolojik şartlarda PGI₂ sentezi ile korele olarak sentezlenir ancak reperfüzyon ile birlikte her ikisinin salınımındaki düzensizliklere eklenen nötrofil infiltrasyonu mikrosirkülasyonu bozar ve PLA2 aktivasyonu TXA₂ düzeyinin giderek artışına katkıda bulunur⁶².

LTB₄ araşidonik asitten lipooksijenaz yolu ile salınan ve İR sırasında endotel disfonksiyonda önemli rolü olan bir metabolittir. LTB₄ nötrofil yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanarak CD18 gibi adhezyon moleküllerinin aktivasyonuna yol açarak serbest radikal ve proteazların artışına katkıda bulunur. Ayrıca nötrofillerin kemotaktik aktivitesinde artışa neden olur⁶².

Endotel hücreleri tarafından üretilen bir plazma proteini olan Von Willebrand faktör (VWF) düzeyi, akut vasküler endotel hasarlarında hızla artmaktadır⁶⁰. Hasarlı endotel hücrelerden salınan VWF düzeyi reperfüzyonda belirgin olarak artar. Reperfüzyon hasarını belirlemede bazı çalışmalarda bu faktörün marker olarak kullanılabileceği gösterilmektedir⁶⁴.

2.3 Reperfüzyon Hasar Mekanizmaları

İskemik dokunun infarktüstün kurtulması için reperfüzyon şarttır. Ancak reperfüzyon iskeminin dokuda yapmış olduğu hasarı arttırarak infarkt sahasının genişlemesine neden olur. Bu olayların tamamına birden “reperfüzyon hasarı” denir. Reperfüzyonun zararlı etkilerinin büyük bir kısmı dokuya kan akımının başladığı ilk anlarda oluşmaktadır ve direk hücre hasarı ve hücre ölümü ile ilgilidirler. Ek olarak reperfüzyonun bazı etkileri, daha geç dönemlerde doku hasarı ve hücre ölümüne yol açan bir olaylar silsilesini tetikler⁶⁵.

2.3.1. Serbest Radikallerin Oluşumuyla Oluşan Hücresel Hasarlar

Reperfüzyonun ilk dakikaları hatta saniyelerinde gözlenir. Aktif nötrofiller, stres ortamındaki kardiyomiyositler, aktive vasküler endotelyum ve perivasküler bir doku alanından kaynaklanırlar. Nötrofiller primer olarak NADPH oksidaz sistemi aracılığı ile Reaktif Oksijen Radikalleri (ROS) üretirler. Vasküler endotelial hücreler, endotelial NAD(P)H oksidaz sistemi, ksantin oksidaz ve bazı durumlarda eNOS sistemiyle ROS üretirler^{66,67}.

2.3.1.1 Lipid Peroksidasyonu

Reperfüzyon hasarının en önemli nedeni, artan serbest radikallerin plazma ve organel membranları üzerinde başlattıkları lipid peroksidasyonudur. Radikal aracılı bir zincir reaksiyon mekanizması şeklinde gelişen lipid peroksidasyonu sırasında, doymamış yağ asitlerinin yan zincirlerinde yeniden düzenlenme söz konusudur^{69,70}.

Lipid peroksidasyonu başlangıç, ilerleme ve sonlanma basamağı olmak üzere üç aşamada gerçekleşir⁷⁰.

Başlangıç basamağı, hız kısıtlayıcı basamak olup yeterli reaktivitedeki oksijen kaynaklı bir radikalın bir metilen grubundaki divinil hidrojen atomunu koparması ile gerçekleşmektedir. İlk hidrojen atomunu kopartacak reaktivitedeki radikaller hidroksil, alkoksil, peroksil ve hidroperoksil radikalleri olup, süperoksit anyonu ve hidrojen peroksit bu tepkimeyi başlatamamaktadır. Hidrojen atomu tek bir elektron içerdiği için, başlangıç tepkimesi sonunda geride karbon üzerinde eşlenmemiş bir elektron kalmaktadır^{68,70,71}.

İlerleme basamağında karbon merkezli radikal, moleküler bir düzenleme ile izole çift bağ formundan, konjuge dien formuna geçer. Oluşan lipid alkil radikali oksijen ile reaksiyona girerek lipid peroksil radikalini oluşturur. Lipid peroksil radikali ise, bir başka yağ asidinden hidrojen atomunu kopararak lipid hidroperoksidi ve yeni bir lipid alkil radikalini oluşturarak yeni bir zincir reaksiyonu başlatabilmektedir. Lipid hidroperoksitleri, fizyolojik koşullarda nispeten kararlı moleküller olmakla birlikte, geçiş metalleri veya metal komplekslerinin

katalizörlüğünde parçalanabilmektedirler. İndirgenmiş metal iyonları lipid hidroperoksiti ile reaksiyona girerek alkoksil radikalini, okside metal iyonları ise daha yavaş bir reaksiyonla alkoksil ve peroksil radikallerini oluşturmaktadır. Her iki radikal de başka yağ asitlerinden hidrojen atomu kopartarak lipid peroksidasyonu zincir reaksiyonu halinde sürdürürler^{68,70,71}.

Sonlanma basamağında lipid peroksidasyonu zincir reaksiyonları, iki lipid peroksit radikali etkileşinceye kadar sürmekte ve siklik peroksit oluşumu ile sonuçlanmaktadır^{68,70}.

Lipid peroksidasyonu sırasında, karbon bağlarının kopması ile aldehit yapısında yıkım ürünleri ortaya çıkar. Bu ürünlerden en önemlisi malondialdehittir (MDA). MDA sınıfından olan ve tiyobarbitürik asit ile reaksiyon veren maddeler, iskemi reperfüzyon olayında lipid peroksidasyonunun en duyarlı göstergelerindendir^{70,71}. Lipid peroksidasyonunun yıkım ürünü olan MDA, proteinlerin amino grupları ile şift bazı oluşturur ve tiyol grupları ile etkileşir. Bu şekilde oluşturduğu protein fragmentasyonu ve polimerizasyonunun yanısıra MDA'nın mutajenik etkisi de gösterilmiştir^{70,72,73}.

Lipid peroksidasyonu, ortamda doymamış yağ asitleri, oksijen ve metal katalizörler bulunduğu sürece logaritmik olarak artarken yeni serbest radikallerin oluşumuna neden olur. Bu nedenle reperfüzyon dönemi, lipid peroksidasyonu için gerekli koşulları sağlaması bakımından çok uygundur^{69,70,72}. Lipid radikalleri veya MDA gibi peroksidasyon ürünü aracılığı ile lipid peroksidasyonu, biyolojik membranlarda yaygın hale geldiği zaman hücresel yapı hasarları ve fonksiyon bozuklukları ortaya çıkar. Yapısal hasarın derecesine göre, plazma membranında akışkanlığın azalması, membran geçirgenliğinin değişmesi, membran potansiyelinin azalması, membrana bağlı enzimlerin aktivitesinde azalma gözlenir^{68,70,73}. Lizozomal ve mitokondriyal membranları ilgilendiren ileri derecede lipid peroksidasyonu ile organel içeriğinin hücre içine salınması sonucunda proteoliz hızlanır ve doku hasarı şiddetlenir^{68,70}. Membran geçirgenliğinin bozulması ile protein sentezi için çok önemli olan potasyum (K⁺) ve magnezyum (Mg²⁺) iyonlarının konsantrasyonları değişir ve buna bağlı olarak protein sentezinin inhibisyonu gerçekleşir⁷⁰.

2.3.1.2 Proteinler ve serbest radikaller

Protein molekülleri oksidatif reaksiyonlar ile önemli modifikasyonlar gösterirler. Peptid ve protein makromoleküllerin yapıtaş olan aminoasitler; serbest radikallerin hedefleridir. Proteinleri oluşturan amino asitlerin hasarlanması, proteinin kendisinde kalıcı değişikliklere yol açar. Bu değişiklikler parçalanma, agregasyon ve proteolitik sindirime duyarlılık olarak gruplandırılır. Doymamış ve sülfür içeren moleküllerin serbest radikallere karşı duyarlılığı en fazla olduğundan; sistin, sistein, histidin, metiyonin, triptofan ve tirozin

içeren proteinler oksidasyona karşı en duyarlı olanlardır. Hücre fonksiyonları ile yakından ilgili olan Ca^{2+} -ATPaz ve Na^+ - K^+ ATPaz enzimleri tiyol gruplarının serbest radikaller ile oksidasyonu sonucu aktivitelerini kaybedebilirler. Bu da, hücre içi ve dışı iyon dağılımının bozulması ile hücre hasarına neden olabilir^{71,72,73,74}.

2.3.1.3 Karbonhidratlar ve serbest radikaller

Glukoz ve diğer monosakkaritler uygun koşullar olduğunda oksidasyona uğrayabilir. Wolff tarafından; basit monosakkaritlerin kolayca oksidasyona uğrayabildiği, dikarbonil bileşikleri ve hidrojen peroksit oluşturduğu gösterildi⁷⁵.

2.3.1.4 Nükleik asitler ve serbest radikaller

Radyasyon ve bazı kimyasal maddeler gibi ekstrensek faktörler yanında; serbest oksijen radikalleri gibi intrensek etkenler de DNA hasarlanmasına neden olabilir⁷⁸. Mitokondriyal DNA hasarı pek çok nedenle en fazla ilgiyi görmüştür; 1- Mitokondri serbest oksijen radikalleri açısından önemli bir kaynak olduğu için, DNA bu radikallere yüksek oranda maruz kalır. 2- Mitokondri DNA tamir işlemleri açısından fakirdir. 3- Mitokondri DNA'sı pek çok kimyasal karsinojenin tercih ettiği hedeftir⁷⁷.

Başta hidroksil radikali olmak üzere serbest radikallerin etkisi, büyük oranda nükleik asit bazlarının modifikasyonu ve DNA zincirinin kırılması şeklinde görülür. 5 esas DNA komponentinden timin ve sitozin hidroksil radikal hasarına en duyarlı olanlarıdır^{76,77}. Ayrıca DNA polimerazın inhibisyonu ile DNA sentezi bloke olabilir.

2.3.2. Ozmotik gradiyent ve hücre şişmesi

Anaerobik metabolizmanın metabolik ürünlerinin birikimi ile transsarkolemmal osmotik gradiyente artış meydana gelir. Bu olaylar hücre içi su ve hücre volümü disregülasyonunun diğer nedenleri ile ve mikrovasküler obliterasyona sekonder oluşan hücre içi su birikimi ile eş zamanlı olur. Sarkolemma membranı, SOR aktivasyonuna sekonder oluşan lipid peroksidasyonu ve diğer olaylar sonucunda oluşan membran atak kompleksi (MAK) ve kompleman aktivitesi sonucunda meydana gelebilecek yırtılmalara karşı hassas hale gelir. Bu koşullarda, osmotik gradiyent artışı ve su dağılımı düzensizliği, hassas hale gelmiş sarkolemmada yırtılmaya ve hücre şişmesine neden olur^{79,80,81}.

2.3.3. Sodyum-hidrojen deęiřtiricisinin aktivasyonu ve kalsiyumun etkisi

Hücre metabolizmasının anaerobik hale gelmesi, ATP'nin tüketilmesi enerji gerektiren Na-K ATPaz aktivitesinin azalması ile iskemi süresince hücre içinde protonların (H) birikmesine yol açar. Bu (H) birikimi, Na-H Exchange Tip 1 (NHE1) sisteminin aktivasyonuna neden olur. Bu sistemle bir (H) hücre dışına çıkarılırken bir (Na) hücre içine girer. Bu sistemin aktivasyonu, (Na) iyonunun hücre içinde net birikimine neden olur. Bu birikim, "Na-Ca Exchange" sistemini yavaşlatır ya da yönünün değişmesine neden olur. Bu şekilde (Na) iyonunu dışarı atmak için (Ca) iyonu hücre içine alınır ve sonuçta (Ca) iyonu hücrede birikmeye başlar. Na-H Exchange (NHE) sisteminin sadece iskemi süresince aktif olması ya da reperfüzyonda aktif olmasıyla birbirine karşıt bir durum oluşur. Sadece iskemi öncesinde NHE1 inhibitörlerinin verilmesiyle infarkt alanının azalması gözlenmektedir. Az sayıda çalışmada reperfüzyonda verilmesi ile de infarkt alanında azalmanın sağlandığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar, NHE1'in reperfüzyonun ilk anlarında da aktif olduğunu göstermektedir^{82,83,84,85}.

2.3.4. Reperfüzyona lokal inflamatuvar ve oksidan yanıt

Reperfüzyonun ilk dakikaları süresince nötrofil-endotel etkileşimi; endotelial disfonksiyon, nekroz, hatta belki apoptozisten sorumlu lokal inflamasyon kaskadının aktivasyonuna yol açar. Nötrofil bağımlı ya da nötrofil bağımsız etkilerle endotelial hücreler ve parankimal hücreler oksidan ürünler üretirler ve bunlar nekroza neden olur. Reperfüzyona lokal inflamatuvar ve oksidan yanıtın, nötrofilleri kapsayan ve kapsamayan iki ayrı komponenti vardır^{86,87}.

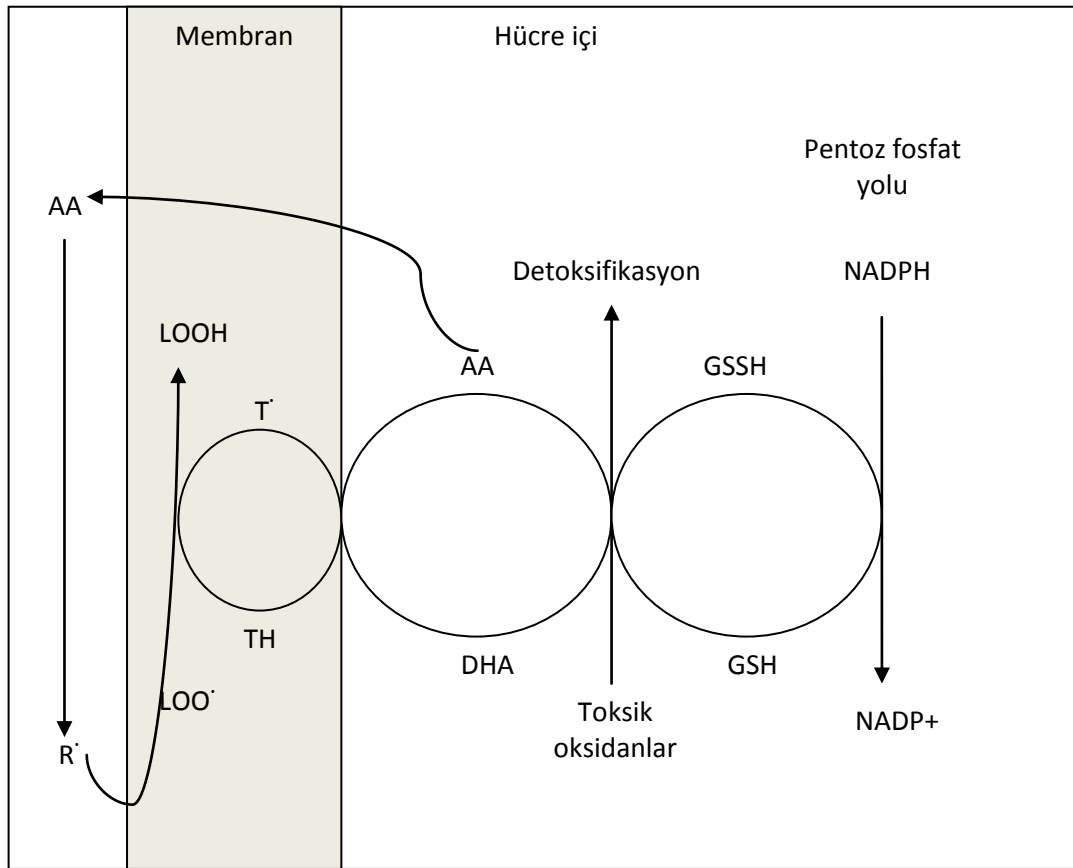
2.3.5. Mitokondriyal permeabilite transizyon porlarının (mPTP) açılması

Stres koşulları altında mitokondri iç membranında lokalize nonspesifik bir por açılır. Bu mPTP'lerin oluşması membran permeabilite karakteristiğini bozarak membran fonksiyonlarını kesintiye uğratar. Normalde membrandan geçemeyen proteinlerin içeri akışı ile mitokondri şişmesi meydana gelir. Proton gradiyentinde ve oksidatif fosforilasyonda bozulma meydana gelir. Reperfüzyonun erken dakikalarında oluşan bu mPTP'lerin açılması, nekroz ve apoptosizin patogeneziyle yakın ilgilidir. Ayrıca reversibl iskemik değişikliklerden irreversibl hücre ölümüne geçişte anahtar faktör olabilir. mPTP'lerin açılması, reperfüzyonun ilk anlarında gözlenen oksidatif stres ve buna bağlı mitokondriyal kalsiyum yüklenmesi tarafından tetiklenir. Reperfüzyonun ilk dakikalarında başlayan bu olaylar, dokuda kapiller

permeabilite artışı, no-reflow fenomeni gibi daha geç oluşan manifestasyonları tetikleyebilirler^{88,89}.

2.4 Reperfüzyon hasarının değerlendirilmesinde kullanılan parametreler

GSH/GSSH oranı: İndirgenmiş glutatyon/yükseltgenmiş (okside) glutatyon oranı oksidatif stres gelişiminin ve serbest radikal oluşumunun bir indikatörüdür. Glutatyon homeostazisinin sürdürülmesi oksidatif strese karşı majör savunma mekanizmalarından biridir^{90,91,92,94}(ŞEKİL 2). İndirgenmiş glutatyon, süperoksit radikallerin ortadan kaldırılmasında glutatyon peroksidaz enziminin etkisi için substrat olarak kullanılmaktadır. Bu aynı zamanda kalsiyum bağımlı ATPaz ve glikolitik enzimlerin disülfid tiollerin hücre içi düzenleyicisi olarak etki etmektedir.



ŞEKİL 2: İntrasellüler antioksidan olarak glutatyonun aktiviteleri.⁹²

(GSH: Glutatyon, GSSH: Okside glutatyon, DHA: Dehidroaskorbat, AA: Askorbat, TH: Alfa-tokoferol, LOOH:Lipid peroksitler)

SOD: Süperoksid anyonunun (O_2^-) dismutasyonu sonucu H_2O_2 oluşumu katalizlenir. H_2O_2 'nin H_2O 'ya dönüştürülmesi ise glutatyon peroksidaz (GP) veya katalaz tarafından yapılır. SOD katalitik aktivitesindeki herhangi bir artış H_2O_2 oluşumunu artırdığından nötralizasyonu sağlamak amacıyla GP aktivitesinin de artması gerekmektedir. Burada birinci ve ikinci aşamadaki enzimlerin dengede olması hücreyi oksidatif hasardan korumaktadır. SOD, hücredeki SOR toksisitesinin düzenlenmesinde önemli rol almaktadır. Artmış SOD aktivitesi yüksek süperoksit iyonlarının oluşumuna yanıt olarak oluşmaktadır. Hücrelerdeki SOD ve GP aktivitesi arasındaki dengesizlik hücrelerdeki oksidatif stresin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Glutatyon peroksidaz, aynı zamanda glutatyonun yükseltgenmesinde etki etmektedir^{92,93,94,97-100}.

Katalaz: H_2O_2 radikalini su ve moleküler oksijene metabolize ederek reperfüzyon hasarından koruyan membrana bağlı bir peroksizom enzimidir. H_2O_2 aktivitesinin azaltılmasında glutatyon peroksidaza göre daha düşük aktivitedir. İlave olarak H_2O_2 oluşumunu, lipid peroksidasyonu ve vasküler hasarı sürprese eder⁹². Kısa süreli iskemi-reperfüzyonlarda antioksidan enzim aktivitesi artarken, tüketilen antioksidan enzimlerin yerine konulamaması nedeniyle uzun süren iskemi-reperfüzyonlarda enzim aktivitesinde azalma olmaktadır.

Lipid peroksidasyonu da serbest radikallerin önemli etkilerindedir ve sonuçta bu durum **malondialdehid (MDA)** oluşumuyla değerlendirilebilmektedir. Bu konuda aşağıda detaylı olarak anlatılmıştır.

Memeli dokularının hasarı, doymamış yağ asitlerinin lipid peroksidasyonuna neden olmaktadır. Esteraz ve lipooksijenaz enzimlerinin aktivasyonu **hidroksiperoksidazları** oluşturur^{93,95,96,97,98,103-106}. Oksidasyon reaksiyonlarında ilk lipid peroksil radikalleri (LOO \cdot) oluşur, daha sonra lipid hidroperoksidler (LOOH) oluşur. Fulminant hepatit, miyokard enfarktüsü ve şiddetli yanık lipid peroksid miktarında artışa neden olmaktadır. Antioksidanlarla tedavi durumlarında lipid peroksidasyon işlemlerinin azaltılabileceği kabul edilmektedir.

Çeşitli dokular içinde indirgenmiş ve yükseltgenmiş glutatyon transportu olduğundan kan glutatyon seviyesinin ölçülmesi de pratikte yapılabilmektedir.

Tiyobütirik asit (TBA): Lipid peroksidasyon aldehydleri (MDA gibi) ile reaksiyona giren ve biyolojik örneklerde lipid peroksidasyonunu değerlendirmek için sık kullanılan metodlardan biridir. Plazmadaki TBA ölçümü, hastalıklarda oksidatif stresi ve radikallerin neden olduğu lipid peroksidasyonunu artırmak için kullanılmaktadır^{91,92,98,99,101,102,104,105,107}.

Diğer taraftan uzamış iske mi sırasında hücre membran fosfolipidlerindeki de ğişiklikler irreversible hücre hasarının en önemli parametrelerinden biridir. **O-fosfoserin (OPS)** hücre membran ke falinlerinin önemli bir komponentidir ve total iskelet kası iskemisi sırasında sitozolik kalsiyumdaki artışa ba ğlı olarak fosfolipaz C'nin aktivasyonu sonrası salınabilmektedir¹⁰⁶.

2.5. İskemik Önkoşullanma

2.5.1 Tanım

Kritik bir iske mi periyodundan sonra bir organa kan deste ğinin yeniden sa ğlanması, hasar ve disfonksiyona yol açar ve reperfüzyon hasarı olarak tanımlanır. İske mi-reperfüzyon hasarı genellikle organ nakillerinde, majör organ rezeksiyonlarında ve şokta gözlenir. İske mik önkoşullanma (İÖ), kısa süreli iske mik süreçlerin, daha sonra oluşacak uzun süreli iske mi ve reperfüzyon hasarından organın korunmasını sa ğladığı adaptif bir cevaptır.

İske mik önkoşullanma mekanik veya farmakolojik olabilir.

2.5.2. Tarihçe

Farmakolojik yönden iske mik miyokard koruması Braunwald tarafından gündeme getirildiğinden beri (Maroko ve ark. 1971) 2 dekattır büyük bir hevesle araştırılmakta ancak halen günümüzde miyokardı iske miye karşı bu şekilde koruyacak bir ajan klinik kullanımda tedaviye girmemiştir.

İske mik önkoşullama ilk kez Murry ve ark. tarafından 1986 yılında tanımlanmıştır. Köpek koroner arterlerine 4 adet 5'er dakikalık iske mi ve reperfüzyon periyodları sonrasında 40 dakikalık iske miyle oluşan enfarkt alanında iyileşmeyi göstermişlerdir. Kalbin kendini iske miye dakikalar içinde adapte ettiğini saptamışlardır. Bu olaya klasik iske mik önkoşullanma denmiştir ve bu olay ratlarda (Liu & Downey, 1992), tavşanlarda (Liu ve ark. 1991) ve domuzlarda (Vahlhaus ve ark. 1998) olmak üzere pek çok türde gösterilmiştir.

Daha yakın zamanda da bu oluşan klasik önkoşullanmanın ardından birkaç gün sonra daha zayıf ikinci bir koruma periyodu oluştuğu gösterilmiştir. (Yellon & Baxter, 1995; Bolli et al., 1998).

Direkt incelemek mümkün olmasa da insanda da bu olayın gerçekleştiğine dair kanıtlar mevcuttur (Speechly-Dick et al., 1995; Ikonmidis et al., 1997).

İskemik önkoşullanma, karaciğer¹⁰⁸, beyin¹⁰⁹, spinal kord¹¹⁰, ve böbrek¹¹¹ gibi pek çok diğer doku da oluşturulabilmektedir. Bu olayın varlığı rat ve fare kalbinde^{112,113} ve tavşan spinal kordunda da¹¹⁴ de deneysel oluşturulabilmektedir.

2.5.3 Mekanizma (ŞEKİL 3)

İskemik önkoşullanmaya dahil olan moleküller temelde 3 grupta toplanabilir;

- a. İskemik önkoşullanmanın tetikleyicileri
 - A. Reseptöre bağımlı tetikleyiciler
 1. Adenozin
 2. Bradikinin
 3. Opioidler
 4. Siklooksijenaz ve lipooksijenaz ürünleri
 5. Norepinefrin
 6. Anjiotensin
 7. Endotelin
 - B. Reseptörden bağımsız tetikleyiciler
 1. Serbest radikaller
 2. Nitrik oksit
 3. Kalsiyum
- b. İskemik önkoşullanmanın mediatörleri
 1. G Proteinleri
 2. Fosfolipazlar
 3. Protein kinaz C
 4. Tirozin kinaz
 5. Mitojenle aktive edilen protein kinazlar
 6. Isı şok proteileri
 7. Endotoksin
 8. TNF- α
- c. İskemik önkoşullanmanın uç efektörleri
 1. ATP'ye duyarlı potasyum kanalları (K^+_{ATP})

2.5.3.1 Adenozin

Adenozin (ADO), bütün hücrelerde doğrudan ya da ATP'nin hidrolizi sonucunda oluşan lokal bir hormondur. Önce ATP iki yüksek enerjili fosfatını kaybederek anedozin

monofosfata (AMP) yıkılır. Daha sonra AMP, 5'-nükleotidaz enzimiyle defosforilasyon sonucu ADO'yu oluşturur. ADO'nun şimdiye kadar A1, A2 ve A3 olmak üzere üç reseptör alt tipi tanımlanmış ve klonlanmıştır¹¹⁵.

İlk olarak 1991 yılında Liu ve arkadaşları, tavşan kalbinde ADO reseptör blokajı ile önkoşullanmaya bağlı korumanın ortadan kalktığını göstermişlerdir¹¹⁶.

Daha sonraki yıllarda yapılan birçok çalışma ile İÖ boyunca sıçan¹¹⁷, tavşan¹¹⁸, köpek¹¹⁹, domuz¹²⁰ ve insan¹²¹ dokularında hücreler arası bölgede ADO seviyelerinin yüksek olduğu gösterilmiştir.

İskelet kasındaki İÖ'nün de yüksek miktarda adenozin ürettiği gösterilmiştir¹²².

İskemi kaynaklı ATP düşüşünün ardından, adenozin hücre zarını geçer ve basit difüzyonla interstisyel alana girer. İnterstisyel alandan parasellüler yıkanmayla intravasküler alana geçer (fizyolojik koşullarda yavaş şekilde %10'u).

İÖ çalışmaları, adenozinin önkoşullanmada, hem erken hem de geç dönemde farklı uç organ reseptörleriyle aracı rol oynadığını göstermişlerdir. Kalpte adenozin A1 reseptörü üzerinden bunu yapmaktadır. Adenozin reseptörleri cAMP düzeylerini düşürerek anti-adrenerjik etki de gösterirler. A1 reseptörü etkisini, protein kinaz C, tirozin kinaz¹²³, ısı şok proteinleri (HSP) ve MAPK aktivasyonu ile yapmaktadır. Kinazlar mitokondriyal K_{ATP} kanallarını modüle ederek yapmaktadır. A2 reseptörleri ise Peralta ve ark.'larının¹²⁴ gösterdiği gibi hepatic mikrosirkülasyonda rol oynamaktadır. A2 reseptörleri adenozinin vazodilatasyon ve antiobstrüktif etkilerinden sorumludur. Bu reseptörlerin aktivasyonu ve etkileri, endotele bağımlı ve bağımlı olmayan mekanizmalarla, NO salınımı üzerinden ve vasküler düz kasların relaksasyonu ile görülmektedir. A3 reseptörleri myositlerde bulunmaktadır.

Adenozinin etkileri içinde vazodilatasyon¹²⁵, lökosit adezyonunun, nötrofil ve trombosit fonksiyonunun¹²⁶, serbest radikal oluşumunun inhibisyonu sayılabilir.

Sonuç olarak A1 ve A3 reseptörlerinin uyarılması ile aktive olan PKC, önkoşullanmanın uç efektörlerinden olan sarkolemmal ve mitokondriyal ATP'ye duyarlı potasyum kanallarının (K_{ATP}) açılmasını sağlar.

2.5.3.2 Bradikinin

Kininler, memelilerden ve daha alt sınıftaki organizmalardan elde edilen genellikle 9-12 aminoasit rezidüsü içeren ve belli bir farmakolojik etki kalıbı gösteren peptidlerdir. Kininlerin genel olarak arteriyoller üzerinde vazodilatasyon, damar geçirgenliğinde artış,

dokulardaki ağrı reseptörlerini uyarıcı, deney hayvanlarının izole ileum ve jejunum doku örneklerinde güçlü kasıcı etkileri bulunmaktadır.

Bradikininler grubunda insan ve diğer memelilerden elde edilen ve yapıca birbirine çok benzeyen üç kinin vardır; bunlar bradikinin, kallidin ve metionil-lizil-bradikininidir. Sayılan üç kinin ve onları oluşturan plazma ve doku kallikreinlerin tümüne kallikrein-kinin sistemi adı verilir. Bu sistem prostoglandin (PG) sistemi, RAA sistemi, pıhtılaşma ve fibrinoliz sistemi ile yakın ilişki gösterir.

Kininler doku ve plazma kininojenler adı verilen globülinlerin kallikreinler tarafından hidrolizi ile oluşur. Kininojenlerin, molekül ağırlığı 110-200 kilodalton olan ve plazma dışına çıkamayan yüksek molekül ağırlıklı kininojen ve molekül ağırlığı 48-70 kilodalton olan ve dokulara yayılabilen düşük molekül ağırlıklı kininojen olmak üzere iki tipi bulunmaktadır. Kininojenleri kinine çaviren kallikreinlerin, doku kallikreini ve plazma kallikreini olmak üzere iki türü mevcuttur. Bu bölgelerde inaktif prekürsör olan prekallikrein halinde bulunur ve aktifleşmesi hageman faktör tarafından gerçekleştirilir. Doku ve plazmada oluşan kininler kininaz I ve II (anjiotensin dönüştürücü enzim ; ADE) gibi proteolitik enzimler aracılığıyla hızlı bir şekilde yıkılır. Bu hızlı yıkım nedeniyle bradikininin yarılanma ömrü 0,27 dakika, kallidinin ise 0,32 dakika kadardır¹²⁷.

Bradikinin ve kallidinin, guanozin trifosfat bağlayan düzenleyici (G) proteinleri ile kenetli B1 ve B2 reseptörleri bulunmaktadır. B1 reseptörler normal dokularda bulunmazlar; iltihap gibi patolojik durumlarda oluşurlar. B1 reseptörler belirli düz kasların kasılmasından ve kollajen sentezinin artırılması ile hücre iyileşmesinin uyarılmasından ve doku onarımından sorumludurlar. B2 reseptörlerinin afferent sinir uçlarında bulunanları, bradikininin, ağrı yapıcı ve refleks oluşturucu etkisine aracılık ederler. Damar endotelinde bulunanlar ise bradikininin, endotelden NO, PG gibi endotel koruyucu vazodilatörleri salıverici etkilerine aracılık ederler.

Bradikininler, güçlü vazodilatör etki gösterirler. Bu etkisini esas olarak endotelden NO salıverici etkisiyle oluştururken, PGE₂ sentez ve salınımını artırması ve mast hücrelerinden histamin salıverilmesini artırması gibi etkilerle de vazodilatasyona katkıda bulunur¹²⁷.

İskemi sonrası hücreler arası bölgede bradikinin düzeyleri artar^{128,129}. Hücreler arası bradikinin düzeylerinin artması ADO düzeylerinin artmasından daha önce gerçekleşir^{130,131}. Bradikinin, İÖ sürelerinin veya siklus sayısının azaltıldığı durumlarda, önkoşullama koruması üzerinde adenzinden daha önemli rol oynar^{130,132}. Örneğin üç dakikalık İÖ periyotları bradikininini ön plana çıkarırken, bu sürenin on dakikaya çıkması ADO'nun önemini artırır¹³⁰. Bradikinin B2 reseptörlerini seçici olarak bloke eden icatibant'ın (HOE-140) önkoşullama öncesi ve önkoşullama sırasında uygulanması İÖ'nün koruyucu etkilerini

ortadan kaldırır^{128,133}. Yapılan bir çok çalışma ile bradikinin uygulamasının önkoşullamaya benzer koruyucu etki oluşturduğu gösterilmiştir^{128,132,134}. Bradikinin, B2 reseptörleri aracılığıyla NO ve prostosiklin salıverilmesini artırarak önkoşullama korumasını tetikler^{130,128,132,134}.

2.5.3.3 Opioid Reseptörleri

1970'lerin başında santral sinir sisteminde (SSS) morfin ve benzeri ilaçların etkilediği opioid reseptörlerinin varlığının radyoligand bağlama yöntemleriyle gösterilmesi, beyindeki bazı alanların elektriksel uyarılmaları sonucu analjezi oluşması ve özellikle bunun opioid antagonistleriyle önlenmesi SSS'de opioid nöromedyatörlerin bulunduğu öngörülmesine neden olmuştur. Opioid reseptörleri aracılığı ile SSS'de etki oluşturan bu peptidlere, endojen opioid peptidler veya endorfinler ya da opiopeptinler adı verilmiştir. İçinden çıktıkları prekürsör peptidin türüne göre, opioid peptidler dört gruba veya sisteme ayrılırlar. Bu sistemler proopiomelanokortin (POMK) sistemi, proenkefalin sistemi, prodinorfin sistemi ve nosiseptin/orfanin FQ sistemidir.

POMK sistemi, beta-endorfin ve endomorfinleri kapsar. Beta endorfin mü reseptörlerine yüksek afinite gösterir. Met-enkefalin ve lö-enkefalin gibi endojen opioid peptidler proenkefalin sistemine dahildirler ve delta ile mü reseptörlerine yüksek afinite gösterirler. Prodinorfin sistemini oluşturan dinorfin-A, dinorfin-B, a-neoendorfin ve b-neoendorfin opioid reseptörlerden kapa tipine yüksek afinite gösterirler. Nosiseptin/orfanin sisteminde ise nosiseptin, orfanin-2 ve nosisttin gibi endojen opioid peptidler bulunur. Opioid reseptörler mü, delta, kapa ve nosiseptin/orfanin FQ olmak üzere dört tiptir. Halen bilinen opioid reseptörlerinin tümü G-proteinleri ile kenetlidirler¹³⁵.

Domuz, tavşan ve sıçanlarda İÖ ile elde edilen korumanın opioid reseptör antagonisti olan naloksan ile blokajı, bu reseptörlerin önkoşullanmaya bağlı korumada rol aldıklarını düşündürmüştür^{136,138}. Bu etkiyi delta reseptörleri üzerinden gerçekleştirirler^{139,140}. Kappa reseptörlerinin İÖ'deki rolü tartışmalıdır^{140,141}. Önkoşullayıcı siklus sayısının artırılması delta reseptörlerinin korumadaki rolünü azaltır¹³⁷. Opioidler ile oluşturulan korumanın PKC inhibitörleri ve ADO reseptör antagonistleriyle ortadan kaldırılabılır olması ADO ve opioid reseptörlerinin benzer mekanizmalarla etki oluşturmalarını düşündürmüştür^{136,138,142,143}.

2.5.3.4 Siklooksijenaz ve lipooksijenaz ürünleri

Siklooksijenaz enzim ürünü olan prostoglandinlerin önkoşullama tetikleyici etkisi kanıtlanamazken, lipooksijenaz ürünlerinin İÖ korumasında rol aldığı yönünden kanıtlar mevcuttur. Sıçanlarda ya da tavşanlarda aspirin uygulamasıyla siklooksijenaz enziminin bloke edilmesiyle önkoşullama arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir^{144,145}. 12-lipooksijenaz enzim eksikliği bulunan farelerde ve 12-lipooksijenaz enzim inhibitörü uygulanan sıçanlarda önkoşullama koruması tamamen ortadan kaldırılabilmiştir¹⁴⁶.

2.5.3.5 Norepinefrin, Anjiyotensin, Endotelin

Endotelin ET1, anjiyotensin AT1 ve α 1-adrenerjik reseptörler kalpte PKC ile ilişkilidirler. Bu reseptörlerin eksojen olarak uyarılması önkoşullama korumasını taklit ederken, reseptör blokerlerinin uygulanmasının herhangi bir etkisi gözlenmemiştir. Bu durum norepinefrin, anjiyotensin ve endotelinin endojen seviyelerinin önkoşullama korumasını uyaracak düzeye çıkamamasıyla açıklanmıştır^{147,148}.

2.5.3.6 Serbest Radikaller

Antioksidan olan N-(2-mercaptopropionyl)-glycine (MPG) ve radikal temizleyici özelliği olan dimetiltiyöre uygulamasının beklenmedik bir şekilde önkoşullama korumasını bloke etmesi serbest radikallerin sadece hasar oluşturmadığını, aynı zamanda düşük konsantrasyonlarda önkoşullamayı tetikleyebileceklerini göstermiştir^{149,150}. Birden fazla önkoşullayıcı siklus uygulanması durumunda ADO, bradikinin seviyeleri ve opioid reseptörlerinin uyarılması önkoşullamayı tetikleyecek düzeydedir ve ortamda serbest radikaller bulunmasa bile koruma gözlenebilir. Siklus sayısının azaltılması ile oluşan düşük miktarlardaki serbest radikal konsantrasyonu, diğer tetikleyicilerin yetersiz olması durumunda önkoşullamayı uyarabilir¹⁴⁹. Düşük miktarlardaki serbest radikallerin önkoşullamayı tetikleme mekanizması net olmamakla birlikte, bu etkisini reseptörlerden bağımsız bir şekilde G-proteinlerini, protein kinazları ve K^+ _{ATP} kanallarını aktive etmesiyle oluşturduğu düşünülmektedir¹⁵⁰⁻¹⁵³.

2.5.3.7 Nitrik Oksit

Önkoşullamanın erken fazı boyunca bradikinin ve ADO tarafından eNOS'un uyarılmasıyla NO salınımı gerçekleşir¹⁵⁵. NO, dönüştüğü peroksinitrit aracılığıyla doğrudan veya PKC aktivasyonuna yol açarak K^+ _{ATP} kanallarının açılmasına neden olur^{156,157}. Tavşan

kalbindeki önkoşullama modelinde NOS inhibitörü olan L-N-nitro-arginine (L-NNA) uygulanmasının önkoşullama korumasını azalttığı gözlenmiştir¹⁵⁸. Keçi kalbinde yapılan çalışmalarda da aynı sonuca ulaşılmıştır¹⁵⁹. Ayrıca NO, serbest radikal oluşumunun önemli bir nedeni olan nötrofillerin koroner endotele yapışmasını önleyerek korumaya katkıda bulunur¹⁶⁰. Tartışılmakla birlikte NO'un mikrovasküler vazodilatasyon, antiaritmik ve ısı şoku proteinlerini uyarıcı etkileriyle de korumaya katkıda bulunduğu düşünülmektedir^{154,160-162}.

Tavşan kalbinde, L-NNA ile korumanın geç fazının oluşmadığı gözlenmiştir¹⁶³. Benzer sonuçlara iNOS inhibitörleri olan aminoguaenidin ve deksametazon kullanılarak yapılan deneylerde de ulaşılmıştır^{157,158}. Tavşanlarda nitrogliserin uygulaması geç dönemde görülen miyokardiyal sersemlemeyi azaltırken, beraberinde PKC inhibitörlerinin uygulanması durumunda bu etki ortadan kalkmıştır¹⁶⁵.

Korumanın geç fazında PKC'nin başlattığı bir dizi reaksiyonla önce tirozin kinaz, sonrasında mitojen aktivasyonlu protein kinaz (MAPK) aktive olur. MAPK iNOS'u uyararak NO oluşumunu sağlar. Erken fazda gerçekleştiği gibi NO, peroksinitrit formasyonuna dönüşür ve doğrudan veya PKC üzerinden K^+_{ATP} kanallarını aktive eder¹⁵⁹⁻¹⁶⁷.

2.5.3.8 Kalsiyum

L tipi kalsiyum kanallarının kronik olarak bloke edildiği insan kalbinde önkoşullamanın olmayışı¹⁶⁸, domuzlarda kalsiyum kanal blokörü olan lizodipin uygulamasının önkoşullama korumasını zayıflatması¹⁶⁹ ve İÖ'nün reperfüzyon sırasında mitokondriyal ve intrasellüler kalsiyumu düşürdüğünün gösterilmesi¹⁷⁰, kalsiyumun İÖ'da rol oynadığını düşündürmüştür.

2.5.3.9 G proteinleri ve fosfolipazlar

Reseptör aracılı mekanizmalarla önkoşullamayı tetikleyen moleküller, G proteinleri ile kenetlidirler. Bunlardan ADO ve opioid reseptörleri kalpte inhibitör G proteini (G_i) ile kenetlidirler^{171,172}. Reseptör-G protein etkileşimi fosfolipaz C (PLC) enzimini aktifler. PLC membran fosfolipidlerinden fosfatidil inozitol 4,5-bifosfatın hidrolizini hızlandırır. Bu hidroliz sonucunda inozitoltrifosfat (IP_3) ve diaçilgliserol (DAG) oluşur. IP_3 endoplazmik retikulumdan Ca^{2+} salıverilmesini artırırken, DAG PKC'yi aktifler¹⁷³.

ADO, G_i proteinleri aracılığıyla, serbest radikaller doğrudan fosfolipaz D (PLD) enzimini aktifleyebilirler^{171,174,175}. PLD aktivasyonu ile fosfatidilkolin hidrolizi hızlanır,

bunun sonucunda fosfatidik asit oluşur. Fosfatidik asit fosfohidrolaz enzimi tarafından DAG'e dönüştürülür ve PKC aktiflenir¹⁷³.

FLC enzimi ile DAG üretimi çok hızlı başlar fakat yarılanma ömrü 30 saniyedir. PLD enzimi ile DAG üretimi daha geç başlar ve PKC'nin uzamış aktivasyonu ile ilişkilidir¹⁷⁶.

2.5.3.10 Protein kinaz C

PKC, substrat proteinlerin serin veya treonin kalıntılarını fosforile eden kinaz grubunun bir üyesidir. Ping ve ark. tavşan kalbinde yaptıkları çalışmada PKC'nin 11 değişik izoformunu belirlemişlerdir¹⁸⁰. PKC izoenzimleri aktif halde değilken nükleus ve perinükleer bölgelerde bulunurlar. Aktive edildikleri zaman hücre içinde hareket ederler ve hücre içi yapıları kendilerine özgü reseptörler aracılığı ile etkilerler^{181,182}. Aktive PKC izoformları sitoplazma ve hücre membranlarında bulunan çeşitli efektör molekülleri fosforilleyip etkilerini düzenler¹⁷⁹. (ŞEKİL 3)

Aktive PKC izoformları K^+_{ATP} kanallarını etkileyerek önkoşullama korumasına dahil olur. Korumanın erken fazında PKC, mitokondriyal ve sarkolemmal K^+_{ATP} kanallarını doğrudan etkileyerek etki gösterir^{177,178,183}. Geç fazda ise PKC, tirozin kinazı (TK) aktive ederek başlattıkları bir dizi reaksiyon aracılığıyla K^+_{ATP} kanallarını aktive eder¹⁷⁷.

PKC aktivasyonunun zamanlaması önkoşullama korumasında kritik bir öneme sahiptir. Tavşan ve sıçan kalplerinde PKC'nin spesifik inhibitörü olan staurosporinin önkoşullayıcı iskemi döneminde uygulanması korumanın oluşumunu bloke etmezken uzun süreli iskemi öncesinde uygulanması önkoşullama korumasının oluşumunu engellemiştir. Bu verilerden yola çıkılarak PKC aktivasyonunun uzun süreli iskemi öncesinde olduğu sonucuna varılmıştır¹⁸⁴.

Tavşan kalbinde yapılan bir çalışmada PKC'nin ϵ ve η izoformları, sıçan kalbinde ise ϵ , η ve α izoformları izole edilebilmiştir^{180,185}. Önkoşulllanmış kalplerde bir çok PKC izoenzimi belirlenmiş olmasına rağmen sadece ϵ izoformunun korumada aktif rol aldığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir^{182,186,187}. Ancak daha büyük deney hayvanlarında PKC'ye alternatif fakat aynı zamanda onunla paralel hareket eden bir sinyalleşme mekanizmasının olduğu ve bunun da TK olabileceği ileri sürülmüştür¹⁸⁸. Sıçan kalbinde de alternatif TK aktivitesinin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur^{185,189}.

2.5.3.11 Tirozin kinaz

Hücredeki serin-treonin kalıntılarını etkileyen PKC'ye benzer şekilde, tirozin kalıntılarını fosforilleyen kinaz grupları da mevcuttur. Bunlar TK olarak isimlendirilmektedir¹⁹¹. TK'ların reseptör ve sitozolik olmak üzere iki formu mevcuttur. Reseptör TK'lar FLD aracılığıyla PKC'yi aktive ederek önkoşullamaya dahil olurlar¹⁹².

Fakat yapılan çalışmalar sitozolik TK'ların da önkoşullamada daha önemli rol oynadıklarını göstermiştir. PKC, bir tirozin kinaz olan mitojenle aktive edilen protein kinazı (MEK), o da mitojenle aktive edilen protein kinazı (MAPK) fosforilasyon suretiyle aktive eder. Sonuçta oluşan MAPK, iNOS aktivasyonu ile NO oluşumunu sağlar. NO, peroksinitrite dönüşerek doğrudan veya PKC'yi aktive ederek dolaylı olarak sarkolemmal ve mitokondriyal K^+_{ATP} kanallarını aktive eder. Bu mekanizma ile önkoşullama korumasının geç fazında ortaya çıkar^{190,192,193}.

2.5.3.12 Mitojenle aktive edilen protein kinazlar

Dokulardan elde edilen bir grup kinaz MAPK olarak isimlendirilmiştir. Tüm MAPK'lar TK ailesinden olan MEK'ler tarafından fosforilasyon suretiyle aktive edilirler. MAPK'lar da MAPK'larla aktive edilen protein kinaz-2 (MAPKAPK) ve p90 ribozomal S6 protein kinaz-2 (p90rsk) gibi distal kinazları aktive ederek etkilerini gösterirler. Bu aktivasyon sırasında düşük molekül ağırlıklı ısı şoku proteini olan HSP27 de fosforillenir^{195,196}.

Genel olarak MAPK'lar çekirdekte özgül genlerin transkripsiyonu ve/veya ribozomlarda gerçekleşen translasyonu stimüle edebilirler, bazı yapısal faktörlerin aktivasyonunu sağlayabilirler. Bu etkileriyle hedef hücrelerde proliferasyon, farklılaşma, hipertrofi, morfolojik değişimler, apoptozla hücre ölümünün engellenmesi, glikojen ve ufac ısı şoku proteinlerinin sentezinin artırılması ve enerji metabolizmasının düzenlenmesi gibi olaylara aracılık ederler¹⁹⁴.

2.5.3.13 Isı şoku proteinleri

Isı şoku proteini olan HSP27, MAPKAPK-2 tarafından fosforillenerek aktive edilir^{197,198}. HSP27'nin hücre içi proteinlerin spesifik olmayan agregasyonunu önlediği, aktin filamentlerinin organizasyonunu sağladığı, oksidatif stres ve ısı şoku sonrasında aktin filamentlerinin stabilizasyonunda görev aldığı zannedilmektedir^{199,200}.

Tavşan ve sıçan modellerinde hipertermiye önkoşullamanın geç fazında ortaya çıkan korumayı artırdığı ve bu dönemde HSP27 yüksekliğinin korumanın boyutuyla pozitif bir ilişki

içinde olduğu gözlenmiştir^{201,202}. Benzer şekilde sıçanlarda vücut ısısının 40-42 °C'ye yükseltilmesinin, reperfüzyondan 48 saat sonra ortaya çıkan aritmiler üzerinde olumlu etkileri olmuştur^{202,203}. Önkoşullama korumasındaki rolü ile ilgili yapılan bir çok çalışmaya rağmen HSP27'nin bir mediyatör mü olduğu ya da sadece aktin filamentlerinin iskemik strese maruziyeti sonucu yükselen bir belirteç mi olduğu açıklığa kavuşmamıştır^{203,204}.

2.5.3.14 Endotoksin

Toksik olmayan bir endotoksin olan monofosforil lipid A'nın (MLA) düşük dozlarda, tavşan ve sıçan kalplerinde reperfüzyon hasarına karşı erken ve geç dönemde koruyucu etki oluşturduğu gözlenmiştir²⁰⁵⁻²⁰⁷. Köpeklerde ise MLA uygulaması doza bağımlı olarak korumanın geç fazını uyarmıştır. MLA ile oluşan korumanın erken ve geç fazı, K⁺_{ATP} kanal blokörü olan glibenklamid uygulamasıyla sonlandırılabilmiştir²⁰⁸.

Yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar endotoksinin, önkoşullamanın erken ve geç fazındaki koruyucu etkisinin K⁺_{ATP} kanalları üzerinden olduğunu göstermiştir. Endotoksin, korumanın geç fazında iNOS aktivasyonu ile bu etkiyi gösterirken, erken fazda PKC'yi uyararak K⁺_{ATP} kanallarını etkiler²¹⁰.

2.5.3.15 Tümör Nekroze Edici Faktör- α

Makrofajlardan salınan tümör nekroze edici faktör- α (TNF- α) proinflamatuvar, antitümoral ve antiviral etkinlik gösterir²¹¹. TNF- α 'nın dokulardaki miktarı iskemi süresince artar^{212,213}. Miyokard iskemisi geçiren hastalarda TNF- α 'ya karşı gelişen antikorların doku hasarını azalttığı gözlenmiştir²¹⁴. Tavşan kalbinde yapılan çalışmalarda ise TNF- α uygulaması önkoşullama korumasını bloke etmiştir^{212,213}.

2.5.3.16 ATP'ye duyarlı potasyum kanalları

K⁺_{ATP} kanalları, hücrede ATP düzeylerinin yeteri kadar yüksek olduğu durumlarda kapalıdır. İskemi gibi ATP düzeylerini düşüren olaylarda aktive olur²¹⁶. Kalpteki K⁺_{ATP} kanalları sarkolemma ve mitokondri iç zarında yerleşmişlerdir²¹⁵.

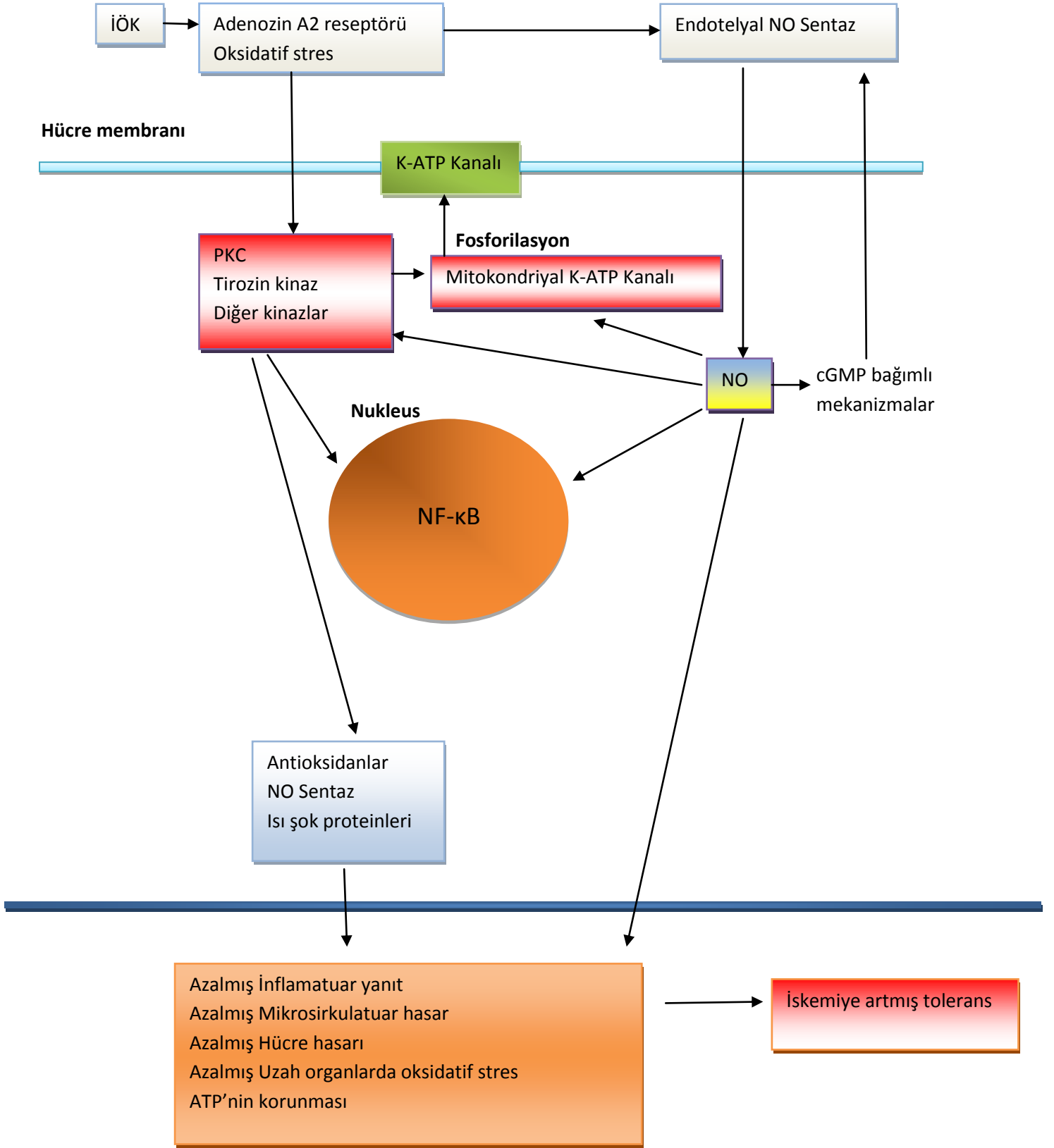
Sarkolemmal K⁺_{ATP} kanallarının aktivasyonu, hücre içinden dışına doğru potasyum iyonunun akışını hızlandırır ve repolarizasyon hızlanır. Bu etkiyle beraber voltaj bağımlı kanallardan akışın azalması sonucunda hücre içi Ca²⁺ konsantrasyonlarının düşmesi iskemik hasarı azaltır^{217,218}.

Mitokondriyal K⁺_{ATP} kanal aktivasyonunun korumaya nasıl katkıda bulunduğu tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu konuda iki görüş öne sürülmüştür. Bu görüşlerden ilki

mitokondriyal K^+_{ATP} kanal aktivasyonunun mitokondride Ca^{2+} aşırı yükünü engellediği ve bu etkiyle Ca^{2+} 'un mitokondriyal yapılar üzerindeki muhtemel hasarını önlediğidir²²⁰. Diğeri ise mitokondriyal K^+_{ATP} kanal aktivasyonunun aslında bir uç efektör olmadığı, sonrasında henüz aydınlatılmamış bir çok mekanizmanın tetikleyicisi olduğudur^{221,222}.

Hücredeki K^+_{ATP} kanallarını bloke eden veya aktive eden maddeler kullanılarak yapılan bir çok çalışmada, kanal aktivasyonunun önkoşullama koruması üzerine etkisi net bir şekilde görülmüştür²²³⁻²²⁵.

K^+_{ATP} kanallarının önkoşullama korumasındaki etkileri anlaşıldıktan sonra, hangi yerleşimdeki kanal aktivasyonu daha fazla etkilidir sorusu gündeme gelmiştir^{215,220,226,227}. Sıçan ve tavşan kalplerinde mitokondriyal K^+_{ATP} kanalları üzerinde aktive edici etkisi olduğu varsayılan diazoksit ile yapılan çalışmalarda koruyucu etki gözlenmiştir^{219,220,228}. Paralel olarak mitokondriyal K^+_{ATP} kanallarını bloke ettiği varsayılan 5-hidroksidekanoik asit (5-HD), tavşan ve sıçan kalplerinde korumayı bloke etmiştir^{219,229}. Bu ve benzeri çalışmalardan yola çıkılarak sadece mitokondriyal K^+_{ATP} kanallarının korumada etkili olduğu öne sürülmüştür. Fakat sarkolemmal K^+_{ATP} kanallarını bloke eden HMR 1098 ya da HMR 1883 kullanılarak diazoksitle oluşturulan korumanın ortadan kaldırılabilmesi üzerine; kullanılan aktivatör veya blokerlerin varsayıldığı kadar seçici olmadığı, mitokondriyal K^+_{ATP} kanalları daha fazla olmak üzere her iki kanalın da korumada etkili olduğu ileri sürülmüştür²³⁰⁻²³².



ŞEKİL 3 : İskemik Önkoşullama Mekanizması. (PKC: Protein kinaz C, NO: Nitrik oksit, cGMP: Siklik guanozin monofosfat)

2.5.4 Farmakolojik iskemik önkoşullama

Önkoşullanma mekanizmasıyla ilgili olarak yapılan incelemeler, gelecekte farmakolojik olarak bunu sağlayan ajanların insanlığın kullanımına katılabileceği umudunu doğurmuştur.

PKC reseptör agonistlerinin intrakoronar verilmesi kalbi ilk 1 saat için önkoşullanmış faza sokarlar. İntravenöz olarak verilen Adenozin A1 selektif ajanların (Tsuchida ve ark. 1994), opioidlerin (Schultz ve ark. 1996, Miki ve ark. 1998), A3 adenozin agonistlerin (Auchampach ve ark. 1997) ve adenozin/norepinefrin karışımının (Cohen ve ark. 1997) bu etkiyi sağladığı gösterilmiştir.

İskeminin erken döneminde verilen fosfataz inhibitörlerinin de efektif ve yararlı olduğu görülmüştür (Weinbrenner ve ark. 1998). Yine de bu etkileri halen sonlanım noktası miyokard enfarktüsü olan bir in situ çalışmada gösterilememiştir.

İnsanlarda klasik önkoşullamayla, kalbi korumak amacıyla yapılan daha efektif bir yaklaşım önkoşullama eşiğini düşürmektir. Örneğin “acadesine” denen adenozin regüler edici ajan iskemi sırasında adenozin salınımını artırarak önkoşullama eşiğini düşürür (Tsuchida ve ark. 1993). Yine aynı şekilde adenozin transport inhibitörü olan dipiridamol da bu etkiyi yapmaktadır (Miura ve ark. 1992). Benzer sonuçlar anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleriyle de elde edilebilmektedir. Çünkü ADE sadece anjiyotensin II oluşumunu sağlamakla kalmamakta aynı zamanda bradikinin de azaltmaktadır. Sonuç olarak ADE inhibitörü olan kaptopril bu etkiyle önkoşullama eşiğini azaltmaktadır (Miki ve ark. 1996). Bir nötral endopeptidazın da in situ tavşan kalbinde önkoşullamayla kardiyak koruma sağladığı gösterilmiş ve bunun nedeninin artmış bradikinin düzeyi olduğu düşünülmüştür (Nakano ve ark. 1998)²³³.

2.5.5 Uzak İskemik Önkoşullama

Bir organa uygulanan iskemi-reperfüzyon epizodları başka bir organda iskemiye karşı dayanıklılık sağlamaktadır; bu yöntem uzak İÖ olarak adlandırılır²³⁴. Uzak İÖ ilk olarak 1993’ te kalpte gösterilmiştir²³⁶. Deneysel ve klinik araştırmalar kalbe uygulanan İÖ’ nın kalp dışında akciğer ve diğer organlarda İRH’ nı azalttığını göstermiştir^{237,238}.

Cheung ve ark.²³⁵ kardiyak cerrahi geçiren çocuklarda, alt ekstremiteye uygulanan İÖ’ nın (beşer dk’ lık dört döngü) miyokard fonksiyonuna etkilerini araştırmışlar ve uzak İÖ grubunda miyokard fonksiyonunun daha iyi, miyokard hasarının ise daha az olduğunu

bulmuşlardır. Başka bir çalışmada kısa periyodlar halindeki ekstremitelerde iskemisinin miyokarddaki enfarkt alanını %50 oranında azalttığı gösterilmiştir²³⁷.

Renal arter İÖ ile miyokarddaki koruyucu etkinin araştırıldığı bir çalışmada oluşan koruyucu etkinin adenozin reseptör antagonisti ile ortadan kalktığı bulunmuştur²³⁴. Uzak İÖ'nün mekanizmasında adenozin, bradikinin, norepinefrin ve ATP bağımlı K⁺ kanallarının rol oynadığı düşünülmektedir²³⁷.

2.6. Böbrek

2.6.1. Genel bilgiler : Anatomi ve Histoloji

Hilum sinirlerin girdiği, kan ve lenf damarlarının girip çıktığı ve üreterin çıktığı yerdir. Üreterin üst kısmı olan renal pelvis iki ya da üç majör kalikse bölünmüştür. Her majör kaliksten minör kaliksler dallanır.

Böbrek dışta korteks, içte medulla olmak üzere iki bölüme ayrılabilir. Renal medüllada konik, piramidal şekilli medüller piramitler bulunur. Bunların tabanından kortekse doğru uzanan medüller ışınlar, böbreğin fonksiyon gören ünitesi olan nefronlar ve bir ya da daha çok sayıda toplayıcı kanallardan oluşur.

Nefronlar

Her böbrek 1-4 milyon nefron içerir. Nefron, renal cisimcik (renal corpuscule), proksimal kıvrımlı tübül, Henle kulbu'nun ince ve kalın uzantıları ve distal kıvrımlı tübülden oluşmaktadır. Toplayıcı tübüller ve kanallar nefronlarda üretilen idrarı toplayarak böbrek pelvisine iletirler. Renal cisimciği, kapiller bir yumak olan glomerülden oluşmuştur. Bu yumak "Bowman Kapsülü" denen iki tabakalı epitelyal bir kapsülle sarılmış durumdadır. İç tabaka viseral, dış tabaka parietal tabaka adını alır. İki tabaka arasında, kapiller duvarından ve viseral tabakadan süzülen sıvının toplandığı idrar boşluğu bulunmaktadır. Her renal cisimcikte, afferent arteriyollerin girdiği ve efferent arteriyollerin çıktığı bir damar kutbu, proksimal kıvrımlı tübüllerin başladığı noktada ise bir idrar kutbu bulunur.

Viseral tabakadaki hücrelerin gövdelerinden birkaç primer uzantı şekillenir ve bu hücreler podositler adını alır. Her bir primer uzantı pedisel denen çok sayıda sekonder uzantı oluşturur. Pediseller glomerülün kapillerlerine sarılmış durumdadır.

Podositlerin sekonder uzantıları birbirleriyle aralarında 25 nm'lik mesafe olacak şekilde kenetlenirler, bu aralıklar filtrasyon yarıklarını oluşturur. Podositlerin stoplazmasında bunların kasılabilmesini sağlayan aktin mikrofilament demetleri vardır.

Glomerül kapillerlerinde, endotel hücreleri vepodositlerin yanı sıra iki ya da daha fazla sayıdaki kapilleri ortak olarak saran bazal laminanın kılıfının bulunduğu bölgelerde kapiller duvarına tutunan mezangiyal hücreler yer alır.

Nefronların glomerülden sonra idrarı oluşturan sırasıyla **proksimal kıvrımlı tübüller, Henle kangalı, distal kıvrımlı tübüller ve toplayıcı tübüller ve kanallar** denen bölümleri vardır.

Jukstaglomerüler Aparat

Renal cisimciğin hemen bitişiğinde aferent arteriyolün tunika mediasında modifiye düz kas hücreleri bulunmaktadır. Bu hücelere jukstaglomerüler hücreler adı verilmektedir. Bu hücreler kan basıncının regülasyonunda önemli rol oynamaktadırlar. Bunlar, anjiyotensinojeni anjiyotensin I'e dönüştürecek olan **renin** hormonunu salgırlarlar.

Her böbrek kanı renal arterden alır. Renal arter organa girmeden önce genellikle iki dala ayrılır. Dallardan birisi böbreğin ön bölümüne giderken diğeri arka kısma uzanır. Bu iki dal henüz hilumda, renal piramitler arasındaki interlober arterleri oluşturan dalları uzatır. Kortikomedüller sınır düzeyinde, interlober arterler arkuat arterleri oluşturur. Arkuat arterlerden dik açılarla dallanan interlobüler arterler böbrek kapsülüne dik şekilde korteks içinde ilerler. Glomerül kapillerlerine kan taşıyan aferent arteriyoller interlobüler arterlerden ayrılır. Kan kapillerlerden geçerek eferent arteriyollere aktarılır²³⁹.

2.6.2. İskemi-reperfüzyon Hasarının Böbrek Üzerindeki Etkileri

İskemi sırasında küçük oranda serbest radikal oluşmaktaysa da, reperfüzyon döneminde dokunun yeniden oksijenlenmesinin ardından çok daha büyük miktarda serbest radikal oluşmakta ve bunlar da lipit peroksidasyona yol açarak hasarı artırmaktadırlar²⁴².

İR hasarının geriye dönebilmesi, böbrek tübüler hücrelerinin nefron boyunca hasarlı epitel hücrelerinin yerini alma ve yenilenme yeteneğine bağlıdır²⁴⁰⁻²⁴².

İskemik ATN tubulusların kısa segmentlerinin nekrozu ile karakterizedir. Lezyonların çoğu proksimal tubulusların düz kısmında ve çıkan kalın kolunda görülür fakat proksimal ya da distal tubulusların hiçbir segmenti lezyonsuz değildir. Tübüler nekrozun saptanması genellikle güç olup, dikkatli histolojik inceleme gerektirir. Sağlıkla ayırt edilmesi güç olan bazal membran rüptürü (tubuloreksis) ile birlikte dir. Çarpıcı ek bir bulgu distal tubuluslarda ve toplayıcı kanallarda proteinöz silendirlerin varlığıdır. Bunlar; Tamm-Horsfall proteini (normalde tubuler epitelium tarafından salgılanır) ile birlikte hemoglobin ve diğ er plazma

proteinlerinden oluşur. İnterstisyumda genellikle yaygın ödemle birlikte polimorfonükleer lökositler, lenfositler ve plazma hücrelerinden oluşan iltihabi infiltrasyon görülür²⁴³.

2.7. Abdominal Aort'un Cerrahi Hastalıkları

2.7.1. Anatomi

Aorta, T2-L1 intervertebral disk seviyesinde diyafragmada bulunan hiatus aorticus'tan geçerek abdomene girer ve L4 düzeyine kadar vertebral kolon boyunca uzanır. Bu düzeyde iliak arterlere ayrılır. Çapı 26-19 mm dir. Abdominal aorta'nın ventralinden çölyak trunkus, süperior mezenterik arter ve inferior mezenterik arter çıkar. Lateralinden renal, inferior frenik, orta suprarenal, testiküler-ovarian arterler çıkmaktadır. Dorsalden çıkan dalları ise lomber ve median sakral arterdir²⁴⁴.

- **Çölyak trunkus:** Abdominal aortanın 1. majör dalıdır. Çölyak trunkus, yaklaşık olarak 12. torasik vertebra düzeyinde abdominal aorta anteriorundan çıkış gösterir. Aortadan çıkımında minimal sol lateralde iken, distalinde öne ve sağ laterale doğru seyir gösterir^{245,246}. Abdominal aorta'nın en kalın dalı olan truncus coeliacus'un uzunluğu 8-40 mm arasında değişir ve pankreas ile splenik damarların üst sınırı üzerinde horizontal olarak öne doğru uzanır²⁴⁷.

Çölyak trunkusun en sık belirlenen yapısı ana hepatic arter, sol gastrik arter ve splenik arter olarak üç ana dala ayrılmasıdır^{245,246}.

Arteria mesenterica superior'un yaklaşık 1 cm üzerinde yer alan truncus coeliacus, üst abdominal organları (karaciğer, mide, duodenum, pankreas, dalak) besler²⁴⁷. Truncus coeliacus'un dallanması dikkate değer bir varyasyon zenginliğine sahiptir²⁴⁴.

-**Ana hepatic arter:** Truncus çölyakus'tan başlayan orta kalınlıkta bir arterdir. Bu arter trunkustan ayrıldıktan sonra sağa yönelir ve vena porta'nın anteryöründen iki terminal dalına ayrılır: Arteria hepatica propria ve arteriya gastroduodenalis. Arteria hepatica propria ligamentum hepatoduodenale küçük omentum içinde yukarı doğru seyrederek porta hepatis'e ulaşır. Arteria gastroduodenalis ise duodenumun ilk kısmının posteriorundan kaudale doğru ilerler^{248,249}. Ana hepatic arterin orijini ve dallanması çoğunlukla değişkendir²⁵⁰.

A. hepatica propria, porta hepatis'e gelince sağ ve sol dal (ramus) olarak ikiye ayrılır. Ayrıca porta hepatis'te sağ gastrik arteri verir, sağ hepatic arterden ise sistik arter çıkar.

-**Sol gastrik arter:** Sol gastrik arter % 90 çölyak trunkustan orijin almakla birlikte trunkustan çıkış yeri değişkendir. Çölyak trunkusun her hangi bir yerinden çıktıktan sonra yukarı ve sola yönelir. Midenin küçük kurvatürü boyunca ilerleyerek sıklıkla anterior ve

posterior dala ayrılır, posterior dalı sağ gastrik arter ile anastomoz yapar. Sol gastrik arter populasyonun % 25'inde aksesuar veya replase hepatik dal vererek karaciğerin kanlanmasını sağlar²⁵¹.

-Splenik arter: Çölyak trunkusunun çapı en geniş dalı olan splenik arter, tortiyozite göstermesi ile dikkati çekmektedir. Horizontal olarak midenin arkasında solda uzanır. Splenik arter'in dalları kısa gastrik arter, posterior gastrik arter ve pankreatik daldır.

-Süperior mezenterik arter : Süperior mezenterik arter truncus coeliacus'un yaklaşık 1 cm altından, L1 düzeyinde abdominal aorttan çıkar. Süperior mezenterik arter'in en önemli dalları jejunal ve ileal dal, pankreatikoduodenale inferior , arteria ileocolica, arteria colica dextra ve arteria colica media'dır. Orijininin 2-3 cm distalinde çok sayıda dal vererek ince barsak ve kolonun kanlanımını sağlaması, inferior mezenterik arter ile anastomoz oluşturması önemlidir.

-İnferior mezenterik arter: Süperior mezenterik arter iliak bifürkasyonun 3-4 cm proksimalinden orijin alır. Önemli dalları sol kolik arter, sigmoid arter, süperior rektal arterdir. Mezenter damarlarının birbirleri arasında zengin kollateral dolaşım vardır. Bu yan dal ağının zengin olması nedeniyle en azından iki ya da üç ana damarın tıkanması ya da ciddi darlığa sahip olması durumunda klinik bulgular ortaya çıkar.

-Renal arter: Ana renal arterler iki geniş dal olarak genellikle L1 ve L2 vertebralar düzeyinde, süperior mezenterik arterin hemen altında abdominal aortadan köken almaktadır. Vertebral kolon referans alındığında sağ renal arter orijini genellikle sola göre daha yukarıda yerleşimlidir^{252,253}. Sağ renal arter daha geniş olup VCI (vena cava inferior), sağ renal ven, pankreas başı ve desendan duodenumun arkasında seyrederek. Sol renal arter ise sol renal ven, pankreas gövdesi, splenik ven arkasında seyretmekte olup inferior mezenterik veni anteriordan çaprazlar. Renal arterler renal hilus düzeyinde 4-5 adet anterior ve posterior segmental dala ayrılırlar. Segmental arterler ise sırası ile arkuat, interlober, interlobüler arterlere ayrılırlar^{254,255,256,257}.

Renal arterlerin bir diğer dalı da inferior suprarenal arterlerdir.

2.7.2 Abdominal Aort Anevrizması

Abdominal aort anevrizması, subdiafragmatik aortanın normal çapının 1,5 katından daha fazla artması olarak tanımlanır²⁵⁸. Prevalansı yetişkin erkeklerde % 3 – 8,9²⁵⁹⁻²⁶¹, yetişkin kadınlarda %2,2'dir²⁵⁹. ABD'de her yıl 15 000 ölüm rüptüre abdominal aort anevrizması nedeniyle olmakta ve bu durum hastalığı ölüm sebepleri içerisinde 13. sıraya

çıkarmaktadır. Elektif anevrizma onarımının mortalitesi %1-5 arasında değişirken, acil onarımda mortalite %40-50 dolayındadır. 12 yıl süren bir araştırmada, çapı 26 mm aortu olan erkekler “normal” olarak kabul edilmiş ve takipte klinik olarak anlamlı anevrizma gelişmediği görülmüştür²⁶². Asemptomatik anevrizmaların takip altında bulunması rüptür riskini %49 düşürmektedir²⁶³. Ayrıca, ilginç olarak hayvan çalışmalarında, deneysel oluşturulmuş ateromatöz plakların geriletildiğinde anevrizmatik dilatasyon oluştuğu görülmüş²⁶⁴.

Elastin oranı torasik aortadan abdominal aortaya geçildiğinde dramatik olarak azalmaktadır²⁶⁵. Ek olarak biyokimyasal çalışmalar, anevrizmatik aorta duvarında medial ve adventisyal katmanlarda kollajen ve elastin düzeyinde anlamlı azalma olduğunu göstermiştir^{266,267}. Artmış plazma homosistein düzeyleri anevrizmalı hastalarda gösterilmiştir²⁶⁸. Anevrizmal aortada, hücre içi adezyon moleküllerinin (ICAM-1)²⁷⁰ artışı, inflamatuvar hücrelerin ve enzimatik aktivitelerin artmasına yol açmaktadır²⁶⁹.

Risk Faktörleri

- Yaş
- Tütün kullanımı
- Cinsiyet

3,0 cm'den büyük bir anevrizma bulunma olasılığı erkeklerde %4,3, kadınlarda %1,0 bulunmuştur^{271,272}.

- Aile Hikayesi
- Diabetes Mellitus
- Hipertansiyon
- Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
- Hiperlipidemi
- Karotis Stenozu
- Herni

İnguinal hernisi bulunan erkeklerde abdominal aort anevrizması prevalansı, böyle bir öyküsü olmayanlara göre anlamlı derecede yüksektir.

- Chlamydia pneumoniae

Pleiotropik etkileri de bulunan bir matriks metalloproteinaz (MMP) inhibitörü olan doksisisiklin, aortik duvardaki bağ doku degradasyonunu önleyebilmektedir^{273,274}. İntakt infrarenal anevrizması bulunan hastaların %75'i tanı anında asemptomatiktir²⁷⁵.

Tanı

Aortik anevrizmalar genelde fizik muayene sırasında sert, pulsatil bir abdominal kitle şeklinde tanınır. Bazı çalışmalarda, fizik muayenenin abdominal aort anevrizmasındaki tanı değeri, 3,0-3,9 cm arasında %29, 4,0-4,9 cm arasında %50 ve 5,0 cm üzerinde %76 bulunmuştur²⁷⁸. Şikayetler komşu yapılara bası, distal embolizasyon, disseksiyon, tromboz veya rüptür sonucuyla oluşabilir^{276,277}. Olguların yaklaşık %70'inde, aort duvarında bulunan kalsifikasyon, direkt radyografiyle doğru tanı konulabilecek düzeydedir. Torasik ve suprarenal aorta, üzerinde bulunan akciğer dokusuna ait hava nedeniyle, rutin ultrasonografi (USG) incelemesiyle görüntülenemeyebilir. Bilgisayarlı tomografi (BT), abdominal aort anevrizması onarımı planlandığında en uygun görüntüleme yöntemidir.

Çoklu planda görüntü alabilen spiral BT ve 3 boyutlu rekonstrüksiyon, renal, viseral ve iliak oklüziv hastalıklar gösterme açısından konvansiyonel anjiografinin yerini tutabilir²⁷⁹⁻²⁸¹. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yatay, dikey ve koronal planda iyonize radyasyon ve toksik kontrast ilaç gerektirmeden görüntü alabilmektedir. Gadolinium gibi nefrotoksik olmayan kontrast ajanlar damar anatomisinin görüntülenmesinde yardımcı olabilir. Mural trombüs aort anevrizmalı pek çok hastada, damar lümeninin normal bir parçası olduğundan, aortografi damar çap ve lümenin çapını belirlemede hatta anevrizmanın varlığını bile belirlemede yetersiz kalır.

Abdominal aort anevrizmasının kesin tedavisi, rüptürü önlemek amacıyla dilate segmentin prostetik greftle değiştirilmesidir. Abdominal aort anevrizma rüptürü tanısı veya şüphesi varsa, hastanın yaşına, anevrizmanın çapına bakılmaksızın acil onarım endikedir. Periaortik kan ekstravazasyonunun dokümantasyonunda BT veya MRG yararlı olabilir ancak bu bulgunun yokluğu, rüptür her an olabileceğinden cerrahi onarımı ertelemek için yeterli değildir. Küçük, asemptomatik anevrizmalı hastaların tedavisinde en önemli amaç, abdominal aort anevrizma rüptürü dışında başka bir nedenle kaybedilme olasılığı olanlarda gereksiz operasyondan kaçınarak rüptür riskini en aza indirmektir. Diğer taraftan, çapı 5,0 cm'den büyük asemptomatik hastalarda elektif cerrahi onarımın sağkalımı uzattığı gösterilmiştir. İki farklı klinik strateji yaygın olarak kullanılmaktadır; erken onarım (anevrizma tanısı konduğu anda onarım) ve gözlemsel bekleme (anevrizma çapını her 6 ayda bir ölçerek çağıın 5 cm üzerine çıkması veya genişleme hızının yılda 0,5 cm'den fazla olması), preoperatif risk değerlendirmesi, uzun dönem kardiyak mortalite de göz önünde bulundurularak yapılır ve bu majör cerrahi prosedürü geçirecek hastanın yarar görmesini bu anlamda sağlayacaksa

uygulanır. Operasyondan 6 ay öncesine ait miyokard enfarktüsü öyküsü postoperatif enfarktüs için güçlü indikatördür. Bu durumda, ambulatuvar EKG monitörizasyonu, egzersiz stres test, dipiridamol-talyum görüntüleme ve dobutamin stres ekokardiyografi gibi çeşitli kardiyak fonksiyon testleri uygulanmalıdır²⁸².

Operatif Teknikler

Rüptüre Olmamış Anevrizma, Tramsabdominal yaklaşım

Kişisel tercihler yanında, uzun orta hat insizyonu ve geniş transfers insizyon seçimi, hastalıklı segmente ulaşımdaki hız, postoperatif ağrı, insizyonel gerginlik, anevrizmanın genişliği, obezite derecesi ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı varlığına göre değişir. Orta hat insizyonu, supraçölyak aorta ve iliya arterleri içeren tüm abdominal kaviteye kolay ulaşım sağlar ve kapatılması da kolaydır. Anevrizmanın boyu, özellikle de üst ve alt sınırları, yine aynı şekilde komşuluğundaki arterler olan mezenterik, internal ve eksternal iliya arterler palpasyonla belirlenir. Distal emboli olasılığını en aza indirmek için, anevrizmanın proksimal ve distal bölgelerinin kontrolü sağlanmadan manipülasyondan kaçınılmalıdır. Distal aorta üzerindeki periton, mezenterin hemen solundan, longitudinal olarak açılır ve kesi distal duodenumun sol kenarından pankreasın alt sınırına kadar, ayrıca aşağıda iliya arterlere kadar indirilir. Üreterler, iliya arterleri önden çaprazlamaktadırlar ve bulunup korunurlar. Özellikle cinsel yönden aktif erkeklerde aortik bifurkasyonun ve proksimal sol ana iliya arterin geniş disseksiyonu, bu damarların yakınındaki özellikle anteriorundaki sempatetik sinirlere minimal hasar yaratmamak açısından önemlidir²⁸³.

Treitz ligamentinin disseksiyonundan sonra görünür duruma geçen inferior mezenterik ven gerekiyorsa bağlanabilir. Renal arterlere kadar uzanan (juktarenal) veya onları da içine alan (pararenal) anevrizmalarda bu ven disseke edilip yukarıya doğru retrakte edilmelidir.

Bir çalışmada 58 hastanın sol renal veni kesilmiştir. Ortalite yönünden veni korunan hastalarla aralarında fark saptanmamıştır. Bir ay sonunda, serum kreatinin düzeylerinde de fark görülmemiştir. Juktarenal aort cerrahisinde renal venin divizyonu güvenle yapılabilir²⁸⁴.

İlk olarak anterior aort duvarının altına anevrizmanın “boyun” kısmına doğru yapılır. Proksimal bölgenin iki parmakla hissedilip klemp konulması yeterlidir. Aortanın dönülmesi genelde tercih edilmez. Inferior mezenterik arter henüz tıkanmadıysa, küçük bir vasküler klemple veya ipe dönülerek veya silastik ile kontrol edilir. Bu aşamada özellikle de hipogastrik arter oklüdeyse bağlanmamalıdır veya anevrizmal hastalık nedeniyle feda edilmemelidir. Son dönemde hemostatik denge yönünden, kollagen kaplı “dacron” greftler daha popüler hale gelmiştir. Bu noktada operasyonda, vital bulgular ve idrar çıkışı izlenerek

klemp konmadan önce heparin uygulanır. Distal ve proksimal klemp konularak anevrizmal bölge dışlanır ve anevrizma longitudinal olarak, yukarıdaki kısımda laterale doğru uzatılarak, proksimal boyun “T” biçiminde açılır. Tüm mural trombüs ve ateromatöz kalıntılar anevrizma duvarından temizlenmelidir. Açılan anevrizmanın içinde, asistan lumbar arter orifislerinden gelen kanamaları gazlarla basarak kontrol eder. Lümenin içinde anevrizma boynunda oluşturulan bir hat posterior duvarda dikiş hattı olarak kullanılabilir. Orta hattan başlayarak çift iğneli No:0 prolenle dikilir. Aort duvarı ileri derecede hassas ise Dacron veya Teflon yamalar da sütür hattına iliştilir.

Yukarıdaki anastamoz tamamlandıktan sonra greft klempenir ve aortik klemp özellikle de posteriodaki kanamaları görmek için yavaşça kaldırılır çünkü distal anastamoz tamamlandıktan sonra manipülasyon büyük oranda kısıtlanacaktır. İliyak arterlerde anevrizma yoksa alt anastamoz distal aortaya yapılır. Bu durumda düz bir tüp greft kullanılır ve distal aortaya bifurkasyon hizasında dikilir.

Anaerobik metabolizmanın ürünü olan vazoaktif substratları taşıyan venöz dönüşün distal vasküler yataktan dönüşü “klemp sonrası” hipotansiyona yol açar ve yeterli intravenöz sıvı replasmanı uygun düzeyde yapılırsa nadir olarak görülür.

Ekstremitelere akım ulaştıktan sonra dikkat inferior mezenterik artere ve sigmoid kolon perfüzyonuna çevrilir. İ inferior mezenterik arter oklüdeyse, eğer küçük ve superior mezenterik arterdeki palpabl tıkaçıcı hastalıkla ilgisi yoksa klemp kontrol sırasında canlı bir geri akım varsa, sigmoid kolon rengi ve mezenterik pulsasyonları iyiye ve eğer en az bir iliyak arter patentse, inferior mezenterik arterin reimplantasyonu gereksizdir.

Retroperitoneal Yaklaşım

Bu yaklaşımın avantajları arasında, peritoneal kaviteye girilmemesi, daha az postoperatif respiratuar problem, daha az intravenöz sıvı gereksinimi, daha az intraoperatif hipotermi ve daha az postoperatif ileus ve bunun sonucunda da daha nazogastrik sonda ihtiyacı sayılabilir. Yüksek riskli hastalarda, elektif aort rekonstrüksiyonu için transabdominal yaklaşımla retroperitoneal yaklaşımın karşılaştırıldığı bir çalışmada, retroperitoneal yaklaşımın belirgin biçimde azalmış kardiyak ve gastrointestinal komplikasyonla ilişkili bulunmuştur. Hastaneda kalış süresi de retroperitoneal yaklaşımda anlamlı derecede az bulunmuştur²⁸⁵.

Bu yaklaşımın en önemli götürüsü, inspeksiyonla retroperitoneal kavite içeriğinin anlaşılabilmesidir. Ek olarak, sağ iliyak artere ulaşım özellikle anevrizma genişse veya geniş bir iliyak arter anevrizması varsa, sınırlıdır. Yine de, bazı cerrahlar elektif olgularda bu

yaklaşımı tercih ederler. Hatta bazıları yukarıda kalan aortayı daha kolay kontrol etmek açısından rüptüre anevrizmalara bile böyle yaklaşırlar²⁸⁶.

Retroperitoneal yaklaşımın, daha önce intra-abdominal bir patoloji nedeniyle opere edilmiş, inflamatuvar anevrizmalı, atnalı böbrekli, suprarenal anevrizmalı hastalarda veya aşırı obezitede yararlı etkiler gösterebilir²⁸⁷.

Suprarenal Kros-Klepleme

Pek çok infrarenal aortik anevrizma endovasküler greftlerle tedavi edilmekle birlikte, açık anevrizma onarımlarının büyük bölümü juksta- veya pararenal komponenti barındırır. Bu tip hasta grubunda, aynı şekilde eşlik eden renal tıkaçıcı arter hastalığı olanlarda da, suprarenal düzeyde kros-klemp gerekir. Yakın zamanlı bir derleme makalede bu tip hastalarda cerrahi mortalitenin %5,8 olduğu belirtilmiştir²⁸⁸.

Aynı şekilde, aortik onarım ve renal revaskülarizasyon yapılan hastalarla sadece aortik onarım yapılan hastaların karşılaştırıldığı bir başka çalışmada perioperatif mortalite renal revaskülarizasyon da yapılan grupta, yalnız aortu onarılan gruba göre %5,3 yüksek bulunmuştur. Kombine grupta sağkalan hastalarda, kabul edilebilir %63'lük bir hipertansiyon cevabı gözlenmiştir. Her ne kadar aortik ve renal onarımlı kombine grupta, eş zamanlı perioperatif mortalite erken dönemde iyi gibi gözükse de yazarlar kombine tedaviyi profilaktik olarak sessiz hastalıktan ziyade klinik endikasyonu olan durumlarda tavsiye etmektedirler²⁸⁹.

Böbrek Yetmezliği

Böbrek yetmezliği, elektif infrarenal anevrizma onarımında günümüzde nispeten az görülen bir komplikasyon olup, akut tübüler nekroza bağlı oluşmakta ve postoperatif hemodializ gerektirebilmektedir. İntraoperatif hemoraji ve deklepleme şokunun azaltılması, daha iyi bir intraoperatif monitörizasyon ve sıvı replasmanı ve aortik kros-klempin endoanevrizmal teknikle yapılıp süresinin kısa tutulması insidansın azalmasında rol oynayan faktörlerdir. Renal yetmezliğin düşük dereceleri olan yüksek idrar outputlu renal yetmezlik veya serum kreatinini ve BUN'deki geçici yükselikler, özellikle suprarenal klempden sonra çok da nadir görülmemektedir²⁹⁰.

Rüptüre anevrizma onarımlarından sonra böbrek disfonksiyonu halen yaygındır ve bir seride %21 oranında gösterilmiştir²⁹¹.

Postoperatif, özellikle de hipotansiyon veya suprarenal klemp olmaksızın böbrek disfonksiyonun nedenleri belirsizdir. Vasküler şanta refleksi vazokonstriksiyon ve kanın böbrek içindeki redistribüsyonundan şüphelenilmektedir²⁹².

Diğer bir faktör ise operasyondan kısa zaman önce yapılan ve yetersiz hidrasyonun da rol oynadığı, kontrast nefropatisine neden olan aortagrafidir. Aortik rekonstrüksiyondan sonra renal yetmezliği önlemek amacıyla, aortik klempten hemen önce mannitol (12,5–25 mg, intravenöz) ve furosemid (20–40 mg) geniş bir kullanım alanı bulmuştur. Bu tedavinin yararlılığının kanıtı eksik veya subklinik düzeyde kalabilir²⁹³. Hatta çalışmalar intraoperatif idrar çıkışının bile postoperatif renal fonksiyon öngörüsünde yetersiz kaldığını ortaya koymuştur²⁹⁴. Renal disfonksiyon aşikar hale gelirse, volüm genişletimi, kan basıncı desteği veya kalp yetmezlik tedavisi böbrek yetmezliğini engelleyebilir. İntravasküler volümün yerine konulması, diüretik eklenmesi oligürik yetmezliği nonoligürik hale geçmesine, tedavisinin kolaylaşmasına ve belki de prognozun iyileşmesine neden olabilir²⁹⁵.

2.7.3. Aort disseksiyonu

Disekan aort anevrizması olarak da bilinen aort disseksiyonu, hayatı tehdit eden bir durumdur ve saat başına %1 gibi yüksek bir erken mortalite oranı ile birlikte. Bununla birlikte erken tanı ve uygun tıbbi veya cerrahi tedavinin vakit kaybedilmeksizin başlanmasıyla bir hastanın erken sağkalım oranı %74-92 kadar yüksek olabilmektedir. Her ne kadar aort disseksiyonlu olguların çoğunluğu şiddetli “keskin” veya “bıçaklanma” gibi klasik bir belirti olan göğüs ağrısı ile başvursalar da, daha az özgül olan belirti ve bulgular ile başvuran hastalar tanı konulmasını zorlaştırabilirler. Bu nedenle aort disseksiyonu ile ilişkili herhangi bir risk faktörü, belirti veya fizik muayene bulgusuna karşı uyanık olmak zamanında tanı koyabilmek için gereklidir.

Klinik olarak bir kez aort disseksiyonundan şüphelenildiğinde varlığı veya yokluğubir görüntüleme tekniğiyle belirlenmelidir. Seçenekler arasında BT, MRG, transözofageal ekokardiyografi (TEE) ve aortografi bulunmaktadır.

Aort disseksiyonundan klinik olarak şüphelenildiğinde, tıbbi tedavi derhal başlanmalı ve kesin bir tanı konuluncaya kadar devam edilmelidir. Eğer aort disseksiyonunun varlığı doğrulanırsa, disseksiyonun yerleşim yeri (proksimal veya distal) ve diğer çeşitli başka faktörlere bağlı olarak, tıbbi veya doğrudan cerrahi tedaviye başlanır.

Etyoloji

Aort medya bütünlüğünü (elastik veya mürsküler tabakası) bozacak herhangi bir hastalık süreci veya diğer durumlar aort disseksiyonuna yatkınlık yaratabilir. Kistik medyal dejenerasyon travmatik olmayan olguların pek çoğunda ortak paydadır. Hipertansiyon hikayesi bulunan yaşlı hastalar aort disseksiyonu ile başvuran en tipik popülasyondur.

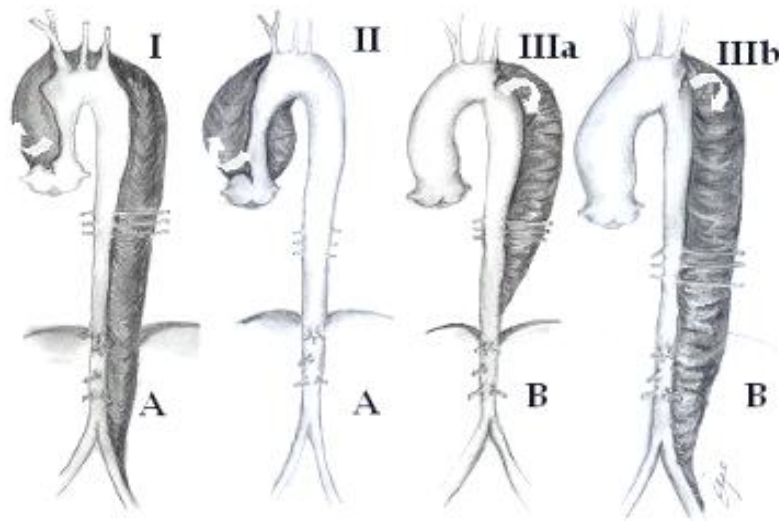
Aort Disseksiyonu İçin Predispozan Faktörler
İleri yaş (ortalama yaş, 63)
Erkek cinsiyet (%65)
Hipertansiyon öyküsü (%72)
Bilinen aort anevrizması (%16)
Marfan Sendromu (%5)
Biküspit aort kapak (%5)
Gebeliğin peripartum dönemi (%1)
Kardiyak kateterizasyon (%2)
Kalp cerrahisi öncesi (%18)

TABLO 1: Aort Disseksiyonu İçin Predispozan Faktörler

Sınıflandırma

Aort disseksiyonunun erken mortalitesi ve ilerleme riski büyük oranda disseksiyonun yaşından etkilenir ve risk zamanla azalır. Buna göre tedavi stratejileri akut olarak müracaat eden hastalar ile kronik olmuş olgularda tamamen farklı olabilir. İki hafta veya daha fazla sürmüş olan bir aort disseksiyonu “kronik” olarak düşünülür.

Aort disseksiyonlarını tanımlayabilmek için yaygın olarak iki sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır. Bu sistemler sınıflandırmada aynı temel prensibi kullanırlar. Bu prensip asendan aortanın tutulup tutulmamasıdır.



ŞEKİL 3 : Stanford (Tip A ve B) veya DeBakey (Tip I,II,IIIa,IIIb) göre aort disseksiyonunun sınıflaması

İntimal Yırtık Bölgesi	Yüzde
Asendan aorta	61
Arkus aorta	9
Desendan aorta	29
Abdominal aorta	1

TABLO 2 : Aort diseksiyonlarında intimal yırtık bölgelerinin rölatif sıklığı

Tanı

Akut aort diseksiyonlu hastaların çoğunluğu şiddetli göğüs ağrısı ile başvururlar. Bu ağrı anteriorda, interskapular alanda veya ikisinde birden olabilir. Ağrı gezici olabilir. Her zaman olmamakla birlikte lokalizasyonu tutulan aorta segmenti ile uyumludur. Ağrı tipik olarak ani başlangıçlı olmakla birlikte başlangıç anında en şiddetlidir. Tip B aort diseksiyonlu hastaların %70'inde hipertansiyon görülürken, hipotansiyon ve şok tip A aort diseksiyonlarında daha yaygındır. Diğer bulgular nabız defisiti (veya eşit olmayan kan basınçları) veya aort yetmezliği olabilir. Hastaların %62'sinde teledede genişlemiş mediasten görülür. Bilgisayarlı tomografiyle kesin tanı konulur. Üç boyutlu rekonstrüksiyon tekniği standart aksiyal BT görüntüleme ile karşılaştırıldığında daha üstün çözünürlük ve anatomik detaylar sağlamaktadır. Bu teknik özellikle diseksiyonun yayılımı ve aort anatomisinin karmaşık olduğu durumlarda daha net bilgiler sağlamada yararlıdır.

Şüpheli aort diseksiyonunun değerlendirilmesinde kontrastlı BT'nin, noninvaziv, hızla elde edilebilir ve hızlıca tamamlanabilir olması, yan da tutulumlarını ve perikardiyal effüzyonu belirleyebilir olması avantajlarıyken, intravenöz kontrast kullanılmasını gerektirmesi ve aort kapak yetmezliğini gösterememesi dezavantajlarıdır. MRG de bu anlamda iyi bir tanı yöntemi, zaman alması ve erişilebilirliği kullanımını kısıtlamıştır. Eşlik eden aort kapak hastalığını tanımda tratorasik ve transözofageal ekokardiyografi önemlidir.

Tedavi

Genel bir kural olarak akut tip A aort diseksiyonlarının tedavisinde tıbbi tedavi ile karşılaştırıldığında bu grup hastalarda sağkalım daha yüksek olduğu için aort tamiri endikedir^{296,297}. Genel olarak hastae içi ölüm yaklaşık %25 ile halen yüksektir. Bununla birlikte akut ve kronik komplike olmayan tip B diseksiyonlarında, aort onarımının tıbbi tedaviye göre sağkalım avantajı yoktur²⁹⁸.

Akut Tip A aort diseksiyonunda tercih edilen tedavi seçeneği

Aşağıdaki durumlar ile komplike Tip A aort diseksiyonunda tercih edilen tedavi seçeneği:

- Ciddi aort yetmezliği
- Büyük torakal aort anevrizması gelişimi

Aşağıdaki durumlar ile komplike olan akut veya kronik tip B aort diseksiyonunda tercih edilen tedavi seçeneği:

- Vital organlara veya ekstremitelere kan akımının baskılanması
- Endovasküler stent-greftlemeye uygun olmayan büyük torakal veya abdominal aort anevrizması gelişimi
- Aortadan sızma veya rüptür
- Asendan aortaya doğru retrograd büyüme
- Tedaviye yanıt vermeyen ağrı.

TABLO 3 : Aort diseksiyonlarında kesin cerrahi endikasyonlar

2.7.4. Abdominal aort ve aortoiliyak oklüzif patolojileri

Leriche Sendromu, ilk olarak 1923 yılında René Leriche tarafından bilateral intermitan klodikasyo, femoral nabızların alınamaması ve impotans ile karakterli bir sendrom olarak tanımlanmıştır.

Aslında aortoiliyak hastalıkta aşağıdaki viseral ve parietal kollateraller nedeniyle kritik iskemi nadiren oluşur.

1. İnternal mammaryan arterden inferior epigastrik artere (eksternal iliak arter dalı),
2. İnterkostal ve lomber arterlerden sikumfleks iliak artere (eksternal iliak arter dalı),
3. İnternal iliak ve dalı olan gluteal arterlerden common femoral ve profunda femoral arterlere,
4. Superior mesenterik arterden inferior mezenterik arterlere internal iliak artere şeklindedir.

Bu hastaların yaklaşık %8 kadarında aort total olarak oklüdedir ve bunların yarısında oklüzyon hemen renal arterlerin altından başlar (juktarenal oklüzyon). Yine bu olgularda kros klempin suprarenal düzeyde konulması, hatta eşlik eden renal arter hastalığı nedeniyle renal artere de revaskülarizasyon gerekebilir. Yine her durumda renal iskemiye ve reperfüz hasarını önlemek gereklidir.

Klinik olarak hastalarda başlıca görülen semptomlar; klodikasyo intermitan, seksüel empotans, istirahat ağrısı, doku kaybı ve nekrozdur. Klodikasyo mesafesi 100 metrenin altına düştüğünde ciddi iskeminin varlığından bahsedilir.

Fizik muayenede solukluk veya kalıcı kızarıklık görülebilir. Perfüzyon bozukluğu nedeniyle deride incelme, derialtı yağ dokusunda azalma, kıllarda dökülme, tırnaklarda deformite ve geç uzama görülebilir. Alt ekstremitede fark olmaksızın soğukluk görülebilir.

Nabızların azalmış veya kaybolmuş olması çok önemlidir. Ayak bileği- kol indeksi 1'in altına düşer.

Tanıda değerli testlerden birisi doppler ultrasonografidir. Normal trifazik akımın yerini bifazik akımın alması tanı koydurucudur. Anjiyografi tanıyı kesinleştirmek için değil, oklüzyonların yerini ve yaygınlığını belirlemek ve yapılacak tedaviyi planlamak amacıyla kullanılır. En yaygın uygulama yeri femoral arter olmakla birlikte aortoiliak hastalıkta brakial arter de kullanılmaktadır. Renal fonksiyonlarda bozulayla giden kontrast nefropatisinden kaçınmak amacıyla non-iyonik ajanlar da kullanılabilir.

Medikal tedavinin amacı; hastalığın ilerleme hızını yavaşlatmak veya durdurmak, kollateral dolaşımı geliştirmek veya ayakları lokal yaralanmalardan ve enfeksiyondan korumak olmalıdır. Ana hedef ateroskleroz gelişimiyle ilgili olan risk faktörlerinin modifikasyonudur.

Cerrahi tedavi endikasyonları:

Fontaine sınıflamasına göre Evre III istirahat ağrısı ve Evre IV doku kaybı, iskemik ülseri olan kritik iskemili hastalar cerrahi tedavi için kesin endikasyon oluştururlar.

2.7.5 Jukstarenal aort cerrahisinde renal koruma

Renal disfonksiyon suprarenal aortik rekonstrüksiyon operasyonlarının sık bir komplikasyonu olmaya devam etmektedir²⁹⁹⁻³⁰¹. Bu tip hastalarda postoperatif renal yetmezlik, geçici veya kalıcı olarak glomerüler filtrasyon hızının (GFR) düşmesi olarak nitilendirilmiştir ve sağkalımı ciddi anlamda etkileyen bağımsız bir risk faktörüdür^{302,303,304}.

Suprarenal klempleme sonrasında renal yetmezlik klemple süresine bağlı olmakla beraber yaklaşık %20, kalıcı diyaliz ihtiyacı ise % 3-4 civarındadır³⁰⁵⁻³⁰⁸. Sistemik olarak verilen diüretikler, mannitol ve asetilsistein gibi koruyucu ilaçların da yararlı etkileri henüz tam olarak kanıtlanamamıştır³⁰⁹⁻³¹². Fenoldopamin da bu anlamda yararı şüphelidir^{313,314}. Diğer taraftan, torakoabdominal anevrizma cerrahisinde, normotermik veya orta dereceli hipotermik kan veya böbreklere aralıklı soğuk kristaloid perfüzyonunun bri veya her ikisi çoğu merkezde rutin protokol olarak kullanılmaktadır³¹⁵⁻³¹⁸.

Anevrizma, disseksiyon veya tıkayıcı aort patolojileri, jukstarenal düzeyde bulunduğu renal arterler tutulmuş olsun veya olmasın, kros klemple, renal İR hasarına yol açacaktır. Jukstarenal aortik tıkanma minör semptomlar oluşturabildiği gibi akut durumun ciddiyetine göre ve vücudun diğer bölgelerindeki arteriyel sistem hastalığıyla beraber veya olmayarak, kollateral akımın varlığıyla da ilişkili olarak bacağı tehdit eden iskemilere yol

açabilir³¹⁹. Ek olarak, bazı hastalarda trombozun renal arterlere kadar uzanabildiği, böbrek yetmezliği veya hipertansiyona yol açabildiği gösterilmiştir³²⁰⁻³²².

Total olarak tıkanmış infrarenal aorta tedavisinde klasik ve en geniş kullanılan yaklaşım 1975 yılında Liddicoat ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Pıhtı kaldırıldıktan sonra, aorta klemplenir ve operasyon klasik bir aortabifemoral baypas prosedürü şeklinde devam eder. Bu metod pek çok olguda etkilidir. Ancak, bazen işe yaramayabilir çünkü yapışan pıhtı veya tıkaçıcı damar hastalığı nedeniyle hasta olan jukstarenal kısmı vasküler klemp kullanılarak temizlemek, iyi suprarenal aortik kontrol sağlanmadan başarısızdır. Yine de bu seviyede bir aortik oklüzyon viseral iskemi ve kalp üzerinde büyük bir gerginlik yaratabilir^{323,324}.

Cerrahi Teknik

Karın gerektiğinde xiphoid çıkıntıya kadar uzatılabilen ortahat insizyonu ile açılır. Retraktör kullanılması bu aşamadan sonra operasyonu oldukça kolaylaştırır. Periton T şeklinde pankreasın alt kenarı T'nin üstüne gelecek şekilde açılır. Aortanın anterior duvarı görüldükten ve inferior mezenterik ven disseke edildikten sonra renal ven dönülür ve mobilize edilir, böylece gonadal ve adrenal venler tanımlanır. Renal venin yukarı veya aşağıya hangi yöne ekarte edileceği renal arterlerle olan ilişkisiyle ilgilidir. Yukarı doğru ekartasyon lumbar venlerin posteriorından renal vene drenajı nedeniyle kısıtlanabilir. Bu durum aorta önündeki fasyanın renal arter bölgesinde ince disseksiyonuyla aşılar. Her iki renal artere ulaşım böylece kolaylaştırılmış olur. Disseksiyon daha sonra renal arterlerin çevresindeki yağ dokusuna doğru devam ettirilir. Bu dokuda klemplenip ligate edilmesi gereken pek çok küçük damar bulunur, böylelikle renal arterlerin 1-2 cm proksimal kısımları da açığa çıkmış olur. Çevrelerine silastik teypler geçirilir.

Aorta ve renal arterlerin çevresindeki bu yağ dokunun disseksiyonu sırasında ortaya suprarenal kros klemp koymadan önce kesilmesi gereken iki yapı çıkar. Bunlar suprarenal aortanın lateral duvarlarına tutunmuş olan diafragmatik kruralardır. Superior mezenterik arterin aşağısında kros klemp koymak için yeterli alan genelde bulunur. Bazı nadir durumlarda, superior mezenterik arter renal arterlerden birine yakın olduğunda, aortaya supraçölyak oklüzyon tercih edilebilir³²⁴.

Renal arterler damar dönücü halkalarıyla kontrol edilir. İnfrarenal aortaya renal arterlerin 1-2 cm aşağısından bir insizyon yapılır. Aorta lümenindeki pıhtılar ve aterosklerotik debriler temizlenir. Bazı olgularda eğer gerekliyse, insizyon klempe doğru genişletilerek pararenal aortaya ve renal arter ostiyumuna tromboendarterektomi de uygulanabilir. Aorta

pıhtı ve debrilerden temizlendikten sonra renallere kan flaşlanır ve tekrar kapatılır. Suprarenal kros klemp proksimal aortadan kısa kısa kaldırılarak bu bölge flaşlanır ve başka bir klemp renal arterlerin aşağısına konulup ve renal arterlerdeki dönücü halkalar ve suprarenal klemp kaldırılır. Bu noktadan sonra operasyon sıradan bir aortabifemoral baypas şeklinde uç-yan veya uç-uca anastamoz ile devam eder³²⁵.

2.7.5.1 İskemik nefropati

Tubulus epitelyum hücreleri özellikle anoksiye duyarlı ve toksinlere hassastır. İskemi epitel hücrelerinde çok sayıda yapısal değişiklikler oluşturur; hücre polarite kaybı fonksiyonel olarak önemli bir erken olaydır. Tubulus zedelenmesi ve sonucunda oluşan tübüler debriler üriner akımı durdurur, sonuçta tubulus içi basıncı artırarak GFR'yi azaltır. Ayrıca zedelenmiş tubuluslardan interstisyuma sıvı sızar, sonuçta interstisyel basınç artışı ve tubuluslarda kollaps gelişir.

İskemik böbrek zedelenmesi, glomerül fitrasyon hızının azalmasına sebep olan ciddi hemidiamik değişiklikler ile karakterizedir. En önemlilerinden biri intrarenal vazokonstrüksiyon olup, medullanın dış kısmında (kalın çıkan kol proksimal tubulus düzsegmenti) fonksiyonel olarak önemli tübüllere gelen hem oksijenin hem de glomerüler plazma akımının azalmasına neden olur. Vazokonstrüktör yolların bir grubu bu fenomenle (örneğin renin-anjiyotensin-norepinefrin) açıklanabilmesine rağmen son görüş vazokonstrüksiyona endotelial vazokonstrüktör endotelin salınmasında artış ve vazodilatatör nitrik oksit üretiminde azalmaya yol açan sublethal endotelial zedelenmenin acılık ettiğiidir.

Sonuç olarak bu durum klinikte “akut tubuler nekroz”la (ATN) sonuçlanır. ATN, şiddetli travma, pankreatit veseptisemiye kadar geniş bir yelpazede ortaya çıkan geri dönüşümlü bir böbrek lezyonudur. Akut böbrek yetmezliğinin en sık nedeni olan bu durumda idrar çıkışı 24 saat içinde oligürik düzey veya altına düşer. Tedavisinde altta yatan patolojik sürecin ortadan kaldırılması ve hidrasyon önemlidir³²⁶.

2.7.5.2 Kontrast nefropatisi

Cerrahi onarım gerektiren abdominal aort patolojisi olan hastalar, operasyon öncesinde, ister acil ister elektif koşullarda olsun, günümüzde kontrast madde gerektiren görüntüleme yöntemlerinden herhangi birisiyle incelenmek zorundadırlar. Zira kontrastlı BT anjiyografinin duyarlılığı aort disseksiyonunda %95'in, aort anevrizmasında yine %95'in üzerinde, tıkayıcı aorto-iliyak hastalıklarda ise DSA'nınki %100'e yakın görülmektedir.

Görüntüleme tekniklerinde son yıllarda görülen ilerleme hastanelerde kontrast madde kullanımını inanılmaz ölçüde artırmıştır. 2003 yılında, dünyada yaklaşık 8 milyon litre kontrast madde kullanıldığı tahmin edilmektedir. Kontrast madde kullanımı sonrası ortaya çıkan akut böbrek hasarı, hastanede gelişen akut böbrek yetmezliği nedenleri arasında 3. sırada yer almaktadır.

Kontrast nefropatisi, kontrast madde verilmesinden 48-72 saat sonra serum kreatinin konsantrasyonunun işlem öncesi değere göre \geq % 25 veya $>$ 0.5 mg/dl artmasıdır. Serum kreatinin değeri, glomerüler filtrasyonun ideal bir ölçütü olmadığı için hastaların değerlendirilmesinde glomerüler filtrasyon değerini tahmin eden formüllerden yararlanılması faydalıdır. Kontrast nefropatisi genellikle non-oligurik seyretmektedir. Bu nedenle önemli sayıda hasta teşhis almamaktadır. Riskli hastalarda mutlaka işlemden 24 - 48 saat sonra ve kreatinin değerinin tavan yaptığı 4.-5. günlerde serum kreatinini ölçülmelidir. Kontrast nefropatisinin görülme sıklığı genel popülasyonda % 0.6 ile % 2.5 arasında değişmektedir. Riskin yüksek olduğu koroner anjiyografi veya koroner girişim vakalarında görülme sıklığı % 4-20'ye kadar yükselmektedir. Kontrast madde riskinin en yüksek olduğu hastalar, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalardır. Glomerüler filtrasyon değerinin 60 ml/dakikanın altında olması böbrek fonksiyon bozukluğunun en önemli göstergesidir. Bu hastalarda risk, glomerüler filtrasyon değerine göre % 10'lardan % 60'lara kadar uzanabilir. Kontrast nefropatisi için diğer risk faktörleri arasında ileri yaş, diyabet, konjestif kalp yetmezliği, akut miyokard infarktusu, kardiyojenik şok, hipotansiyon, kontrast madde miktarı ve diğer nefrotoksik ilaçların kullanımı sayılabilir. Kontrast nefropatisinin standart bir tedavisi yoktur. Bu nedenle kontrast nefropatisinin en iyi tedavisi hastayı korumaktır.

Kontrast nefropatisi açısından önerilen koruma stratejisi şu başlıkları içermektedir:

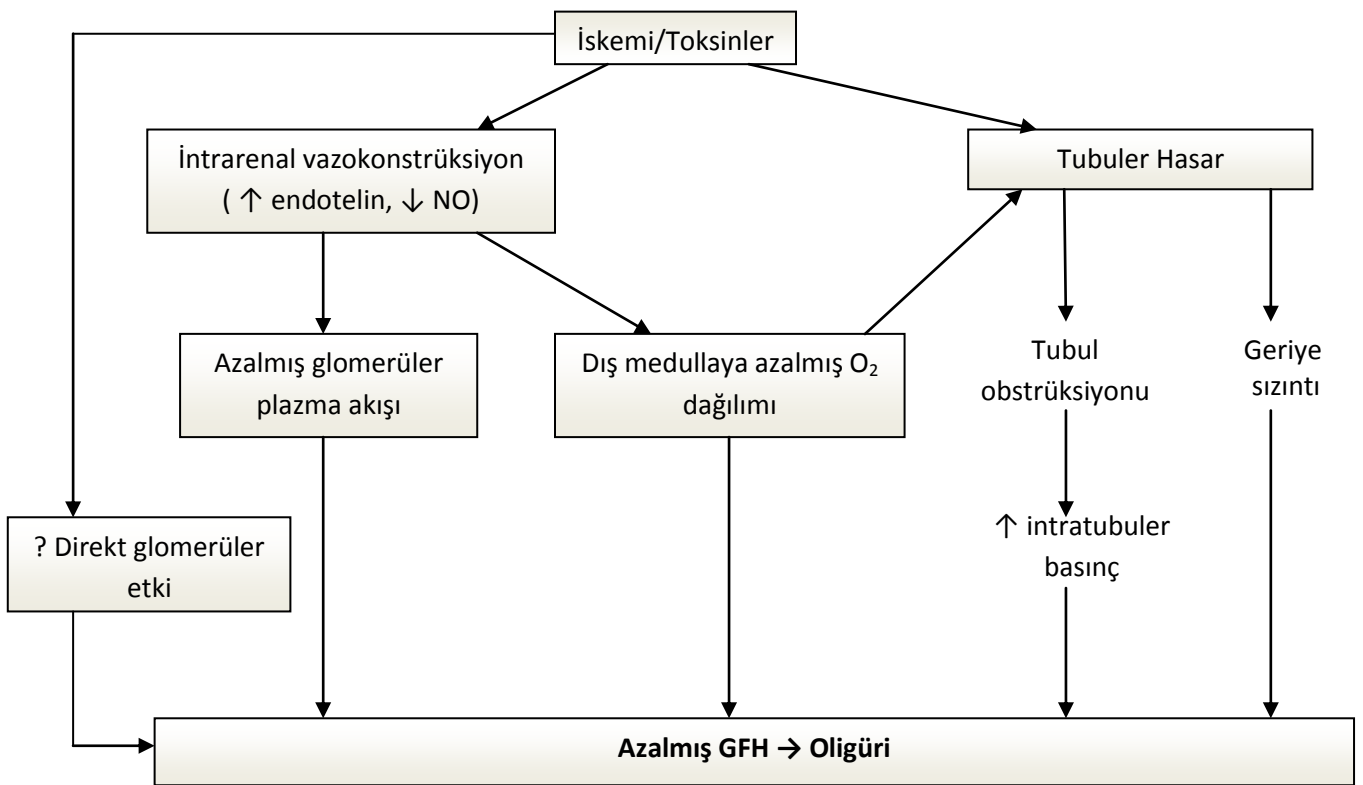
- Kontrastlı tetkikin gerekli olup olmadığı mutlaka değerlendirilmelidir.

Alternatif tanı yöntemlerinin yeterli olduğu durumlarda kontrast kullanımından kaçınılmalıdır.

- Kontrastlı tetkik yapılacak tüm hastalar, kontrast nefropatisi riski açısından değerlendirilmelidir. Bu değerlendirmede iyi bir hikaye alınması, fizik muayene yapılması ve böbrek fonksiyonlarının tayini oldukça önemlidir.

- Kontrast uygulanacak tüm hastaların volüm dengesinin optimal olması gereklidir. Bu acıdan hastaların oral veya intravenöz hidrasyonu sağlanmalıdır. Yüksek riskli hastalarda hidrasyon mutlaka intravenöz yolla yapılmalıdır. Standart bir hidrasyon protokolü yoktur. Ancak yüksek riskli hastalarda işlemden 12 saat önce başlayıp işlemden 6 saat sonrasına kadar 1 ml/kg/saat % 0.9 NaCl infüzyonu önerilmektedir.

- Hidrasyon dışında farmakolojik profilaksi konusu tartışmalıdır. Çok yüksek riskli hastalarda çeşitli ilaçlarla profilaksi önerilebilir.
- Kullanılacak kontrast maddenin miktarının minimum olması, arka arkaya kontrast temasından kaçınılması, kontrast madde temasının olduğu dönemlerde diğer nefrotoksik durumlardan sakınılması önemlidir. Yüksek riskli hastalarda izo- veya düşük-ozmolar kontrast maddeler tercih edilmelidir.
- Riskin yüksek olduğu durumlarda mutlaka işlemden sonraki 24-72 saat aralığında serum kreatinini yeniden ölçülerek kontrast nefropatisi gelişimi takip edilmelidir.
- Kontrast nefropatisi gelişen hastalar, konservatif olarak izlenmelidir.



TABLO 4 : Toksik veya iskemik hasarın böbrekteki etkisi³²⁷.

2.8 Karnitin

L-karnitin, serbest yağ asidi metabolizmasında ve glukoz oksidasyonunda önemli rol oynayan doğal bir aminoasittir³²⁸. Yağ asidi metabolizması üzerine temel etkisi, serbest yağ asitlerinin mitokondri içine transportunu sağlayarak β -oksidasyona uğramalarını sağlamaktır. Bunun dışında karnitin, trikarboksilik asit siklusuna metabolit girişini artırır, mitokondri iç membranından adenin nükleotidlerinin transportunu aktive eder ve mitokondriyal asetil-CoA/CoA oranını azaltarak piruvat dehidrogenaz aktivitesini indükler³²⁹. Bu reaksiyon tamamen geri dönüşümlüdür ve karnitin asetil transferaz tarafından katalize edilir.

Karnitin temelde serbest yağ asidi metabolizması üzerine olan etkileri sonucu mitokondriyal yüksek enerji bileşiklerinin üretimi indüklenir. Yağ asidi mitokondrideki β -oksidasyonu normal erişkin kalbinde en önemli ve etkin adenzin trifosfat (ATP) üretim kaynağıdır³³⁰. Geçmişte yapılan bir çok çalışma ile karnitinin iskemik miyokardın enerji üretimi fonksiyonları üzerine olan olumlu etkileri gösterilmiştir.

L-karnitinin tedavide kullanıldığı tıbbi durumlar:

1. Primer karnitin eksikliği sendromları
 - a. Sistemik karnitin eksikliği
 - b. Miyopatik karnitin eksikliği
2. Sekonder karnitin eksikliği/yetmezliği olan durumlar
 - a. Genetik geçişli metabolik bozukluklar (organik asidüriler)
 - b. Son dönem böbrek yetmezliğinde kronik intermitan hemodiyaliz
 - c. Valproat nedenli hepatotoksisite
 - d. Kardiyak veya iskelet kası iskemileri

Atriyal “pacing” amacıyla takip edilen ve koroner arter hastalığı olan bireylere, 20-140 mg/kg iv karnitin ilavesinin atriyal “pacing” zamanını, maksimum kalp hızını ve hız-basınç oranını artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca sol ventrikül diyastol sonu basınçlarını ve laktat üretimini azalttığı saptanmıştır^{331-333,334}. Bütün bu veriler, 472 hastayı kapsayan ve akut miyokardiyal enfarktüs sonrasında karnitinin sol ventrikül remodelingine olan etkisini inceleyen , çok merkezli “Levocarnitine Ecocardiografia Digitalizzata Infarto Miocardico (CEDIM)” çalışmasına önyak olmuştur³³⁴. Bu randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışma levokarnitinin akut enfarktüs sonrasında uzun dönemde sol ventrikül dilatasyonuna olan etkisi incelenmiştir.

Periferik kaslarda da levokarnitinin etkileri incelenmiştir³³⁴. İlk yapılan çift-kör çalışmada, rastlantısal olarak seçilen 20 hastada, 3 hafta boyunca kullanılan plasebo ve levokarnitin (2 g/gün, oral) karşılaştırılmış. Sonlanım noktası olarak yürüyüş mesafesi alınmış

ve aktif tedaviyle belirgin bir fark olduğu görülmüştür. Periferik vasküler hastalık yönünden bakıldığında levokarnitinin dinlenme anındaki kan akışına bir etkisinin olmadığı, yine de postiskemik kan akımındaki fonksiyonel rezervini bu hastalarda iyileştirdiği söylenebilir. Yine bir başka çalışmada da 21 gün boyunca verilen günlük 4 gram oral karnitinin intermitan kalodikasyolu periferik arter hastalarında yürüyüş mesafesini artırdığı gösterilmiştir³³⁴.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Deneyleerde Kullanılan Hayvanlar

Çalışmada 250-350 g ağırlığındaki dişi Wistar sıçanlar kullanıldı. Yiyecek ve içecek kısıtlaması uygulanmayan hayvanlar standart laboratuvar pellet yemi ve çeşme suyu ile beslendi. Ek olarak 2 deney grubuna karnitin de 15 mg/kg/gün dozunda oral olarak verildi.

Hayvanlara Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından onaylanmış protokoller doğrultusunda bakıldı ve deneye alındı.

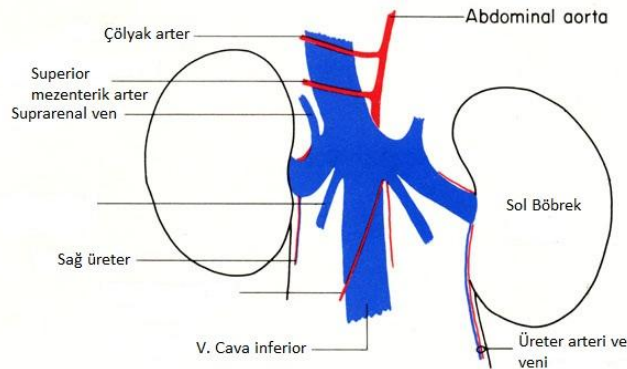
3.1.1 Deney hayvanlarının abdominal anatomisi

GENEL ÖZELLİKLER:

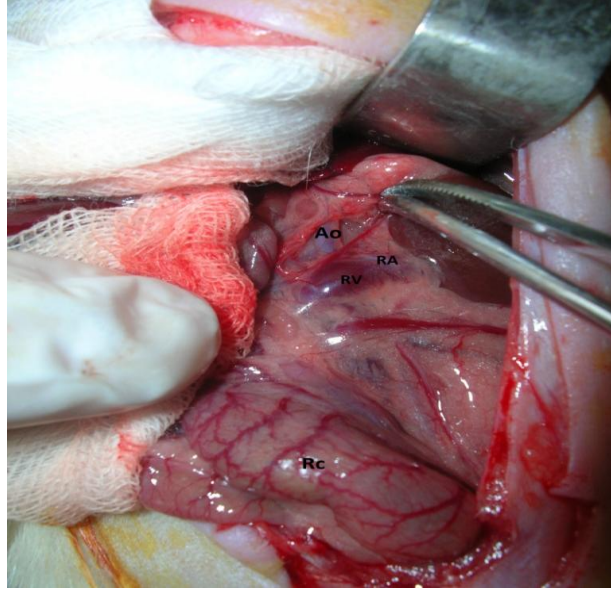
Muridae ailesinde yer alan *rattus norvegicus* (Norveç sıçanı – laboratuvar sıçanı); Omnivor beslenen (peletlenmiş yem ile), uyum yeteneği yüksek, dayanıklı ve hızlı üreyebilen bir kemirgendir. Ortalama boyu 20-25 cm, ağırlığı 250-500 g, yaşam süresi 3 yıldır. Deneysel araştırmalarda en sık kullanılan sıçan türleri Wistar Albino, Sprague Dawley ve Long Evans'tır. Vücudu kıllarla kaplı olmasına karşın, oldukça uzun, güçlü ve kılsız bir kuyruğa sahiptir. Vücudun ventralinde torako-inguinal bölgede yayılmış 6 çift meme lobu bulunur.

ABDOMİNAL BÖLGE ANATOMİSİ:

Sindirim kanalı tavşana benzer. Mide sol taraftadır, tek kompartmanlı bileşik midedir. İnce bağırsaklar cavum abdominis'in sağ yarımında yerleşmiştir ve duodenum, jejunum ve ileum'dan oluşur. Kalın bağırsaklar ise cecum, colon, rectum ve canalis analis şeklinde sıralanır. Kalın bağırsaklarda B vitamini sentezi yapılmaktadır.



ŞEKİL 4 : Rat abdominal bölge anatomisi



RESİM 1 : Rat abdominal bölge anatomisi (Ao: Abdominal aorta, RA: Renal arter (sol), RV: Renal ven (sol), Rc: Rektum)

Sağ böbrek tüm memelilerde olduğu gibi soldan daha önde (L1 seviyesinde) ve karaciğere komşudur. Karaciğerin lobus sinister'i lateral ve medial olmak üzere iki loba ayrılır. Lobus dexter küçüktür. Lobus intermedius ise lobus caudatus, sağ böbreğin izini taşıyan proc. caudatus ve diske benzeyen iki adet proc. papillaris'e ayrılır. Vesicae fellae yoktur.

3.2 Deney Protokolleri (RESİM 2 ve RESİM 3)

Çalışmada kullanılan 40 adet Wistar cinsi sıçan, 5 adet 8'li gruba ayrıldı.

1. Grup (Sham grubu): Laparotomi yapıldı ve herhangi bir girişim yapılmadan 60 dk. sonra laparotomi kapatıldı. 24 saat sonra serum ve doku örnekleri alındı.

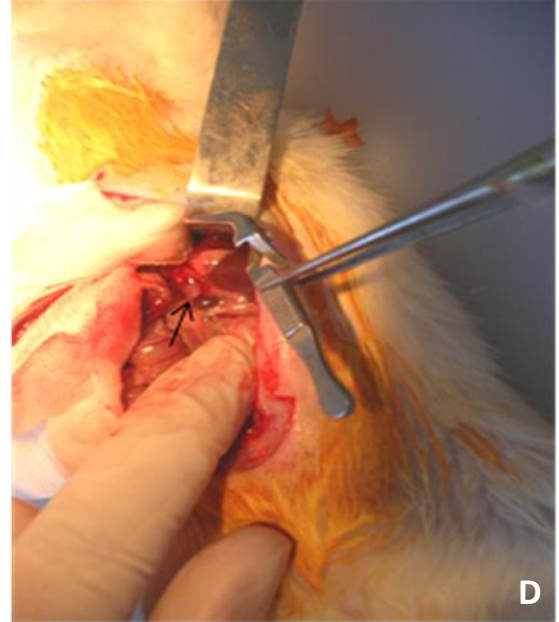
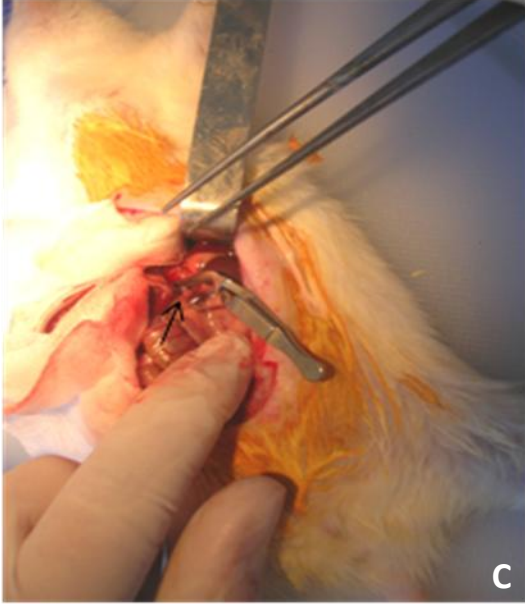
2. Grup: Laparotomi yapıldı ve suprarenal düzeyde abdominal aorta kleplendi ve 60 dk. sonunda klemp kaldırılarak laparotomi kapatıldı. 24 saat sonra serum ve doku örnekleri alındı.

3. Grup: Laparotomi yapıldı ve suprarenal düzeyde abdominal aorta 2'şer kez 10 dk. klemlenip, 10 dk. açılarak iskemik önkoşullanma uygulandı. Sonrasında abdominal aorta kleplendi ve 60 dk. sonunda klemp kaldırılarak laparotomi kapatıldı. 24 saat sonra serum ve doku örnekleri alındı.

4. Grup: Yedi gün boyunca karnitin tedavisi alan sıçanlara laparotomi yapıldı ve suprarenal düzeyde abdominal aorta kleplendi ve 60 dk. sonunda klemp kaldırılarak laparotomi kapatıldı. 24 saat sonra serum ve doku örnekleri alındı.

5. Grup: Yedi gün boyunca karnitin tedavisi alan sıçanlara laparotomi yapıldı ve suprarenal düzeyde abdominal aorta 2'ser kez 10 dk. klemlenip, 10 dk. açılarak iskemik önkoşullanma uygulandı. Sonrasında abdominal aorta klemlendi ve 60 dk. sonunda klemp kaldırılarak laparotomi kapatıldı. 24 saat sonra serum ve doku örneklere alındı.

Deney hayvanlarından alınan serum örneklere A..T.F. Tıbbi Biyokimya laboratuvarına, doku örneklere ise A..T.F. Tıbbi Patoloji laboratuvarına incelenmek üzere gönderildi.



RESİM 2 : Deneyin 1. Aşaması

(A ve B: Rata anestezi altında laparotomi uygulanması, C ve D: Suprarenal aortaya, infrarenal alanda nabzın hissedilerek klemp konulması ve kaldırılması (iskemik önkoşullanma gruplarında), E: Laparatominin kapatılması. Oklar abdominal aortayı göstermektedir)



RESİM 3 : Deneyin 2. Aşaması (24 saat sonra)

(A ve B: Rata anestezi altında re-laparotomi uygulanması. C: Kalp boşluklarından kan örneği alınması. D: Renal hilus klemplenecek doku örneği alınması. E: Alınan doku ve serum örneklerinin patoloji ve biyokimya laboratuvarına gönderilmesi.)

3.3 Deney Bulgularının Değerlendirilmesi

3.3.1 Histopatolojik değerlendirme

Nefrektomi materyalleri tıbbi patoloji laboratuvarına %10 formol çözeltisi içinde gönderildi ve mikroskopik değerlendirmeye alındı. Nefrektomi materyalinin tümü materyal hiler bölgeden uzun ekseni boyunca ikiye kesilerek incelendi. Işık mikroskopik değerlendirme parafin kesitlere uygulanan rutin Hematoksilen Eozin (H.E) ve Periodik Asit Fast (PAS) histokimyasal boyaları ile yapıldı.

Temel olarak glomerüller ve tübüler bulgular esas alındı. Glomerüllerde; Kapiller yumak kontraksiyonu, konjesyon, üriner alan genişlemesi, inflamasyon bulgularına bakıldı. Tübüllerde ise ; Vakuolizasyon, bleb oluşumu, dilatasyon, epitel basıklaşması, brush border kaybı, cast yaygınlığına bulgularına bakıldı. Ayrıca interstisyumda ödem ve inflamasyonun şiddetine bakıldı (RESİM 4 VE RESİM 5).

Bütün bu bulgular göz önünde bulundurularak aşağıdaki skorlama sistemleri oluşturulmuştur (TABLO 5).

1. Castlerin dağılımına göre nekroz için yapılan Jablonski skoruna benzer skorlama,
2. Tübül epitel hücrelerindeki nekrozun tipi,
3. Tübül epitel hücrelerindeki nekrozun şiddeti (Jablonski Gradeleme Skoru),
4. İnterstisyumda inflamasyonun tipi.

Ayrıca yukarıdakiler dışında bir de yaygınlığa göre de başka bir skorlama sistemi oluşturulmuştur.

Castlerin dağılımına göre nekroz için yapılan Jablonski skoruna benzer skorlama

Skor 0: Cast yok

Skor 1: Tek tek, dağınık görülen castler

Skor 2: Proksimal kıvrıntılı tübüllerde grup halinde görülen castler

Skor 3: Distal 1/3'lük kısımdaki proksimal kıvrıntılı tübüllerde iç kortekse ilerleyecek şekilde devamlılık halinde gözlenen castler

Skor 4: Proksimal kıvrıntılı tübüllerin her 3 segmentinde de castlerin izlenmesi

Tübül epitel hücrelerindeki nekrozun tipine göre skorlama

Nekroz yoksa: 0 puan,

Nekroz varsa:

Apoptoz: 1 puan,

Lümene dökülme:2 puan,

Apoptoz ve lümene dökülmenin her ikisi de varsa :3 puan

Tübül epitel hücrelerindeki nekrozun şiddeti (Jablonski Gradeleme Skoru)

Skor 0: Nekroz yok

Skor 1: Proksimal kıvrıntılı tübülde tek tek hücre nekrozları

Skor 2: Proksimal kıvrıntılı tübül epitel hücrelerinin tümünün nekrozu, çevreleyen tübüller sağlam görünümündedir.

Skor 3: Distal 1/3'lük kısımdaki proksimal kıvrıntılı tübüllerin iç kortekse ilerleyecek şekilde bant şeklindeki nekrozu

Skor 4: Proksimal kıvrıntılı tübüllerin her 3 segmentinin de nekrozu)

İnterstisyumda inflamasyonun tipine göre skorlama

İnterstisyel inflamasyon yoksa: 0 puan,

Mononükleer tipte inflamasyon varsa: 1 puan,

Mikst tipte inflamasyon varsa: 2 puan

Histopatolojik bulguların yaygınlığına göre yapılan skorlama sistemi

Skor 0: değişiklik yok

Skor 1: Tübüllerin/glomerüllerin/İnterstiyumun/Medullanın <%25'nin altında bir oranda değişiklik var,

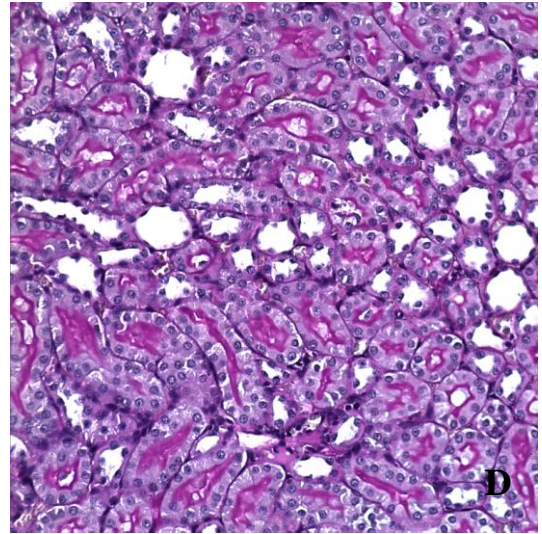
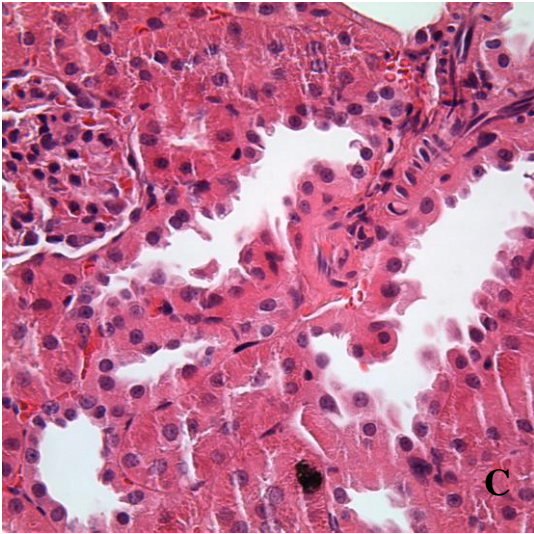
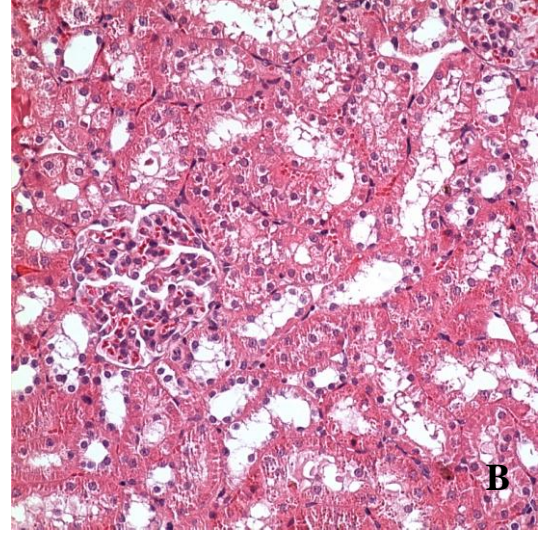
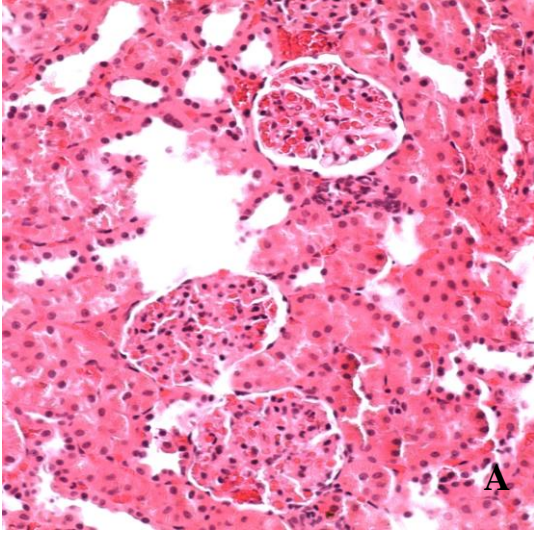
Skor 2: Tübüllerin/glomerüllerin/İnterstiyumun/Medullanın %25-50'si arasında bir oranda değişiklik var

Skor 3: Tübüllerin/glomerüllerin/İnterstiyumun/Medullanın %50-75'si arasında bir oranda değişiklik var

Skor 4: Tübüllerin/glomerüllerin/İnterstiyumun/Medullanın >%75'nin üzerinde bir oranda değişiklik var

TABLO 5 : Histopatolojik Skorlamalar

Bu skorlama sistemleri göz önünde bulunarak preparatlarda; glomerüler, tübüler, interstisyum ve medüller toplam skorlar hesaplandı.



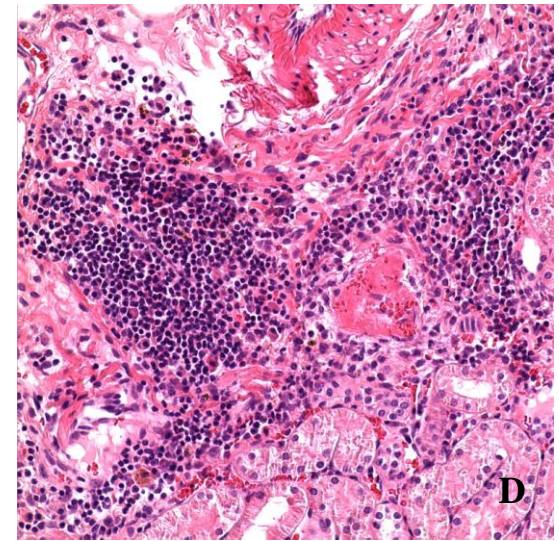
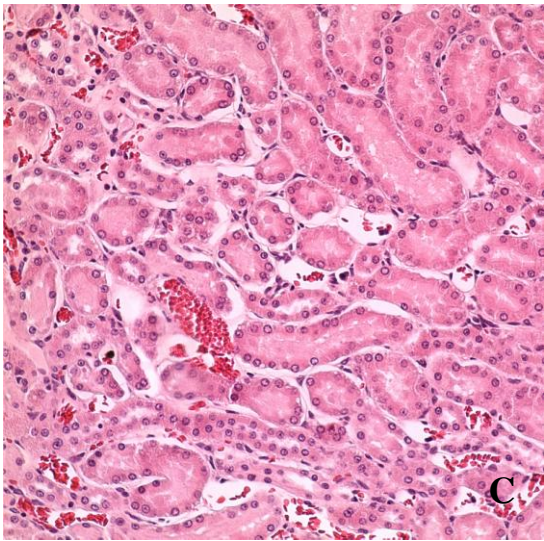
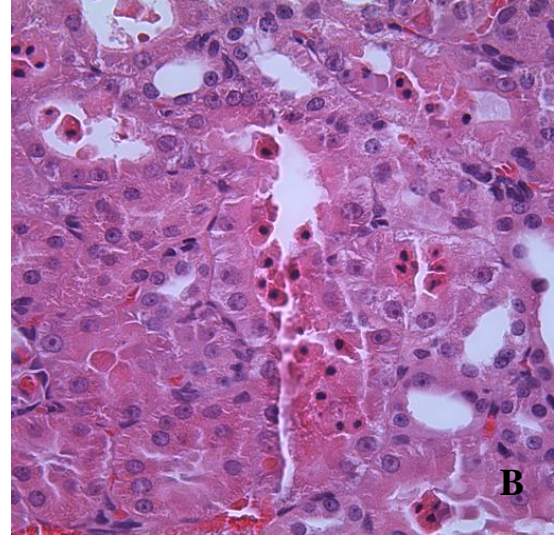
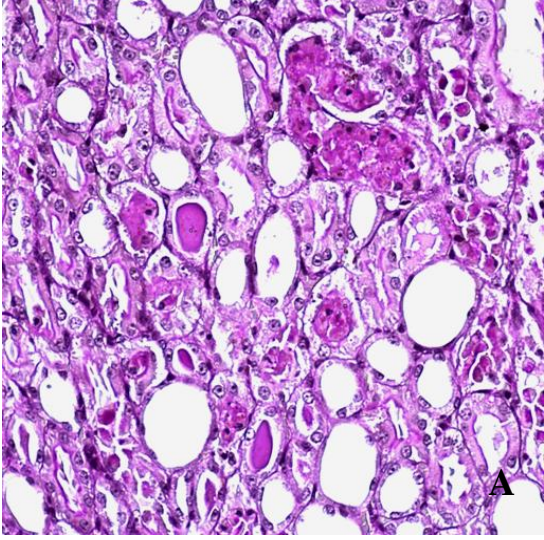
RESİM 4 : Histopatolojik Bulgular -1-

A: Glomerüler konjesyon (Hematoksilen Eozin, x200)

B : Proksimal tübül epitel hücrelerinde yaygın vakuolizasyon (Hematoksilen Eozin, x200)

C : Proksimal tübüllerde bleb oluşumu (Hematoksilen Eozin, x400)

D : Proksimal tübül lümenlerinde korunmuş şekilde izlenen fırçası kenarlar (“brush border”) (PAS, x200)



RESİM 5 : Histopatolojik Bulgular -2-

A : Proksimal tübül lümenlerinde cast varlığı (PAS, x200)

B : Proksimal tübül epitel hücrelerinde apoptoz ve lümeneye dökülme ile karakterli yaygın nekroz (Hematoksilen Eozin, x400)

C : İnterstisyel ödem (Hematoksilen Eozin, x200)

D : İnterstisyel yoğun mononükleer inflamasyon (Hematoksilen Eozin, x200)

3.3.2 Biyokimyasal değerlendirme

Serum ve doku örnekleri A.Ü.T.F Tıbbi Biyokimya laboratuvarına gönderilerek -80°C'de muhafaza edildi. Spektrofotometrik yöntemle örneklerden serumda ksantin oksidaz ve MDA düzeyleri, doku örneklerinde ise ksantin oksidaz, MDA, SOD, glutatyon peroksidaz ve katalaz aktiviteleri bakıldı.

Doku homojenatlarından elde edilen süpernatantların protein konsantrasyonlarının belirlenmesinde Lowry'nin protein ölçüm yöntemi³³⁵ kullanıldı. Bu yöntem, fosfotungstik asit ve fosfomolibdik asitin Cu^{+2} -protein kompleksi ile proteinlerin triptofan ve tirozin içeren rezidüleri tarafından molibden mavisi ve tungsten mavisi oluşturması prensibine dayanmaktadır. Oluşan kompleksin absorbansı 700 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü.

MDA ile tiyobarbitürik asitin (TBA) oluşturduğu pembe renkli kompleksin 532 nm dalga boyunda verdiği absorbansın spektrofotometrik ölçümü esasına³³⁶ dayanarak MDA ölçümleri tamamlandı.

Katalaz enzim aktivitesi ise, katalaz enzimi tarafından kataliz edilen reaksiyon sırasında hidrojen peroksidin 240 nm dalga boyunda verdiği absorbans değerinin azalma göstermesi ve bu azalmanın spektrofotometrik olarak takip edilmesi temeline³³⁷ dayanarak tamamlandı.

Ksantin oksidaz aktivitesi, Bu yöntem ksantinden ksantin oksidaz enzimi yardımıyla ürik asit oluşumu ve oluşan ürik asitin 293 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına³³⁸ göre tamamlandı.

Glutatyon peroksidaz (GP)aktivitesi ölçümü ise GSH (indirgenmiş glutatyon) ile H_2O_2 'in GP enziminin etkisiyle su ve GSSG'e (yükseltgenmiş glutatyon) çevrilmesini takiben GSH redüktaz enziminin GSSG miktarına bağlı olarak NADPH'i okside etmesi temeline dayanarak³³⁹ tamamlandı. Bu yöntemle göre reaksiyonda GSSG oluştuğu sürece NADPH yükseltgenerek NADP'ye dönüşür. Spektrofotometrik olarak 340 nm dalga boyunda NADPH absorbansının düşmesinin takibiyle GP aktivitesi belirlendi.

Süperoksid dismutaz (SOD)aktivitesi ölçümü, ksantin-ksantin oksidaz sistemi tarafından oluşturulan süperoksid radikalının SOD enzimi tarafından ortadan kaldırılamadığında ortamda bulunan nitroblue tetrazolium (NBT) bileşiğinin indirgenmesi temeline dayanmaktadır³⁴⁰. İndirgenmiş NBT 560 nm dalga boyunda en uygun absorbansı veren menekşe rengi oluşumuna neden olur. Ortamda SOD aktivitesi varlığında bu renk oluşumu önlenecektir. Buna göre SOD enzim aktivitesi (1 U), NBT'nin indirgenmesini %50 inhibe eden enzim miktarı olarak tanımlanmıştır.

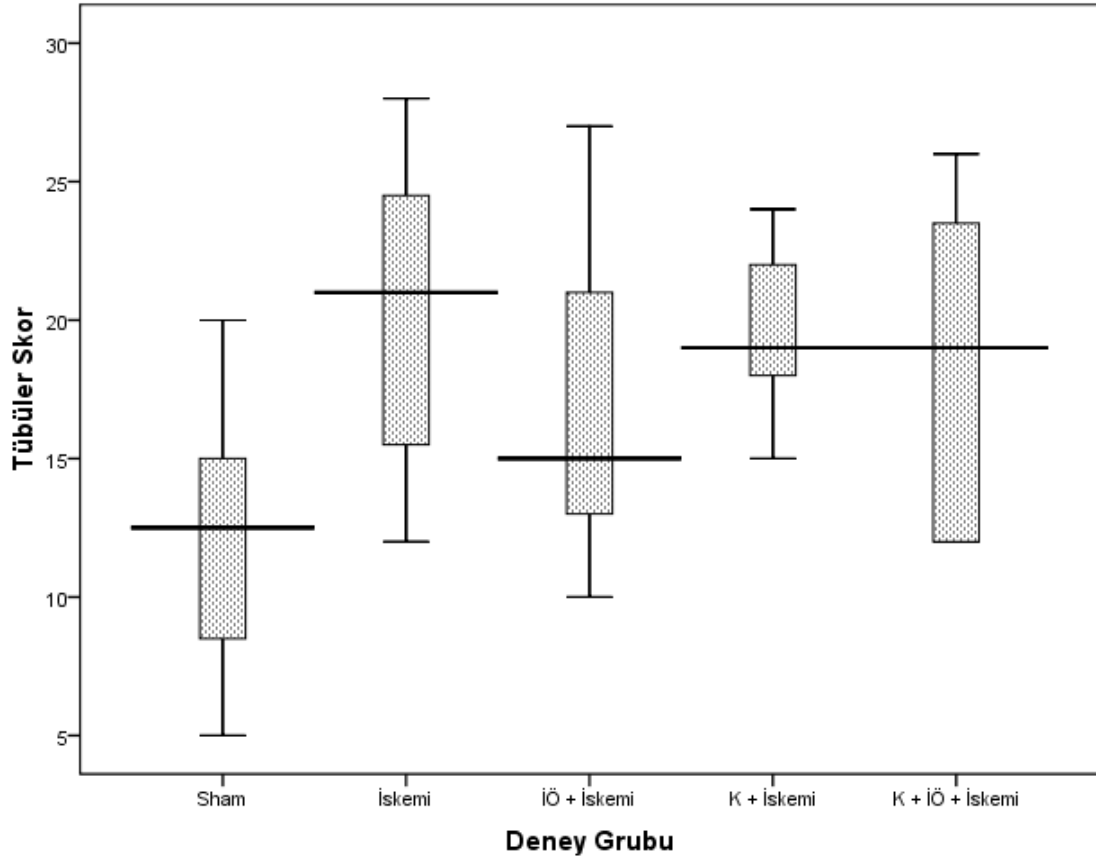
3.4 Verilerin Analizi

Doku materyallerine mikroskopik olarak verilen tüm skorlar glomerüler, tübüler, interstisyel ve medüller kategorilerinde toplandı. SPSS 15.0 programı kullanılarak grupların dağılımları gös önünde bulundurularak, her gruba ait toplam skorların median ve standart sapmaları, nonparametrik “Kruskal-Wallis çoklu karşılaştırma testi” ile³⁴¹ karşılaştırıldı. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi. Yine biyokimyasal göstergeçlerin median ve standart sapmaları nonparametrik “Kruskal-Wallis çoklu karşılaştırma testi”yle karşılaştırıldı. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi. Anlamlı farklılık gösteren parametrelerin grafiksel dağılımları da gösterildi.

4. BULGULAR

4.1 Histopatolojik Bulgular

Analiz sonucunda tübüler, glomerüler, interstisyel ve medüller skorlar gözönünde bulundurulduğunda, böbrekte İRH'ndan en çok tubulusların etkilendiği ve bu etkilenenin de istatistiksel olarak anlamlı olduğu söylenebilir ($p<0,05$) (GRAFİK 1).



GRAFİK 1: Tübüler Skorların deney gruplarına göre dağılımı. Kontrol (Sham) ve iskemi grubu arasında fark mevcut. Diğer gruplarla iskemi grubu arasındaki farklar anlamlı değil. (K : Karnitin, İÖ : İskemik önkoşullanma)

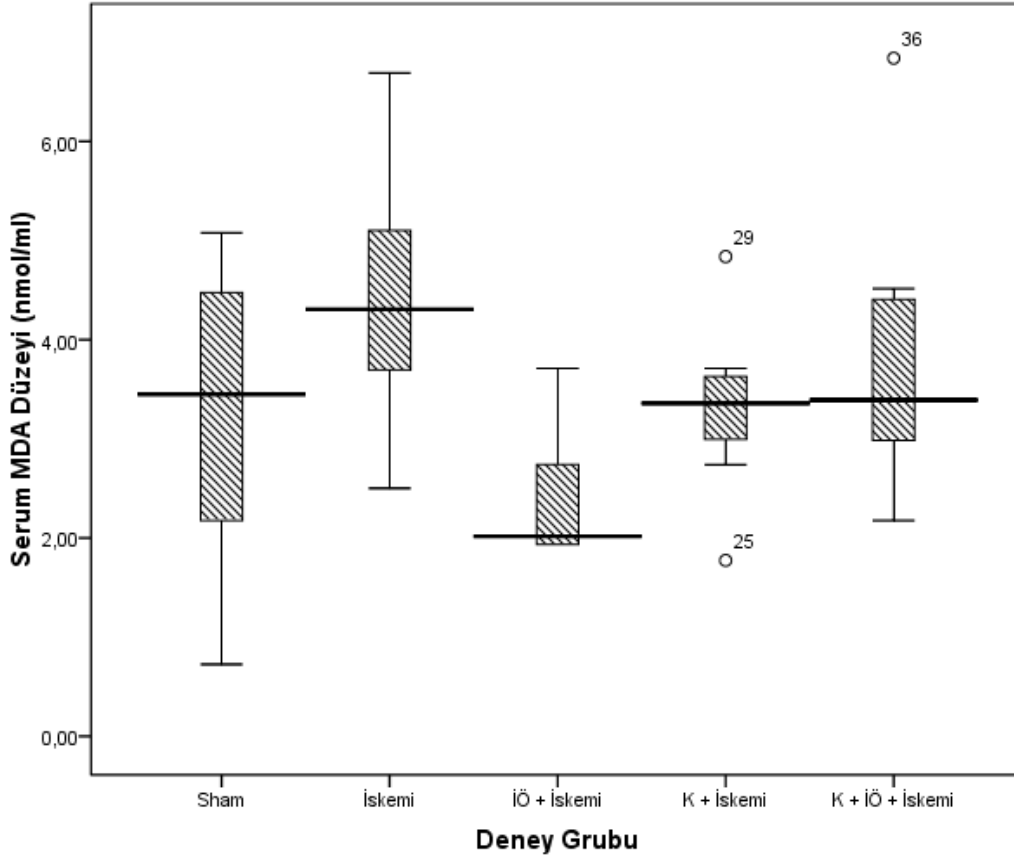
Her ne kadar İÖ uygulanmasıyla, iskemi ve İÖ grubu arasında tübüler skor yönünden fark oluşmuyorsa da ($p=0,208$), sham grubuyla İÖ grubu arasında da anlamlı farkın bulunmaması ($p=0,106$) İÖ'nün histopatolojik düzeyde iskemi kadar zarar vermediği anlamında yorumlanabilir.

Karnitin ise İÖ ile beraber olduğunda iskemik tübüler hasar skorunu azaltıyor (iyileştiriyor) gibi gözükse de fark istatistiksel yönden anlamlı değildir ($p=0,908$ ve $p=0,467$).

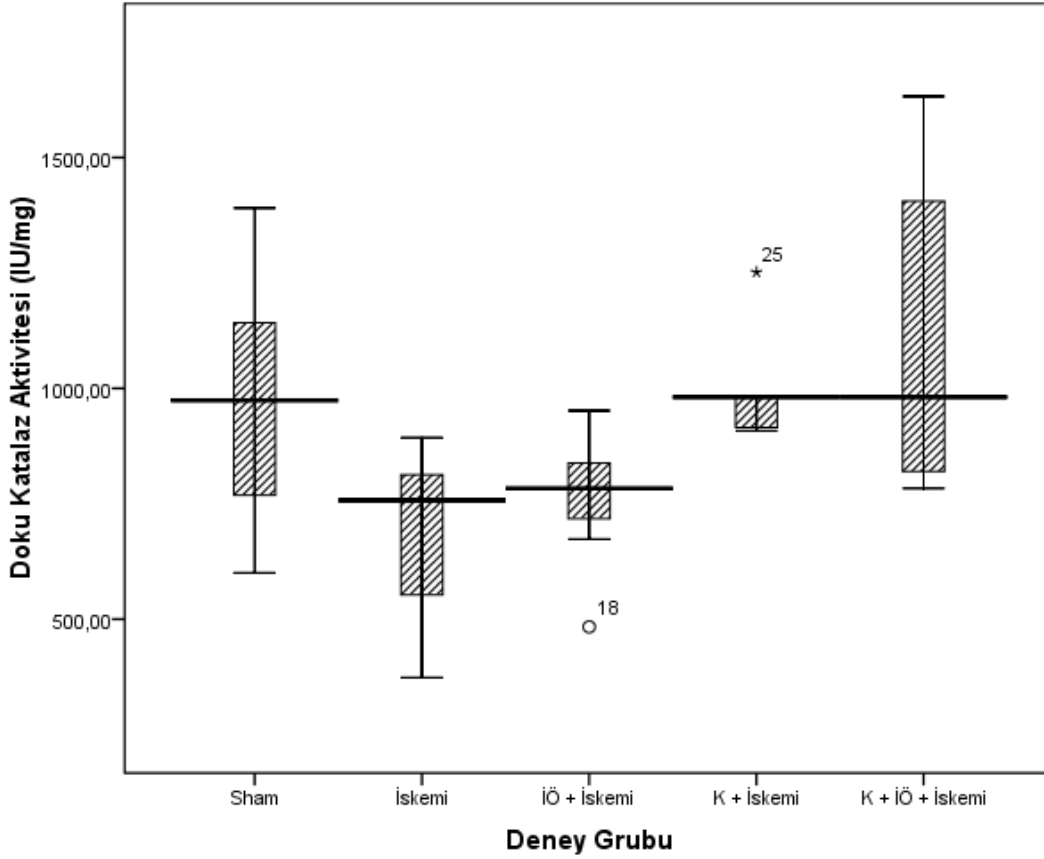
Glomerüler, medüller ve interstisyel skorlara baktığımızda grupların birbirinden farklı sonuçları olmadığını ($p=0,605$, $p=0,812$ ve $p\approx 1,0$), yani bu bölgelerin 60 dk.lık iskemiden histopatolojik yönden anlamlı ölçüde etkilenmediğini görmekteyiz.

4.2 Biyokimyasal Bulgular

Bu yönden bakıldığında istatistiksel olarak fark anlamlı gözükme de iskemi serum MDA düzeylerini artırmış gözümektedir ($p=0,086$). Karnitinin ilave edilmesiyle beraber MDA düzeyleri İÖ grubunda yükselmektedir ($p=0,015$) ancak kontrol grubuyla eş median değerine ulaştığından deneysel anlamda önemli gözükmemektedir (GRAFİK 2).



GRAFİK 2 : Serum MDA düzeylerinin deney gruplarına göre değişimi.
(K : Karnitin, İÖ : İskemik önkoşullanma)



GRAFİK 3 : Doku katalaz aktivitesinin deney gruplarına göre değişimi.
(K : Karnitin, İÖ : İskemik önkoşullanma)

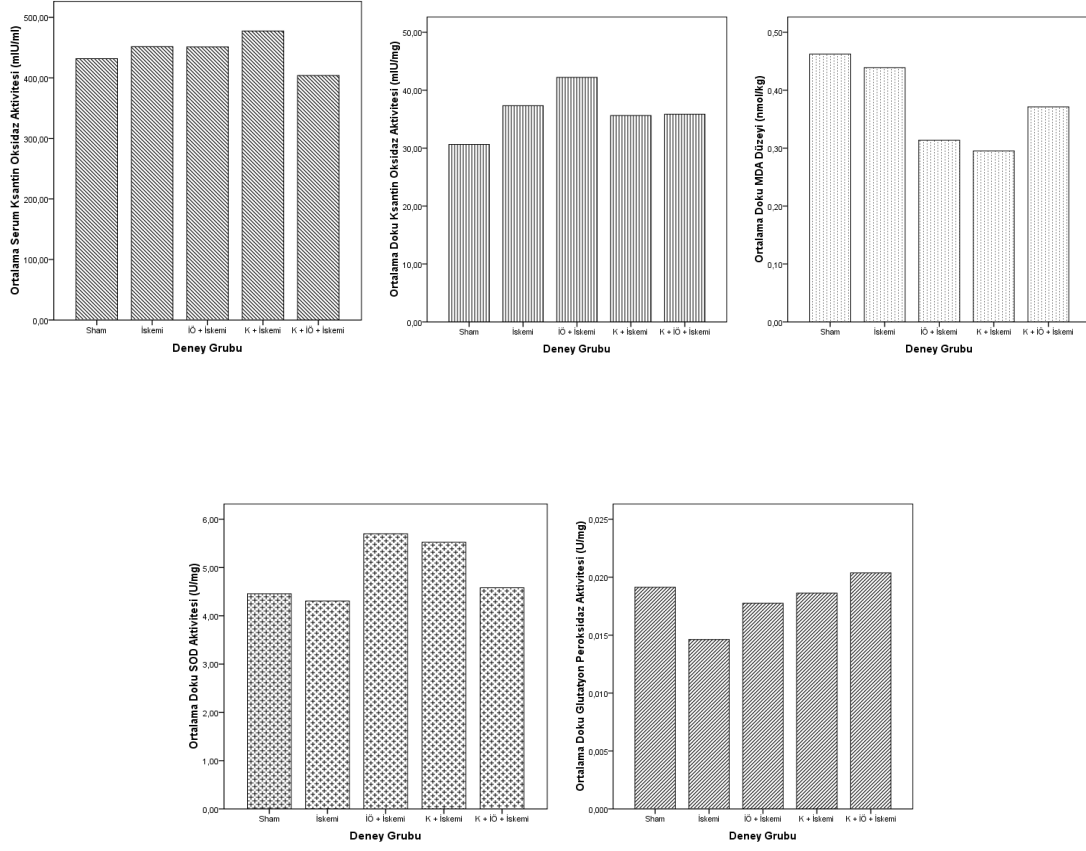
Dokudaki katalaz aktivitesi, 60. dk'lık iskemi sonrasında azalmakta ($p=0,013$), İÖ uygulanması katalaz miktarı yönünden bu azalmaya çözüm olamamaktadır ($p=0,036$). Ancak karnitin ilavesiyle iskemi nedeniyle azalmış olan katalaz hem sadece iskemi yapılan, hem de İÖ yapılan grupta anlamlı artmaktadır ($p=0,001$ ve $p=0,001$) (GRAFİK 3).

Diğer biyokimyasal göstergeler yönünden gruplar arasında anlamlı fark bulunmazken göstergelerin doku ve serum değerlerinin ortalamalarının grafiksel dağılımı aşağıdaki gibi seyretmiştir (GRAFİK 4).

Katalazın iskemi yüzünden sürekli çalışarak tüketilmiş olduğunu görmekteyiz. Karnitin vermek katalazı kontrol düzeyine yaklaştırıp iyileştirici bir etki yaratmıştır. SOD de yine iskemide düşüş göstermiş ve karnitin vermek bir miktar SOD düzeylerini artırmıştır. İlginç olarak İÖ protokolümüzün SOD'yi artırdığını görmekteyiz. GP de katalaz gibi iskemide düşmüş. İÖ'de iskemiye göre biraz daha iyi ve karnitin yine GP'yi arttırmış.

Ksantin oksidaz radikal oluşturan bir enzim olduğundan, MDA'nın arttığı koşullarda artmış görürüz. Çalışmamızda, karnitin verildiğinde KO'nun bir miktar düştüğünü görmekteyiz.

İÖ grubunda istatistiksel anlamsız da olsa artması, protokolümüzün istemediğimiz aşırı oksidatif stresi nedeniyle olabilir (GRAFİK 4).



GRAFİK 4: Biyokimyasal göstergelerin deney gruplarına göre ortalama dağılımları.
(K : Karnitin, İÖ : İskemik önkoşullanma)

5. TARTIŞMA

Organ koruma teknolojilerindeki ilerlemeler, cerrahi bilgi ve birikimin artması günümüzde pek çok kardiyovasküler soruna çözümler getirmeye devam etmektedir. Aortik açık cerrahinin yerini kapalı ve endovasküler yöntemlerin alması da buna güzel bir örnek olarak gösterilebilir. Bununla beraber suprarenal kros klemp gerektiren aortik onarımlarda postoperatif renal fonksiyon bozukluğu halen önemli bir postoperatif morbidite faktörü olmaya devam etmektedir. Ayrıca endovasküler yöntemlerin (EVAR) daha sık kullanılmaya başlamasıyla, her ne kadar pencereci endovasküler greftler üretilmeye devam etmekteyse de, açık cerrahi gerektiren jukstarenal patolojilerin oranı, göreceli olarak tüm açık abdominal aortik cerrahi prosedürleri içinde yükselmektedir.

Giulini ve ark.'ları, elektif abdominal aort anevrizma onarımı yaptıkları 7534 hastalık bir seride, 56 hastaya jukstarenal hastalık nedeniyle suprarenal kros klemp koyduklarını bildirmişler, ortalama renal iskemi sürelerini 20 dk. ve suprarenal kros klemp gerektiren grupta renal fonksiyon bozukluğunun 8 hastada görüldüğünü (%14) söylemişlerdir. İnfrarenal kros klemp konulan hastalarda renal fonksiyon bozukluğu gözlenmezken, bunun görüldüğü 8 hastadan 1 tanesinde kalıcı dializ ihtiyacından bahsetmişlerdir³⁴².

Whalber ve ark. ise abdominal aort anevrizması veya tıkaçıcı aort hastalığı nedeniyle suprenal kros klemp koydukları 60 hastalık serilerinde dializ ihtiyacı olan hasta çıkmazken, renal fonksiyon kaybını %23 olarak belirlemişlerdir. Ayrıca klemp zamanının 50 dk.nın üzerine çıktığı durumlarda renal disfonksiyon riskinin 10 kat arttığını belirlemişlerdir³⁴³.

Açıktır ki, en iyi cerrahi serilerde bile suprarenal aortik klempleme ve reperfüzyon ciddi bir postoperatif morbidite faktörü olmaya devam etmektedir. Morbiditeye olumsuz katkısı olan bu durumu düzeltmek, önlemek veya en azından erken dönemde geri döndürebilmek amacıyla pek çok yöntem ve araştırma yürütülmektedir. Bizim araştırmamız da bu amaca hizmet etmektedir.

Pichlmaier ve ark. suprarenal kros klemp gerektiren aort cerrahisi hastalarında renal perfüzyonu orta derecede heparinizasyon ve pompa sistemiyle venöz yoldan denemişlerdir. 158 hastalık serilerinde 26 hastaya bu prosedürü uygulamışlar ve ilk 30 günlük mortalitede perfüze edilen grupta 1 hasta, perfüze edilmeyen grupta 5 hastayı kaybettiklerini bildirmişlerdir. Kalıcı dializ gereksinimi perfüze edilen grupta görülmezken diğer grupta 4 olarak saptanmış. İlk 10 günlük GFR kaybını ise perfüze edilmeyen grupta perfüze edilen gruba göre belirgin ölçüde yüksek bulmuşlardır. Bu yöntemin kros klemp zamanıyla da bağlantılı olmak üzere, renal korumada kolay ve güvenli olacağını söylemişlerdir³⁴⁴.

Raporlar supraçölyak ve suprarenal klempleme arasında distal klemp seviyesinin daima daha iyi sonuçlar doğurduğunu söylemektedir. Aynı şekilde 30-45 dk.lık klemp zamanının preoperatif normal renal fonksiyonlu bireylerde postoperatif daha iyi sonuçlar doğurduğu gösterilmiştir^{345,346,347,348}.

Myers ve ark. suprarenal düzeyde konulan kros klempin renal nitrik oksit sentezindeki öneminden ve NO'un da iskemi ve reperfüzyon hasarındaki rolünden yaptıkları hayvan deneyiyle bahsetmişlerdir. Ayrıca SOR'nin renal kortikal ve medüller NO sentezini nasıl olumsuz etkilediğini göstermişlerdir³⁴⁹. Zou ve Crowley, NO'in hem korteks hem de medullada sentezlendiğini mikrodializ yöntemiyle göstermişlerdir. NO'in böbrekte hem vasküler tonus hemde tübüler fonksiyondaki öneminden bahsetmişlerdir³⁵⁰. Yapılan deneysel bir çalışmada COX-2 inhibitörü kullanımında özellikle inhibe olan PGE₂ sentezi nedeniyle renal kortikal akımın etkileneceği ve normal akımın bozulacağı gösterilmiştir³⁵¹.

Oluşan bu renal disfonksiyonun altında başta iskemi-reperfüzyon hasarı ve oluşan serbest oksijen radikalleri olmak üzere pek çok mekanizma rol almaktadır. Evrimsel süreç içinde, reaktif oksijen metabolitlerini nötralize etmek için "Antioksidan Savunma Sistemi" olarak tanımlanan koruyucu bir sistem gelişmiştir^{7,8}. Bu sistemin görevi hücreyi, oksijenin tam olmayan indirgenmesi sırasında oluşan serbest radikallerin zararlı etkilerinden korumaktır. Reperfüzyonun zararlı etkilerinin büyük bir kısmı dokuya kan akımının başladığı ilk anlarda oluşmaktadır ve direk hücre hasarı ve hücre ölümü ile ilgilidirler. Reperfüzyon hasarının en önemli nedeni, artan serbest radikallerin plazma ve organel membranları üzerinde başlattıkları lipid peroksidasyonudur. Lipid peroksidasyonu sırasında, karbon bağlarının kopması ile aldehit yapısında yıkım ürünleri ortaya çıkar. Bu ürünlerden en önemlisi malondialdehittir (MDA). MDA sınıfından olan ve tiyobarbitürik asit ile reaksiyon veren maddeler, iskemi reperfüzyon olayında lipid peroksidasyonunun en duyarlı göstergelerindedir^{70,71}. Renal İR hasarını inceleyen çalışmalarda, BUN ve kreatinin seviyeleri glomerüler fonksiyonun bir göstergesi olarak kullanılmaktadır³⁵².

İR hasarını önlemek amacıyla pek çok yöntem geliştirilmeye çalışılmıştır. İÖ da bu yöntemlerden bir tanesi olarak bilim dünyasının ilgisini çekmiştir. İskemik önkoşullama, bir dokunun ciddi iskemi periyodu öncesinde kısa süreli iskemi-reperfüzyon periyotlarına maruz bırakılarak, uzamış iskemi ve reperfüzyonun zararlı etkilerine karşı dirençli kılınması şeklinde tanımlanan bir fenomendir. Bu fenomen ilk olarak 1986 yılında Murry ve arkadaşları tarafından kalp dokusunda gösterilmiştir³⁵³.

Çalışmamızda, İÖ grubunda serum MDA seviyelerinin, iskemi grubuna göre belirgin düşük olmasının sebebinin, yaratılan hasarın daha az olması değil, sık reperfüzyon nedeniyle

MDA'nın oluşup metabolize olması olduğunu düşünmekteyiz. İÖ protokolümüz bu anlamda, amacını tehlikeli biçimde aşarak, süre ve/veya siklus sayısı yönünden deneklere "ciddi bir oksidatif darbe" vurmuş olabilir. Karnitin vermenin bu darbeyi biraz daha yumuşatmış gibi görünüyor.

Riera ve ark.'larının ratlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, renal arterler disseke edildikten sonra 4 ayrı İÖ grubu belirlenmiş ve her gruba tek siklus olmak üzere birinci gruba 5 dk. iskemi, 10 dk. reperfüzyon, ardından 40 dk. iskemi, ikinci gruba 10 dk. iskemi, 10 dk. reperfüzyon, ardından 40 dk. iskemi, üçüncü gruba 15 dk. iskemi, 10 dk. reperfüzyon, ardından 40 dk. iskemi, dördüncü gruba 20 dk. iskemi, 10 dk. reperfüzyon, ardından 40 dk. iskemi uygulanmış, 7 gün izlenen ratlardan sonrasında renal biyopsiler ve serum örnekleri alınmıştır. İlk günde renal fonksiyonların ilk üç grupta, kontrol grubu ve dördüncü gruba göre anlamlı biçimde düşük serum kreatinin düzeyleri olduğu ve 2. ve 3. günlerde de yine bu 3 grubun renal fonksiyonlarının iyileşme gösterdiği görülmüş. Histopatolojik bulgularda ise 15 dk. İÖ uygulanan grupta en az, iskemi grubunda ise en fazla tübülointerstisyel hasara rastlanmıştır³⁵⁴. Bizim çalışmamızda İÖ uyguladığımız gruplar her ne kadar bir takım histopatolojik ve biyokimyasal göstergeler düzeyinde sonuçları iyileştirmiş gibi gözükseler de, mevcut fark istatistiksel yönden anlamsızdır. Bunun birkaç nedeni olabilir. Birincisi aortanın klemplenmesi infrarenal düzeyde neredeyse bütün organlarda iskemi yarattığından, İÖ oluşturacak olan darbenin şiddetini artırmış, İÖ yapamadan reperfüzyon hasarı yönünde bir etki yaratmış olabilir. İkinci bir neden de, İÖ protokolününün bizzat kendisinin (10 dk. iskemi, 10 dk. reperfüzyon) ve/veya siklus sayısının (toplam 2 siklus) yine reperfüzyon hasarı yaratması olarak görülebilir. Riera ve ark.'larının çalışmasıyla karşılaştırıldığında bizim çalışmamızdaki iskemi zamanının da 60 dk. olması, İÖ grubunda cerrahi prosedürün 100 dk.dan daha uzun sürmesiyle sonuçlanmıştır. Bu da yine ratların uzun süre anestezi alıp, hipotermik yönden de zarar görmüş olma olasılıklarını düşündürmektedir.

Turman ve ark.'ları yaptıkları bir çalışmada kültür ortamında üretilen insan tübüler epitelyum hücrelerinin hücresel düzeyde hipoksiye verdiği yanıtı incelemişlerdir. Bu çalışma sonucunda iskemi karşısında glomerüler hücrelerin histopatolojik olarak tübüler hücrelerden daha geç bulgu verdiğini ve kendi ürettikleri tübüler epitelyum hücrelerinin de bu yönden glomerüler hücrelerle benzer sonuçları olduğunu söylemişlerdir³⁵⁵. Bizim çalışmamızda da patolojik skor ortalamalarına bakıldığında, tübüler hücrelerin skor dağılımlarının ve iskemiden etkilenme potansiyelinin glomerüler hücrelerden daha fazla olduğu görülmektedir. Sham grubuyla İÖ grubu arasında da anlamlı farkın bulunmaması (p=0,106), bizim çalışmamızda, İÖ'nün histopatolojik düzeyde iskemi kadar zarar vermediği anlamında

yorumlanabilir. Çalışmamızda 24 saat sonunda glomerüler hücrelerin anlamlı ölçüde iskemik zedelenmeye uğramadığını görmekteyiz.

Ksantin oksidaz düzeyleri normalde iskemik dokuda dakikalar içinde artmaktadır. Bizim çalışmamızda serum örnekleride, istatistiksel bir artış olmamakla beraber grafiksel bir artış söz konusudur. Bunun nedeni 24 saat sonra alınmış serum örneklerinde bu enzimin bir miktar metabolize edilmiş olması olabilir.

Çalışmamızda ayrıca, iskemik kalan dokuda bir takım olumlu etkiler gösterme potansiyeli olan karnitin de oral yoldan verilerek postoperatif renal disfonksiyon önlenmeye çalışıldı. Levokarnitinin birincil biyolojik görevi hücrede yağ asitlerini mitokondriyal membrana taşımaktır. Bu molekül aynı zamanda asetil koenzim A – serbest koenzim A arasındaki hassas hücresel ve mitokondriyal dengeyi de sağlar. Bu da piruvat dehidrogenaz aktivitesini stimüle ederek piruvatın oksidasyonunu artırır. Aynı zamanda serbest radikallerden korumada etkinliğinin yanı sıra nükleer transkripsiyon kontrolünde de yer alır³⁵⁹.

Vücutta çok dar sınırlar içerisinde tutulması gereken karnitinin eksikliği, kardiyomyopati, ensefalopati, kas güçsüzlüğü ve hatta tedavi edilmediği takdirde erken yaşta ölümlerle ilgilidir. Bu madde diyetle özellikle hayvansal gıdalarla alınabildiği gibi endojen olarak da sentezlenebilmektedir. Sonuçta karnitin yağ asiti metabolizmasında bu kadar etkili bir molekül olarak elbetteki özellikle de kalp dokusunda ATP'nin önemli bir kaynağı halindedir. Karnitin, amino asit metabolizmasında da yer alır ve hücre membranının stabilizasyonunda rol oynar.

Levokarnitin özellikle miyokard dokusunda gösterilmiş olan bu İR hasarından koruyucu etkisinin altında hangi mekanizmanın yattığı çok net bir şekilde bilinmese de, aşağıdaki olumlu etkilerden bahsedilmektedir;

1- Hasarlı mitokondride serbest radikal birikimine neden olan uzun zincirli asetilCoA birikimini engeller.

2- Oksidatif stresle zarar görmüş membran fosfolipidlerinin onarımını artırır.

3- Uzun zincirli yağ asitlerinin miyokardiyumda birikmesini engelleyerek malign aritmileri engeller.

4- İskemi kaynaklı apoptozisi ve sonuçta oluşacak sol ventrikül remodelingini azaltır.

Sağlıklı gönüllülerde ve atletlerde yapılan bazı çalışmalarda, kronik (2 hafta boyunca 4 g/gün) levokarnitin tedavisinden sonra maksimal aerobik gücün (VO_{2max}) arttığı gösterilmiştir^{356,357}. Oral levokarnitin (21 gün boyunca günlük 4 g.) tedavisinin intermittan klodikasyonlu hastalarda maksimal yürüyüş mesafesini artırdığı gösterilmiştir³⁵⁸.

Sakamoto ve ark.'larının neonatal tavşan kalbinde yaptıkları çalışmada, kardiyopleji solüsyonları içerisine katılan karnitinin sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonlarını düzelttiği gösterilmiştir³⁶⁰. Furat ve ark.'larının yaptığı bir başka klinik çalışmada, açık kalp cerrahisi uygulanan hastalara karnitinle zenginleştirilmiş kardiyopleji solüsyonu kullanıldığında kardiyopulmoner baypastan çıkış anında miyokardiyal performansını geçici olarak artırıp, miyokardiyal hasarı da kısmen azalttığını göstermişlerdir³⁶¹. Nebuzzi ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada akut miyokard enfarktüsünün ilk 8 saatinde gelen 12 hastaya 5 gün süreyle 40 mg/kg/gün dozunda karnitin tedavisi yapılmış, bu hastalarda kontrol grubuna göre CPK-MB değerleri anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur³⁶². Buna karşılık Demeyere ve ark.'larının çalışmasında multipl aorta-koroner baypas yapılan hastalara operasyon öncesi 3 veya 6 gram iv karnitin verildiğinde kontrol grubuna göre miyokard ATP ve kreatin fosfat düzeyleri anlamlı farklılık göstermemiştir³⁶³. Literatürde, böbrekteki İR hasarına karşı karnitinin etkisinin araştırıldığı pek çok çalışma olmamakla birlikte, karnitinin böbrek üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar genelde karnitin metabolizması ve renal atılım üzerine yoğunlaşmıştır. Zira tek bir hemodializ seansında vücuttaki karnitin yaklaşık %75 azalmaktadır³⁶⁴. Çift-kör kontrollü çalışmalar göstermiştir ki, levokarnitin tedavisi dializ sırasındaki hipotansif atakları ve kas kramplarının insidansını azaltmakta^{365,366}, kardiyak aritmileri³⁶⁷ önlemektedir. Benzer sonuçlar oral yerine iv karnitin tedavisinde de görülmektedir.

Bizim çalışmamızdaki deney hayvanlarının karnitin kullanması, İR hasarına karşı dokuda katalazın yükselmesine neden olarak, hem sadece iskemi yapılan grupta hem de İÇ ardından iskemi uygulanan grupta, dokuda katalaz aktivitesini artırmaktadır. Ancak karnitin kullanımının histopatolojik düzeyde ne gibi bir olumlu etki ettiğini bu çalışmayla görememekteyiz. Ayrıca karnitinin istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte serumdaki ksantin oksidaz düzeylerini kısmen azalttığını görmekteyiz. Bu durumun da İRH'nin zararlı etkilerinden korunmada bir olumlu faktör olduğu söylenebilir.

6. SONUÇ

Suprarenal düzeyde aortik kros klemp gerekli olduğu durumlarda, postoperatif renal disfosiyonu önlemek amacıyla günümüzde pek çok yöntem ve cerrahi teknik uygulanmaktadır. Bu yöntemlerin en büyük amacı iskemi süresini kısa tutarak SOR'nin oluşumunu ve dolayısıyla reperfüzyon hasarını önlemektir.

Çalışmamızın sonucunda, böbrekte 24 saat sonunda, İRH'dan histopatolojik olarak en çok tubulusların etkilendiğini göstermekte ve mekanik olarak, 2 siklus şeklinde 10 dk. iskemi ve 10 dk. reperfüzyon uygulamalı İÖ prosedürünün İRH'ı azaltabileceğini düşünmekteyiz. Ancak bu prosedürün gerek cerrahi süresini uzatması nedeniyle, gerekse daha önce böbrekte yapılan diğer İÖ çalışmalarında kullanılan prosedürler göz önünde bulundurulduğunda, İRH'nı optimal düzeyde engellediği konusu açık değildir. Optimal renal korumayı sağlamak amacıyla siklus, iskemi ve reperfüzyon sürelerini inceleyen daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu görüşündeyiz.

Çalışmamız, birincil biyolojik görevi hücrede yağ asitlerini mitokondriyal membrana taşımak olan levokarnitin oral yoldan kullanılmasıyla, renal İRH'nı histopatolojik olarak azaltmadığını ancak SOR'ne karşı önemli bir savunma olan katalaz enzim aktivitesini dokuda belirgin biçimde artırarak fonksiyonel yönden renal hasara karşı bir çözüm olabileceğini göstermiştir. Daha önce miyokard ve iskelet kası üzerine İRH yönünden olumlu etkileri olduğu gösterilen karnitin, bu çalışmayla gösterilmiş olan olumlu renal etkisinin, gelecekte benzer çalışmalara da öncülük yaptığını düşünmekteyiz.

ÖZET

Suprarenal kros klemp gerektiren aortik onarımlarda postoperatif renal fonksiyon bozukluğu halen önemli bir postoperatif morbidite faktörü olmaya devam etmektedir. Renal yetmezlik klemp süresine bağlı olmakla beraber yaklaşık %20, kalıcı diyaliz ihtiyacı ise % 3-4 civarındadır³⁰⁵⁻³⁰⁸. Bu durumun iki önemli nedeni bulunmaktadır. Birincisi preoperatif dönemde tanı amaçlı yapılan testlere bağlı kontrast nefropatisi, diğeri ise kros klemp nedeniyle renal arter iskemisi ve sonrasındaki reperfüzyon hasarıdır. Postoperatif dönemde oluşan ve mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olsa da serbest oksijen radikalleri ve iskemi-reperfüzyon hasarının büyük oranda yer tuttuğu bu renal disfonksiyon, intraoperatif mannitol başta olmak üzere sistemik olarak verilen diüretikler ve asetilsistein gibi ajanlarla veya venöz yoldan renal perfüzyon gibi cerrahi yöntemlerle³³⁷ önlenmeye çalışılmaktadır. Antioksidan enzimler adı verilen süperoksid dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi bir grup enzim de organizmayı bu tablonun altında yatan serbest oksijen radikallerinden korumaktadırlar.

İskemik önkoşullama bir dokunun ciddi iskemi periyodu öncesinde kısa süreli iskemi-reperfüzyon periyotlarına maruz bırakılarak, uzamış iskemi ve reperfüzyonun zararlı etkilerine karşı dirençli kılınması şeklinde tanımlanan bir fenomendir. İlk kez Murry ve ark. tarafından tanımlanan bu olayın gerek hayvan modellerinde, gerek insanlarda, kalp, beyin, böbrek ve bağırsak gibi pek çok organı iskemi-reperfüzyon hasarından koruduğu gösterilmiştir. İskemik önkoşullama gibi iskemiden koruyucu özelliği özellikle iskelet kası ve kalp kasında olan bir diğer ajan da, görevi hücrede yağ asitlerini mitokondriyal membrana taşımak olan karnitindir.

Çalışmamızda, 8 adet Wistar albino rattan oluşan 5 grup oluşturuldu. 1. gruba laparotomi, 2. gruba laparotomi ve 60 dk. iskemi, 3. gruba laparotomi, iskemik önkoşullama (10'ar dakikalık iskemi ve 10'ar dakikalık reperfüzyondan oluşan 2 siklus şeklinde) ve 60 dk. iskemi, oral karnitin tedavisi almış 4. gruba laparotomi ve 60 dk. iskemi, oral karnitin tedavisi almış 5. gruba laparotomi, iskemik önkoşullama ve 60 dk. iskemi oluşturuldu. Her gruba 24 saat sonra re-laparotomi ve bilateral nefrektomi yapılarak böbrekler histopatolojik ve biyokimyasal incelemeye alındı.

Renal iskemi-reperfüzyon hasarının zarar verici etkisi en çok tubuluslar düzeyinde görülmüştür($p<0,05$). Uyguladığımız iskemik önkoşullama prosedürü histopatolojik yönden bu zararı azaltma potansiyeline sahiptir. Karnitin kullanımı 4. ve 5. grupta doku katalaz aktivitesini diğer gruplara göre anlamlı derecede artırmıştır (Grup 1: $969,9 \pm 269,6$, grup 2:

688,9 ± 191,1, grup 3: 764,0 ± 139,9, grup 4: 989,1 ± 111,3, grup 5: 1103,4 ± 343,3). Sonuç olarak iskemik önkoşullamanın böbrek iskemi-reperfüzyon hasarında da olumlu etkilerinin olabildiğini, serbest oksijen radikallerine karşı koruyucu olduğu bilinen antioksidan enzimlerin artırılmasının iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruyucu bir etkisinin bulunduğunu ve karnitin katalazı artırarak suprarenal kros klemp gerektiren aortik onarımlarda renal disfonksiyonu azaltabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: İskemi-reperfüzyon hasarı, suprarenal kros klemp, iskemik önkoşullama, karnitin.

SUMMARY

Postoperative renal dysfunction still remains as a morbidity factor in abdominal aorta surgery with suprarenal clamping. Depends on the duration of cross clamping renal failure can occur in approximately 20% of the patients, where as persistent dialysis is needed 3-4% of these patients. There are two main reasons for this condition; first is the contrast nephropathy which appears after diagnostic tests, the second one is the ischemic nephropathy and reperfusion injury following cross clamping. The renal failure, in which the mechanism is still unclear, -the free oxygen radicals and ischemia-reperfusion injury are the most important causes- can be avoided with intraoperative medications like mannitol, and acetyl cysteine or perfusion of the kidneys with venous blood during suprarenal clamping. Antioxidant enzymes such as superoxide dysmutase, catalase and glutathione peroxidase protects the organism from free oxygen radicals.

Ischemic preconditioning is an intrinsic process whereby repeated short episodes of ischemia–reperfusion periods take place, which protects the tissue from a prolonged ischemia. It was first described by Murry et al. and beneficial effects in protecting the organs such as heart, brain, intestine and kidney, from ischemia-reperfusion injury in both animal and human studies were reported. Carnitine, a transporter of free fatty acids to mitochondria is another agent used in the treatment of ischemia-reperfusion injury especially in muscle and myocardium.

In this study, there were five experimental groups which consist of 8 Wistar albino rats; Group 1: just laparotomy was performed (n=8), group 2: Laparotomy and 60 minutes of ischemia with suprarenal aortic clamping were performed (n=8), group 3: Laparotomy, ischemic preconditioning (10 min. clamping, 10 min. reperfusion for 2 cycle) and 60 minutes of ischemia with suprarenal aortic clamping were performed (n=8), group 4: Laparotomy and 60 minutes of ischemia with suprarenal aortic clamping were performed following 7 days of 15 mg/kg/d oral carnitine therapy (n=8), group 5: Laparotomy, ischemic preconditioning (10 min. clamping, 10 min. reperfusion for 2 cycle) and 60 minutes of ischemia with suprarenal aortic clamping were performed following 7 days of 15 mg/kg/d oral carnitine therapy (n=8). After 24 hours following re-laparotomy and bilateral nephrectomy tissue and blood samples were collected for biochemical and histopathological examinations.

The most severe damage in kidneys following ischemia-reperfusion was seen in the renal tubules ($p < 0,05$) and histopathologically ischemic preconditioning has the potential to reduce this damage. Carnitine increased the level of catalase significantly in the 4th and 5th

groups (Group 1: $969,9 \pm 269,6$, group 2: $688,9 \pm 191,1$, group 3: $764,0 \pm 139,9$, group 4: $989,1 \pm 111,3$, group 5: $1103,4 \pm 343,3$).

As a conclusion, ischemic preconditioning can have protective effects on ischemia reperfusion injury in kidneys following suprarenal cross-clamping. Additionally we believe that increasing the antioxidant enzymes such as catalase, with carnitine administration also helps avoiding ischemia reperfusion injury in these patients.

Key words: Ischemia-reperfusion injury, suprarenal cross-clamping, ischemic preconditioning, carnitine.

KAYNAKLAR

1. Zaugg, M., Schaub, M. C. and Foex, P. (2004). Myocardial injury and its prevention in the perioperative setting. *Br J Anaesth*, 93: 21-33.
2. Kloner, R. A. and Jennings, R. B. (2001). Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: part 1. *Circulation*, 104: 2981-2989.
3. Best B. Ischemia and reperfusion injury in cryonics. <http://www.benbest.com/cryonicsischemia.html>
4. Follette DM, Fey K, Buckberg GD. Reducing postischemic damage by temporary modification of reperfusate calcium, potassium, pH and osmolarity. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981;82:221-38.
5. Braunwald E, Kloner RA Myocardial reperfusion: a double edged sword? *J Clin Invest* 1985;76:1713-1719.
6. Zhao ZQ, Vinten-Johansen Postconditioning: Reduction of reperfusion-induced injury. *J Cardiovasc Res* 2006;70:200-11.
7. Gutteridge J.M.C. Lipid peroxidation initiated by superoxide-dependent hydroxyl radicals using complexed iron and hydrogen peroxide. *FEBS* 172 (2): 245-249, 1984.
8. Halliwell B., Gutteridge J.M.C., Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine: Some problems and concepts. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 246 (2): 501-514, May 1, 1986.
9. McCord J. M., Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. *Clin. Biochem.* 26:351-357, 1993.
10. Halliwell B., Gutteridge J.M.C., The importance of free radicals and catalytic metal ions in human diseases. *Methods in Enzymology* Vol. 186, Academic Press, New York, 1-85, 1990.
11. Halliwell B., Reactive oxygen species in living systems: Source, Biochemistry and role in human disease. *The American Journal of Medicine* 91 (suppl. 3C) september 30, 1991.
12. Harris E. D., Regulation of antioxidant enzymes. *FASEBS J.* 6: 2675-2683, 1992.
13. Jenkins R.R. Free radical chemistry. Relationship to exercise. *Sports medicine* 5(3): 156-170,1988.
14. Simic M.G., Taylor K.A., Introduction to peroxidation and antioxidation mechanisms. *Oxygen Radicals in Biology and Medicine*, Plenum Press, New York, 44, 813-847, 1986.
15. Southorn P.A., Powis G., Free radicals in medicine. 1. Chemical nature and biologic reactions. *Mayo Clin. Proc.* 63:381-389, 1988.

16. Esterbauer H., Koller E., Snee R.G., Koster J.F., Possible involvement of the lipid peroxidation product 4-hydroxynoneal in the formation of fluorescent shromolipids. *Biochem J.* 239: 405-409, 1986.
17. Williams C., Metabolic aspects of exercise. *Physiology of Sports*. Edited by Reilly T., Secher N., Snell P., Williams C., 1. Edition, E&F. N. Spon, 3-40, 1990.
18. Aruoma O.I., Halliwell B., Superoxide-dependent and ascorbate-dependent formation of hydroxyl radicals from hydrogen peroxide in the presence of iron. *Biochem. J.* 241: 273-278, 1987.
19. Halliwell B., Gutteridge J.M.C., Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine: Some problems and concepts. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 246 (2): 501-514, May 1, 1986.
20. Machlin L.L., Bendich A., Free radical tissue damage: Protective role of antioxidant nutrients. *FASEB J.* 1:441-445,1987.
21. Şemin I., Kayatekin M., Oktay G., Selamoğlu S., Turgay F., Acarbay Ş., Özgönül H., 8 haftalık antrenmanın futbolcularda demir ile ilgili hematolojik parametreler ve vücut kompozisyonuna etkisi. *Spor Bilimleri Dergisi* 4(3):3-12, 1993.
22. Bast A., Haenen G. R. M., Doelman J. A., Oxidants and antioxidants: State of the art. *Am. J. Med.* 91(Suppl 3): 2-13, 1991.
23. Cochrane C. G., Cellular injury by oxidants. *Am J Med.* 91 (Suppl 3C): 23-30, 1991.
24. Coyle J. T., Puttfarcten P., Oxydative stress, glutamate and neurodegenerative disorders. *Science* 262: 29 Oct., 1993.
25. Freeman B. A., Crapo J. D., Biology of disease. Free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 47(5): 412-426, 1982.
26. Fucci L., Oliver C. N., Coon M. J., Stadtman E. R. Inactivation of key metabolic enzymes by mixed-function oxidation reactions: Possible implication in protein turnover and aging. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 80: 1521-1525, March 1983.
27. Maridonneau I, Braquet P., Garay R. P., Na⁺ and K⁺ transport damage induced by oxygen free radicals in human red cell membranes. *The Journal of Biological Chemistry.* 258(5): 3107-3113, 1983.
28. McCord J. M., Human disease, free radicals and the oxidant / antioxidant balance. *Clin. Biochem.* 26: 351-357, 1993.
29. Simic M. G., Taylor K. A., Introduction to peroxidation and antioxidation mechanisms. *Oxygen Radicals in Biology and Medicine*, Plenum Press, New York, 44, 813-847, 1986.

30. Southorn P.A., Powis G., Free radicals in medicine. 1. Chemical nature and biologic reactions. *Mayo Clin. Proc.* 63:381-389, 1988.
31. Sumida S., Tanaka K., Kitao H., Nakadomo F., Exercise-induced lipid peroxidation and leakage of enzymes before and after vitamin E supplementation. *Int. J. Biochem.* 21(8): 835-838, 1989.
32. Thomas C. E., Morehouse L. A., Aust S: D., Ferritin and superoxide dependent lipid peroxidation. *The Journal of Biological Chemistry* 1985;260(6): 3275-3280.
33. Mustafa NA, Yandi M et al. Role of diltiazem in ischemia-reperfusion injury of the intestine. *Eur Surg Res* 1994; 26: 335-341.
34. Grace PA: Ischemia- reperfusion injury. *Br J Surg.*1994; 81:637-647
35. Savas C, Aras T, Cakmak M et al. Pentoxifylline inhibits overflow and reduces intestinal reperfusion injury . *J Pediatr Surg* 1997; 32: 905-910
36. Günel E, Caglayan F, Caglayan O et al. Treatment of intestinal reperfusion injury using antioxidative agents. *J Pediatr Surg* 1998; 33:1536-1539.
37. Schoenberg MH, Beger HG. Reperfusion injury after intestinal ischemia. *Crit Care Med* 1993; 21:1376-1386.
38. Haglund U, Bergqvist D. Intestinal ischemia--the basics. *Langenbeck's Arch Surg* 1999;384: 233-238.
39. Parks DA, Granger DN, Bulkley GB et al. Soybean trypsin inhibitor attenuates ischemic injury to the feline small intestine. *Gastroent* 1985; 89:6-12.
40. Schoenberg MH, Beger HG. Reperfusion injury after intestinal ischemia. *Crit Care Med* 1993; 21:1376-1386.
41. Stojadinovic A, Smallridge R et al: Anti-inflammatory effects of U743S9F in a rat model of intestinal ischemia-reperfusion injury. *Crit Care Med* 1999; 27:764-770.
42. Savas C, Aras T, Cakmak M et al. Pentoxifylline inhibits overflow and reduces intestinal reperfusion injury . *J Pediatr Surg* 1997; 32: 905-910
43. Molnar Z, Shearer E, Lowe D. N-acetylcysteine treatment to prevent the progression of multisystem organ failure: a prospective, randomized, placebocontrolled study. *Crit Care Med* 1999;27: 1100-1104
44. Günel E, Caglayan F, Caglayan O et al. Treatment of intestinal reperfusion injury using antioxidative agents. *J Pediatr Surg* 1998; 33:1536-1539.
45. Ormrod DJ, Harrison GL, Miller TE. Inhibition of Neutrophil Myeloperoxidase activity by selected tissues. *J Pharm Met* 1987; 18: 137-142
46. Zimmerman BJ, Granger DN. Mechanisms of reperfusion injury. 1994;307: 284-292.

47. Conner CW, Gallagher CM . Neutrophil priming state predicts capillary leak after gut ischemia in rats. *J Surg Res* 1999; 84: 24-30.
48. Zimmerman BJ, Granger DN. *Mechanisms of reperfusion injury*. 1994;307: 284-292.
49. Halliwell B. Drug antioxidant effects a basis for drug selection? *Drugs* 1991;42:569-605.
50. Schoenberg MH, Beger HG.Reperfusion injury after intestinal ischemia. *Crit Care Med* 1993; 21:1376-1386.
51. Sun YI, Oberiey LW, Li Y. A simple method for clinically assay of superoxide dismutase. *Clin Chemistry* 1998; 34: 497-500.
52. Demir S, Erden MI. Pentoxifylline and N-acetylcysteine in hepatic ischemiareperfusion injury. *Clinica Chimica Acta* 1998; 275: 127-135
53. Dryden J. The threat of oxidant injury. Marino PL (ed). Williams&Wilkins Comp. *Second edition in the ICU Book* 1998;3:32-49.
54. Reilly PM, Schiller HJ, Bulkley GB. Pharmacologic approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites. *Am J Surg* 1991;161:488-503.
55. Todisco T, Polidori R, Rossi F et al. Effect of N-acetylcysteine in subjects with slow pulmonary mucociliary clearance. *Eur J Respir Dis* 1985;139: 136-141.
56. Redondo P, de Felipe I, de la Pena A et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome and toxic epidermal necrolysis. Treatment with N-acetylcysteine. *Br J Derm* 1997; 136:645-646.
57. Prem JT, Eppinger M, Lemmon G et al. The role of glutamine in skeletal muscle ischemia-reperfusion injury in the rat hind limb model. *Am J Surg* 1999; 178:147- 150.
58. Forman MB, Puett DW, Cates CU at al: Glutathione redox pathway and reperfusion injury effect of N-acetylcysteine on infarct size and ventricular function. *Circulation* 1998; 78:202 213.
59. Mustafa NA, Yandi M et al. Role of diltiazem in ischemia-reperfusion injury of the intestine. *Eur Surg Res* 1994; 26: 335-341.
60. Koçak S, Koyuncu A, Dizbay Sak S ve ark. Intestinal iskemi- reperfüzyonda vasküler endotel hücresi hasarının göstergesi olarak plazma von Willebrand faktor düzeyi değişiklikleri. *Klinik Bilimler Cerrahi* 1996;2: 52-55
61. Schoenberg MH, Beger HG. Reperfusion injury after intestinal ischemia. *Crit Care Med* 1993; 21:1376-1386.
62. Grace PA: Ischemia- reperfusion injury. *Br J Surg*.1994; 81:637-647
63. Reilly PM, Schiller HJ, Bulkley GB. Pharmacologic approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites. *Am J Surg* 1991;161:488-503.

64. Abu-zidan FM, Winterbourn CC, Bonham MJ et al. Small bowel ischemiareperfusion increases plasma concentrations of oxidised proteins in rats. *Eur J Surg* 1999;165: 383-389.
65. Vinten-johansen J, Zhao ZQ, Zatta AJ, et al. Postconditioning A new link in nature's armor against myocardial ischemia-reperfusion injury. *Basic Res Cardiol* 2005;100:295-310.
66. Ambrosio G, Zweier JL, Flaherty JT, et al. The relationship between oxygen radical generation and impairment of myocardial energy metabolism following postischemic reperfusion. *J mol Cell Cardiol* 1991;23:1359-74.
67. Kevin LG, Camara AKS, Riess ML, et al. Ischemic preconditioning alters real-time measure of O₂ radicals in intact hearts with ischemia and reperfusion. *Am J Physiol (Heart Circ Physiol)* 2003;284: H566-74.
68. Konukoğlu D. *Biyokimya. Nobel Tıp Kitapevleri* 2000. P. 428-29.
69. White BC, Grossman LI, Krause GS. Brain injury by global ischemia and reperfusion: a theoretical perspective on membrane damage and repair. *Neurology* 1993;43:1656-65.
70. İşlekel H, İşlekel S, Güner G. Biochemical mechanism and tissue injury of cerebral ischemia and reperfusion. URL: <http://med.ege.edu.tr/norolbil/2000/NBD09200.html>.
71. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995;41(12):1829-28.
72. Krause GS, Joyce KM, Nayini RN, Zonia CL, Garritano AM. Cerebral arrest and resuscitation: Brain iron delocalization during reperfusion. *Ann Emerg Med* 1985;14:1037-43.
73. Rice-Evans CA. Formation of free radicals and mechanisms of action in normal biochemical processes and pathological states. In: Rice-Evans CA, Burdon RH. *Free radical damage and its control*. England: Elsevier Science Press; 1994. P. 131-53.
71. Davies K.J.A., Protein damage and degradation by oxygen radicals. *The Journal of Biological Chemistry*, 262 (20) 15: 9895-9901, 1987.
72. Maridonneau I, Braquet P., Garay R.P., Na⁺ and K⁺ transport damage induced by oxygen free radicals in human red cell membranes. *The Journal of Biological Chemistry*. 258 (5): 3107-3113, 1983.
73. Oliver C.N., Ahn B., Moermant E.J., Goldstein S., Stadtman E. R., Age-related changes in oxidized proteins. *The Journal of Biological Chemistry*. 262 (22) 25: 5488-5491, 1987.
74. Wolff S.P., Garner A., Dean R.T., Free radicals, lipids and protein degradation. *TIBS* 11: 27-31, january 1986.
75. Wolff SP, Garner A, Dean RT. Free radicals, lipids and protein degradation. *TIBS* 11:27-31, january 1986.
76. Cochrane CG. Cellular injury by oxidants. *Am J Med*. 91(Suppl 3C):23-30, 1991.

77. Dizdaroğlu M. *Chemistry of free radical damage to DNA and nucleoproteins, DNA and free radicals*, Edited by Halliwell B, Aruoma OI, New York, 19-39, 1993.
78. Vinikka L, Vuori J, Ylikorkala O. Lipid peroxides, prostacyclin and thromboxane A2 in runners during acute exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* 16:275-277, 1984.
79. Jennings RB, Reimar KA, Steenbergen C. Myocardial ischemia revisited: the osmolar load, membrane damage and reperfusion. *J Mol Cell Cardiol* 1986;18:769-80.
80. Schwartz LM. Ischemic postconditioning during reperfusion fails to protect against lethal myocardial ischemia-reperfusion injury in pigs. *Circulation* 2004;110:III-106.
81. Lucchesi BR. Complement, neutrophils and free radicals: mediators of reperfusion injury. [Review]. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1994;44:420-32.
82. Allen DG, Xiao XH. Role of the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger during ischemia and reperfusion. *Cardiovasc Res* 2003;57:934-41.
83. Gross GJ, Gumina RJ. Cardioprotective effects of Na⁺/H⁺ Exchange inhibitors. *Drugs of the future* 2001;26:253-60.
84. Gumina RJ, Auchampach JA, Wang R, et al. Na⁺/H⁺ Exchange inhibition-induced cardioprotection in dogs: effects on neutrophils versus cardiomyocytes. *Am J Physiol (Heart Circ Physiol)* 2000;279:H1563-70.
85. Klein HH, Pich S, Bohle RM, et al. Na⁺/H⁺ Exchange inhibitor cariporide attenuates cell injury predominantly during ischemia and not at onset of reperfusion in porcine hearts with low residual blood flow. *Circulation* 2000;102:1977-82.
86. Lefer AM, Weyrich AS, Buerke M,. Role of selectins, a new family of adhesion molecules, in ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 1994;28:289-94.
87. Lefer AM, Tsao PS, Lefer DJ, et al. Role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of reperfusion injury after myocardial ischemia. *FASEB J* 1991;5:2029-34.
88. Crompton M. The mitochondrial permeability transition pore and its role in cell death. *Biochem J* 1999;341:233-49.
89. Halestrap AP, Kerr PM, Javadov S, et al. Elucidating the molecular mechanism of the permeability transition pore and its role in reperfusion injury. *Biochim Biophys Acta* 1998;1366:79-94.
90. Hensley K, Robinson KA, Gabbita P, Salsman S, Floyd R. Reactive oxygen species, cell signaling and cell injury. *Free radical Biol Med* 2000;28:1456-1462.
91. Becker LB. New concepts in reactive oxygen species and cardiovascular reperfusion physiology. *Cardiovasc Res* 2004;61:461-470

92. Maxwell SRJ, Lip GYH. Reperfusion injury: a review of the pathophysiology, clinical manifestations and therapeutic options. *Int J Cardiol* 1997;58:95-117.
93. Boyle EM, Pohlman TH, Carnejo JC, Verrier ED. Ischemia-reperfusion injury. *Ann Thorac Surg* 1997;64:S24-30.
94. Dhalla NS, Elmoselhi AB, Hata T, Makino N. Status of myocardial antioxidants in ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2000;47:446-456.
95. Morin D, Hauet T, Spedding M, Tillement JP. Mitochondria as target for antiischemic drugs. *Adv Drug Deliv Rev* 2001;49:151-174.
96. Lesnefsky EJ, Moghaddas S, Tandler B, Kerner J, Hoppel CL. Mitochondrial dysfunction in cardiac disease: ischemia-reperfusion, aging and heart failure. *J Moll Cell Cardiol* 2001;33:1065-1089.
97. Gaeta LM, Tozzi G, Pastore A, Federici G, Bertini E, Piemonte F. Determination of superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities in blood of healthy pediatric subjects. *Clin Chim Acta* 2002;322:117-120.
98. Nelson SK, Gao B, Bose S, Rizeq M, McCord JM. A novel heparin-binding, human chimeric, superoxide dismutase improves myocardial preservation and protects from ischemia-reperfusion injury. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:1296-1303.
99. Lutoslawska G, Tkaczyk J, Panczenko-Kresowska B, Hübner-Wozniak E, Skierska E, Gajewski AK. Plasma TBARS, blood GSH concentrations and erythrocyte antioxidant enzyme activities in regularly menstruating women with ovulatory and anovulatory menstrual cycles. *Clin Chim Acta* 2003;331:159-163.
100. Altuntaş I, Delibaş N, Doğuç DK, Özmen S, Gültekin F. Role of reactive oxygen species in organophosphate insecticide phosalone toxicity in erythrocytes in vitro. *Toxicol in Vitro* 2003;17:153-157.
101. Paradies G, Petrosillo G, Pistolese M, Di Venosa N, Serena D, Ruggiero FM. Lipid peroxidation and alterations to oxidative metabolism in mitochondria isolated from rat heart subjected to ischemia and reperfusion. *Free Radical Biol Med* 1999;27:42-50.
102. Köksal C, Bozkurt AK, Cangel U, et al. Attenuation of ischemia-reperfusion injury by N-acetylcysteine in a rat hind limb model. *J Surg Res* 2003;111:236-239.
103. Carlucci F, Tabucchi A, Biagioli B, et al. Cardiac surgery: myocardial energy balance, antioxidant status and endothelial function after ischemia-reperfusion. *Biomed Pharmacother* 2002;56:483-491.
104. May JM, Qu Z, Mendiratta S. Protection and recycling of α -tocopherol in human erythrocytes by intracellular ascorbic acid. *Arch Biochem Biophys* 1998;349:281-289.

105. Lapenna D, Ciofani G, Pierdomenico SD, Giamberardino MA, Cuccurullo F. Reaction conditions affecting the relationship between thiobarbituric acid reactivity and lipid peroxides in human plasma. *Free Radical Biol Med* 2001;31:331-335.
106. Grisotto PC, dos Santos AC, Coutinho-Netto J, Cherri J, Piccinato CE. Indicators of oxidative injury and alternations of the cell membrane in skeletal muscle of rats submitted to ischemia and reperfusion. *J Surg Resc* 2000;92:1-6.
107. Starkopf J, Tamme K, Zilmer M, Talvik R, Samarütel J. The evidence of oxidative stress in cardiac surgery and septic patients: a comparative study. *Clin Chim Acta* 1997;262:77-88.
108. Nilsson B, Friman S, Gustafsson BI, et al. Preconditioning protects against ischemia/reperfusion injury of the liver. *J Gastrointest Surg* 2000;4:44.
109. Kitagawa K, Matsumoto M, Tagaya M, et al. Ischemic tolerance phenomenon found in the brain. *Brain Res* 1990;528:21.
110. Zvara DA, Colonna DM, Deal DD, et al. Ischemic preconditioning reduces neurologic injury in a rat model of spinal cord ischemia. *Ann Thorac Surg* 1999;68:874.
111. Lee HT, Emala CW. Protective effects of renal ischemic preconditioning and adenosine pretreatment: role of A1 and A3 receptors. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000;278:380.
112. Tahpeold P, Valen G, Starkopf J, et al. Pretreating rats with hyperoxia attenuates ischemia reperfusion injury of the heart. *Life Sci* 2001;68:1629.
113. Tahpeold P, Ruusalepp A, Li G, et al. Cardioprotection by breathing hyperoxic gas—relation to oxygen concentration and exposure time in rats and mice. *Eur J Cardiothoracic Surg* 2002;21:987.
114. Dong H, Xiong L, Zhu Z, et al. Preconditioning with hyperbaric oxygen and hyperoxia induces tolerance against spinal cord ischemia in rabbits. *Anesthesiology* 2002;96:907.
115. Demiryürek Ş, Ceylan H, Demiryürek AT. İskemik önkoşullanma ve etki mekanizması. *Genel Tıp Dergisi* 2003;13(4):187-94.
116. Liu GS, Thornton J, Van Winkle DM, Stanley AW, Olsson RA, Downey JM. Protection against infarction afforded by preconditioning is mediated by A1 adenosine receptors in rabbit heart. *Circulation* 1991;84:350-6.
117. Kuzmin AI, Gourine AV, Molosh AI, Lakomkin VL, Vasort G. Effects of preconditioning on myocardial interstitial levels of ATP and its catabolites during regional ischemia and reperfusion in the rat. *Basic Res Cardiol* 2000;95:127-36.
118. Lasley RD, Konyn PJ, Hegge JO, Mentzer RM. Effects of ischemic and adenosine preconditioning on interstitial fluid adenosine and myocardial infarct size. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1995;38:1460-6.

119. Mei DA, Nithipatikom K, Laseley RD, Gross GJ. Myocardial preconditioning produced by ischemia, hypoxia and a K_{ATP} channel opener: effects on interstitial adenosine in dogs. *J Mol Cell Cardiol* 1998; 30:1225-36.
120. Schulz R, Rose J, Post H, Heusch G. Involvement of endogenous adenosine in ischemic preconditioning in swine. *Pflügers Arch* 1995;430:273-82.
121. Walker DM, Walker JM, Pugsley WB, Pattison CW, Yellon DM. Preconditioning in isolated superfused human muscle. *J Mol Cell Cardiol* 1995;27:1349-57.
122. Pang CY, Neligan P, Zhong A, et al. Effector mechanism of adenosine in acute ischemic preconditioning of skeletal muscle against infarction. *Am J Physiol* 1997;273:R887.
123. Dana A, Skarli M, Papakrivopoulou J, et al. Adenosine A(1) receptor induced delayed preconditioning in rabbits: Induction of p38 mitogen-activated protein kinase activation and Hsp27.
124. Peralta C, Hotter G, Closa D, et al. The protective role of adenosine in inducing nitric oxide synthesis in rat liver ischemia preconditioning is mediated by activation of adenosine A2 receptors. *Hepatology* 1999;29:126.
125. Horie Y, Ishii H. Liver dysfunction elicited by gut ischemiareperfusion. Pathophysiology 2001;8:11. phosphorylation via a tyrosine kinase- and protein kinase C-dependent mechanism. *Circ Res* 2000;86:989.
126. Bouma MG, van den Wildenberg FA, Buurman WA. The antiinflammatory potential of adenosine in ischemia-reperfusion injury: Established and putative beneficial actions of a retaliatory metabolite. *Shock* 1997;8:313.
127. Kayaalp SO. *Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji*. Otakoidler. Onuncu baskı. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık; 2002.p.1435-38.
128. Parratt JR, Vegh A. Endothelial cells, nitric oxide and ischemic preconditioning. *Basic Res Cardiol* 1996;91:27-30.
129. Parratt JR, Vegh A. Pronounced antiarrhythmic effects of ischemic preconditioning. *Cardioscience* 1994;5(1):9-18.
130. Schulz R, Post H, Vahlhaus C, Heusch G. Ischemic preconditioning in pigs: a graded phenomenon. Its relation o adenosine and bradykinin. *Circulation* 1998;8:1022-9.
131. Pan HL, Chen SR, Scicli GM, Carretero OA. Cardiac interstitial bradykinin release during ischemia is enhanced by ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279:116-21.
132. Goto M, Liu Y, YangXM. Role of bradykinin in protection of ischemic preconditioning in rabbit hearts. *Circ Res* 1995;77:611-21.

133. Vegh A, Papp JG, Parratt J. Attenuation of the antiarrhythmic effects of ischemic preconditioning by blockade of bradykinin B2 receptors. *Br J Pharmacol* 1994;113:1167-72.
134. Wall TM, Sheehy R, Hartman JC. Role of bradykinin in myocardial preconditioning. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;270:681-9.
135. Kayaalp SO. *Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji*. Santral Sinir Sistemi Farmakolojisinin Temelleri. Onuncu baskı. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık; 2002.p. 762-8.
136. Schulz R, Gres P, Heusch G. Role of endogenous opioids in ischemic preconditioning but not in short-term hibernation in pigs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280:2157-81.
137. Miki T, Cohen MV, Downey JM. Opioid receptor contributes to ischemic preconditioning through protein kinase C activation in rabbits. *Mol Cell Biochem* 1998;186:3-12.
138. Schultz JEL, Rose E, Yao Z, Gross GJ. Evidence for involvement of opioid receptors in ischemic preconditioning in rat hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1995;268:2157-61.
139. Schultz JEJ, Hsu AK, Gross GJ. Ischemic preconditioning in the intact rat heart is mediated by δ 1- but not μ - or κ -opioid receptors. *Circulation* 1998;97:1282-9.
140. Aitchison KA, Baxter GF, Awan MM. Opposing effects on infarction of delta and kappa opioid receptor activation in the isolated rat heart: implications for ischemic preconditioning. *Basic Res Cardiol* 2000;95:1-10.
141. Wang GY, Wu S, Pei JM, Yu XC, Wong TM. κ - but not δ -opioid receptors mediate effects of ischemic preconditioning on both infarct and arrhythmia in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280:384-91.
142. Schultz JJ, Hsu A, Gross GJ. Ischemic preconditioning is mediated by a peripheral opioid receptor mechanism in the intact rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 1997;29:1355-62.
143. Fryer RM, Hsu AK, Eells JT, Nagase H, Gross GJ. Opioid-induced second window of cardioprotection. *Circ Res* 1999;84:846-51.
144. Li Y, Kloner RA. Cardioprotective effects of ischemic preconditioning are not mediated by prostanoids. *Cardiovasc Res* 1992;26:226-31.
145. Liu GS, Stanley AW, Downey J. Cyclooxygenase products are not involved in protection against myocardial infarction afforded by preconditioning in rabbit. Cyclooxygenase pathway's involvement in preconditioning. *Am J Cardiovasc Pathol* 1992;4: 157-64.
146. Gabel SA, London RE, Funk CD, Steenbergen C, Murphy E. Leukocyte-type 12-lipoxygenase-deficient mice show impaired ischemic preconditioning-induced cardioprotection. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280:1963-9.

147. Wang P, Gallagher KP, Downey JM, Cohen MV. Pretreatment with endothelin-1 mimics ischemic preconditioning against infarction in isolated rabbit heart. *J Mol Cell Cardiol* 1996;28:579-88.
148. Moolman JA, Genade S, Tromp E, Lochner A. No evidence for mediation of ischemic preconditioning by alpha1-adrenergic signal transduction pathway or protein kinase C in isolated rat heart. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996;10:125-36.
149. Baines CP, Goto M, Downey JM. Oxygen radicals released during ischemic preconditioning contribute to cardioprotection in the rabbit myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 1997;29:207-16.
150. Das DK, Maulik N, Sato M, Ray PS. Reactive oxygen species function as second Messenger during ischemic preconditioning of heart. *Mol Cell Biochem* 1999;196:59-67.
151. Nishida M, Maruyama Y, Tanaka R. Gai and Gao are target proteins of reactive oxygen species. *Nature* 2000;408:492-5.
152. Tokube K, Kiyouse T, Arita M. Openings of cardiac K_{ATP} channel by oxygen free radicals produced by xanthine oxidase reaction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1996;271:478-89.
153. Jabr RI, Cole WC. Alterations in electrical activity and membrane current induced by intracellular oxygen-derived free radical stress in guinea pig ventricular myocytes. *Circ Res* 1993;72:1229-44.
154. Parratt JR, Vegh A. Pronounced antiarrhythmic effects of ischemic preconditioning. *Cardioscience* 1994;5(1):9-18.
155. Kuo L, Chancellor JD. Adenosine potentiates flow-induced dilatation of coronary arterioles by activating K_{ATP} channels in endothelium. *American Journal of Physiology* 1995;269:541-9.
156. Altug S, Demiryürek AT, Kane KA, Kancık İ. Evidence for the involvement of peroxynitrite in ischaemic preconditioning in rat isolated hearts. *Br J Pharmacol* 2000;130:125-31.
157. Csonka C, Csont T, Onody A, Ferdinandy P. Preconditioning decreases ischemia/reperfusion-induced peroxynitrite formation. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;285:1217-9.
158. Williams MW, Taft CS, Ramnauth S, Zhao ZQ, Vinten-Johansen J. Endogenous nitric oxide (NO) protects against ischaemia-reperfusion injury in the rabbit. *Cardiovascular Research* 1995;30(1):79-86.

159. Pagliaro P, Penna C, Gattullo D. The effects of ischemic preconditioning on resting coronary flow and reactive hyperemia: involvement of A1 adenosine receptors. *Life Sciences* 1999;64(12): 1071-8.
160. Nakanishi K, Vinten-Johansen J, Lefer DJ, Zhao Z, Fowler WC, McGee DS, Johnston WE. Intracoronary L-arginine during reperfusion improves endothelial function and reduces infarct size. *American Journal of Physiology* 1992;263:1650-8.
161. Benjamin IJ, Mcmillan DR. Stress (heat shock) proteins: molecular chaperones in cardiovascular biology and disease. *Circulation Research* 1998;83(2):117-32.
162. Pabla R, Curtis MJ. Endogenous protection against reperfusion-induced ventricular fibrillation: role of neuronal versus non-neuronal sources of nitric oxide and species dependence in the rat versus rabbit isolated heart. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 1996;28(10):2097-110.
163. Qiu Y, Rizvi A, Tang XL, Manchikalapudi S, Takano H, Jadoon AK, Wu WJ, Bolli R. Nitric oxide triggers late preconditioning against myocardial infarction in conscious rabbits. *American Journal of Physiology* 1997;273:2931-6.
164. Takano H, Manchikalapudi S, Tang X-L, Qiu Y, Rizvi A, Jadoon AK, Zhang Q, Bolli R. Nitric oxide synthase is the mediator of late preconditioning against myocardial infarction in conscious rabbits. *Circulation* 1998;98(5):41-9.
165. Imagawa J, Yellon DM, Baxter GF. Pharmacological evidence that inducible nitric oxide synthase is a mediator of delayed preconditioning. *British Journal of Pharmacology* 1999;126(3):701-8.
166. Sasaki N, Sato T, Ohler A, O'Rourke B, Marban E. Activation of mitochondrial ATP-dependent potassium channels by nitric oxide. *Circulation* 2000;101(4):439-45.
167. Laude K, Thuillez C, Richard V. Peroxynitrite triggers a delayed resistance of coronary endothelial cells against ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol* 2002;283:1418-23.
168. Cain BS, Meldrum DR, Cleveland JC. Clinical L-type Ca²⁺ channel blockade prevents ischemic preconditioning of human myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 2000;31:2191-7.
169. Wallbridge DR, Schulz R, Braun C, Post H, Heusch G: No attenuation of ischaemic preconditioning by the calcium antagonist nisoldipine. *J Mol Cell Cardiol* 1996;28:1801-10.
170. Wang, L., Cherednichenko, G., Hernandez, L., Halow, J., Camacho, S.A., Figueredo, V., Schaefer, S., 2001. Preconditioning limits mitochondrial Ca²⁺ during ischemia in rat hearts: role of K_{ATP} channels. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 280 (5), H2321– H2328.

171. Grover GJ, Sleph P, Dzwonczyk S. Role of myocardial ATP-sensitive potassium channels in mediating preconditioning in the dog heart and their possible interaction with adenosine A1-receptors. *Circulation* 1992;86:1310-6.
172. Schultz JEJ, Hsu AK, Nagase H, Gross GJ. TAN-67, a δ_1 -opioid receptor agonist, reduces infarct size via activation of $G_{i/o}$ proteins and K^{ATP} channels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1998;43:909-14.
173. Kayaalp SO. *Rasyonel tedavi yönünden Tibbi Farmakoloji*. Endokrin sistem farmakolojisinin esasları. Onuncu baskı. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık; 2002. P. 1165-72.
174. Gopalakrishna R, Anderson WB. Ca^{2+} - and phospholipid independent activation of protein kinase C by selective oxidative modification of the regulatory domain. *Proc Natl Acad Sci* 1989;86:6758-62.
175. Thornton JD, Liu GS, Downey JM. Pretreatment with pertussis toxin blocks the protective effects of preconditioning: evidence for a G-protein mechanism. *J Mol Cell Cardiol* 1993;25:311-20.
176. Billah MM, Anthes JC. The regulation and cellular functions of phosphatidylcholin hydrolysis. *Biochem J* 1990;269:281-91.
177. Schulz R, Cohen MV, Behrends M, Downey JM, Heusch G. Signal transduction of ischemic preconditioning. *Cardiovasc Res* 2001;52:181-98.
178. Sasaki N, Sato T, Ohler A, O'Rourke B, Marban E. Activation of mitochondrial ATP-dependent potassium channels by nitric oxide. *Circulation* 2000;101(4):439-45.
179. Kayaalp SO. *Rasyonel tedavi yönünden Tibbi Farmakoloji*. Endokrin sistem farmakolojisinin esasları. Onuncu baskı. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık; 2002.p. 1165-72.
180. Ping P, Zhang Y, Tang XL. Ischemic preconditioning induces selective translocation of protein kinase C isoforms ϵ and η in the heart of conscious rabbits without subcellular redistribution of total protein kinase C activity. *Circ Res* 1997;81:404-14.
181. Disatnik MH, Buraggi G, Mochly-Rosen D. Localization of protein kinase C isozymes in cardiac myocytes. *Exp Cell Res* 1994;210:287-97.
182. Gray MO, Karlier JS, Mochly-Rosen D. A selective ϵ -protein kinase C antagonist inhibits protection of cardiac myocytes from hypoxia-induced cell death. *J Biol Chem* 1997;272:30945-51.
183. Gross GJ, Fryer RM. Sarcolemma versus mitochondrial ATP-sensitive K_1 channels and myocardial preconditioning. *Circulation Research* 1999;84(9): 973-9.

184. Yang XM, Sato H, Downey JM, Cohen MV. Protection of ischemic preconditioning is dependent upon a critical timing sequence of protein kinase C activation. *J Mol Cell Cardiol* 1997;29:991-9.
185. Yoshida KI, Kawamura S, Mizukami Y, Kitakaze M. Implication of protein kinase C- α , δ and ϵ isoforms in ischemic preconditioning in perfused rat hearts. *J Biochem* 1997;122:506-11.
186. Johnson JA, Gray MO, Chen CH, Mochly-Rosen D. A protein kinase C translocation inhibitor as an isozyme-selective antagonist of cardiac function. *J Biol Chem* 1996;271:24962-6.
187. Liu GS, Cohen MV, Mochly-Rosen D, Downey JM. Protein kinase C- ϵ is responsible for the protection of preconditioning in rabbit cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol* 1999;31:1937-48.
188. Vahlhaus C, Schulz R, Post H, Rose J, Heusch G. Prevention of ischemic preconditioning only by combined inhibition of protein kinase C and protein tyrosine kinase in pigs. *J Mol Cell Cardiol* 1998;30:197-209.
189. Tanno M, Tsuchida A, Nozawa Y. Roles of tyrosine kinase and protein kinase C in infarct size limitation by repetitive ischemic preconditioning in the rat. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;35:345-52.
190. Qiu Y, Rizvi A, Tang XL, Manchikalapudi S, Takano H, Jadoon AK, Wu WJ, Bolli R. Nitric oxide triggers late preconditioning against myocardial infarction in conscious rabbits. *American Journal of Physiology* 1997;273:2931-6.
191. Bökesoy TA, Çakıcı İ, Melli M. *Türk Farmakoloji Derneği Farmakoloji Ders Kitabı*. Yazar: Onaran O. İlaçların Etki Mekanizmaları II. Ankara: Gazi Kitabevi; 2000. p. 70-3.
192. Maulik N, Watanabe M, Zu YL, Huang CK, Cordis GA, Schley JA, Das DK. Ischemic preconditioning triggers the activation of MAP kinases and MAPKAP kinase 2 in rat hearts. *FEBS Lett* 1996;396:233-7.
193. Baines CP, Wang L, Cohen MV, Downey JM. Protein tyrosine kinase is downstream of protein kinase C for ischemic preconditioning's anti-infarct effect in the rabbit heart. *J Mol Cell Cardiol* 1998;30:382-92.
194. Kayaalp SO. *Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji*. Endokrin sistem farmakolojisinin esasları. Onuncu baskı. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık; 2002. p. 1165-72.
195. Mishel MC, Li Y, Heusch G. Mitogen-activated protein kinases in the heart. *Naunyn-Schmeidebergs Arch Pharmacol* 2001;363:245-66.

196. Nakano A, Baines CP, Kim O. Ischemic preconditioning activates MAPKAPK2 in the isolated rabbit heart. Evidence for involvement of p38 MAPK. *Circ Res* 2000;86:144-51.
197. Freshney NW, Rawlinson L, Guesdon F. Interleukin-1 activates a novel protein kinase cascade that results in the phosphorylation of HSP27. *Cell* 1994;78:1039-49.
198. Clifton AD, Young PR, Cohen P. A comparison of the substrate specificity of MAPKAP kinase-2 and MAPKAP kinase-3 and their activation by cytokines and cellular stress. *FEBS Lett* 1996;392:209-14.
199. Huot JL, Houle F, Spitz DR, Landry J. HSP27 phosphorylation-mediated resistance against actin fragmentation and cell death induced by oxidative stress. *Cancer Res* 1996;56:273-79.
200. Martin JL, Mestral R, Hilal-Dandan R, Brunton LL, Dillman WH. Small heat shock proteins and protection against ischemic injury in cardiac myocytes. *Circulation* 1997;96:4343-8.
201. Marber MS, Latchaman DS, Walker JM, Yello DM. Cardiac stress protein elevation 24 hours after brief ischemia or heat stress associated with resistance to myocardial infarction. *Circulation* 1993;88(3):1264-1272.
202. Hutter MM, Sievers RE, Barbosa V, Wolfe CL. Heat-shock protein induction in rat hearts. A direct correlation between the amount of heat-shock protein induced and the degree of myocardial protection. *Circulation* 1994;89 (1):355-60.
203. Snoeck LH, Contard F, Samuel JL, Marotte F, Rappaport L. Expression and cellular distribution of heatshock and nuclear oncogene proteins in rat hearts. *American Journal of Physiology* 1991;26:1443-51.
204. Saganek LJ, Ignasiak DP, Batley BL, Potoczak RE, Dodd G, Gallagher KP. Heat stress increases cardiac HSP27 but fails to reduce myocardial infarct size in rabbits 24 hours later. *Basic Research in Cardiology* 1997;92(5):331-8.
205. Brown JM, Grosso MA, Terada LS, Whitman GJR, Banerjee A, White CW, Harken HA, Repine JE. Endotoxin pretreatment increases endogenous myocardial catalase activity and decreases ischemia-reperfusion injury of isolated rat hearts. *Proceedings of National Academy of Sciences* 1989;86(7):2516-20.
206. Rowland RT, Cleveland JC, Meng X, Ao L, Arken AH, Brown JM. A single endotoxin challenge induces delayed myocardial protection against infarction. *Journal of Surgical Research* 1996;63(1):193-8.
207. Zacharowski K, Hafner OM, Chatterjee PK, Thiemermann C. Endotoxin induces a second window of protection in the rat heart as determined by using p-nitro-blue tetrazolium

staining, cardiac troponin T release and histology. *Arteriosclerosis and Thrombosis Vascular Biology* 1999;19(9):2276-80.

208. Mei DA, Elliot G, Gross J. KATP channels mediate late preconditioning against infarction produced by monophosphoryl lipid A. *American Journal of Physiology* 1996;27:2723-29.

210. Hu K, Duan D, Li GR, Nattel S. Protein kinase C activates ATP-sensitive K₁ current in human and rabbit ventricular myocytes. *Circulation Research* 1996;78(3):492-8.

211. Kayaalp SO. *Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji*. İlaçların toksik tesirleri ve toksikolojisinin temel kavramları. Onuncu baskı. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık; 2002. P. 144-6.

212. Meldrum DR, Dinarello CA, Shames BD. Ischemic preconditioning decreases postischemic myocardial tumor necrosis factor- α production. Potential ultimate effector mechanism of preconditioning. *Circulation* 1998;98:214-9.

213. Belosjorow S, Schulz R, Dörge H, Schade FU, Heusch G. Endotoxin and ischemic preconditioning: TNF- α concentration and myocardial infarct development in rabbits. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1999;277:2470-5.

214. Li D, Zhao L, Liu M. Kinetics of tumor necrosis factor α in plasma and the cardioprotective effect of a monoclonal antibody to tumor necrosis factor α in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999;137:1145-52.

215. Gross GJ, Fryer RM. Sarcolemma versus mitochondrial ATP-sensitive K₁ channels and myocardial preconditioning. *Circulation Research* 1999;84(9): 973-9.

216. Kayaalp SO. *Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji*. Antiaritmik ilaçlar. Onuncu baskı. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık; 2002. P. 497-505.

217. Nichols CG, Ripoli C, Lederer WJ ATP-sensitive potassium channel modulation of guinea pig ventricular action potential and contraction. *Circ Res* 1991;68:280-7.

218. Carmeliet E. Potassium channels in cardiac cells. *Cardiovasc Drugs Ther* 1992;6:305-12.

219. Garlid KD, Paucek P, Yarov-Yarovoy V, Murray HN, Darbenzio RB, D'Alonzo AJ, Lodge NJ, Smith MA, Grover GJ. Cardioprotective effect of diazoxide and its interaction with mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channels. Possible mechanism of cardioprotection. *Circulation Research* 1997;81(6):1072-82.

220. O'Rourke B. Myocardial K_{ATP} channels in preconditioning. *Circ Res* 2000;87:845-55.

221. Kowaltowski AJ, Seetharman S, Paucek P, Garlid KD. Bioenergetic consequences of opening the ATP-sensitive K⁺ channel of heart mitochondria. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280:649-57.

222. Garlid KD: Opening mitochondrial K_{ATP} in the heart-what happens and what does not happen. *Basic Res Cardiol* 2000;95:275-9.
223. Gross GJ, Auchampach JA. Blockade of ATP-sensitive potassium channels prevents myocardial preconditioning in dogs. *Circ Res* 1992;70:223-33.
224. Speechly-Dick ME, Grover GJ, Yellon DM. Does ischemic preconditioning in the human involve protein kinase C and ATP-dependent K^+ channel? Studies of contractile function after simulated ischemia in an atrial in vitro model. *Circ Res* 1995;77:1030-5.
225. Toombs CF, Moore TL, Shebuski RJ. Limitation of infarct size in the rabbit by ischaemic preconditioning is reversible with glibenclamide. *Cardiovasc Res* 1993;27:617-22.
226. Sato T, Marban E. The role of mitochondrial K_{ATP} channels in cardioprotection. *Basic Res Cardiol* 2000;95:285-9.
227. Liu Y, O'Rourke B. Opening of mitochondrial K_{ATP} channels triggers cardioprotection. Are reactive oxygen species involved? *Circ Res* 2001;88:750-2.
228. Liu Y, Sato T, O'Rourke B, Marban E. Mitochondrial ATP-dependent potassium channels. Novel effectors of cardioprotection? *Circulation* 1998;97:2463-9.
229. Baines CP, Cohen MV, Downey JM. Signal transduction in ischemic preconditioning: The role of kinases and mitochondrial K_{ATP} channels. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:741-54.
230. Gross GJ. The role of mitochondrial K_{ATP} channels in cardioprotection. *Basic Res Cardiol* 2000;95:280-4.
231. Birincioglu M, Yang XM, Critz SD, Cohen MV, Downey JM. S-T segment voltage during sequential coronary occlusions is an unreliable marker of preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1999;277:2435-41.
232. Bernardo NL, Okubo S, Maaieh M, Wood MA, Kukreja RC. Delayed preconditioning with adenosine is mediated by opening of ATP-sensitive K^+ channels in rabbit heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1999;277:128-35.
233. Nakano A., Cohen M.V., Downey J.M. Ischemic preconditioning From basic mechanisms to clinical applications. *Pharmacology & Therapeutics* 86 (2000) 263–275
- 234- Takaoka A, Nakae I, Mitsunami K, Yabe T ve ark. Renal ischemia/reperfusion remotely improves myocardial energy metabolism during myocardial ischemia via adenosine receptors in rabbits: effects of “remote preconditioning”. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:556–564
- 235- Cheung MMH, Kharbanda RK, Konstantinov IE, Shimizu M ve ark. Randomized controlled trial of the effects of remote ischemic preconditioning on children undergoing cardiac surgery. First clinical application in humans. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2277– 2282

- 236- Przyklenk K, Bauer B, Ovize M, Kloner RA ve ark. Regional ischemic 'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation* 1993;87;893–899
- 237- Kharbanda RK, Mortensen UM, White PA, Kristiansen SB ve ark. Transient limb ischemia induces remote ischemic preconditioning in vivo. *Circulation* 2002;106:2881–2883
- 238- Küntscher MV, Kastell T, Sauerbier M, Nobiling R ve ark. Acute remote ischemic preconditioning on a rat cremasteric muscle flap model. *Microsurgery* 2002;22:221–226
239. L. Carlos Junqueira, J. Carneiro, R. O. Kelley. *Basic Histology, eighth edition*, 1998.
240. Nath KA, Norby SM. Reactive oxygen species and acute renal failure. *Am J Med* 2000; 109: 655-678.
241. Paller MS, Hoidal JR, Ferris TF. Oxygen free radicals in ischemic acute renal failure in rat. *J Clin Invest* 1984; 74: 1156-1164.
242. Paller MS. The cell biology of reperfusion injury in the kidney. *J Invest Med* 1994; 42: 632-639.
243. Kumar, Cotran, Robbins. *Basic Pathology. 6th Edition*, 2000.
244. *Gray's Anatomy 3. baskı* , Williams-Warwek 1980.
245. Vandamme JP, Bonte J. *Vascular anatomy in abdominal surgery*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1990; 4-16.
246. Vandamme JP, Bonte J. The branches of the celiac trunk. *Acta Anat (Basel)* 1985; 122:110-4.
247. Moore K.L. : *Clinically Oriented Anatomy. 2. Basım*, Williams and Wilkins, New York, 1985.
248. Moore K.L. : *Clinically Oriented Anatomy. 2. Basım*, Williams and Wilkins, New York, 1985.
249. Çavdar S. , Tuncalı S.E. : Truncus coeliacus. *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.*, 4: 646-649, 1991.
250. Michels N.A.: The hepatic, cystic and retroduodenal arteries and their relations to the biliary ducts. *Ann. Surg.*, 133: 503-524, 1951.
251. Lippert H, Pabst R. *Arterial variations in man*. New York, NY: Springer- Verlag, 1985.
252. Engelbrecht HE, Keen EN, Fine H, et al. The radiological anatomy of the parenchymal distribution of the renal artery. *S Afr Med J* 1969; 43:826- 834.
253. Aubert J, Koumare K. Variations of origin of the renal artery. *Eur Urol* 1975; 1:182-188.
254. El-Galley RES, Keane TE. Embryology, anatomy, and surgical applications of the kidney and ureter. *Surg Clin North Am* 2000; 80:381– 401.

255. Kadir S. Angiography of the kidneys. In: Kadir S, ed. *Diagnostic angiography*. Pa: Saunders, Philadelphia, 1986; 445–495.
256. Kadir S. Kidneys. In: Kadir S, ed. *Atlas of normal and variant angiographic anatomy*. Pa: Saunders, Philadelphia, 1991; 387–428.
257. Dyer R. Renal arteriography. In: Dyer R, ed. *Basic vascular and interventional radiology*. New York, NY: Churchill Livingstone, 1993; 89–95.
258. Johnston KW, Rutherford RB, et al. Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. *J Vasc Surg* 1991;13:452–458.
259. Singh K, Bonna KH, et al. Prevalence of and risk factors for abdominal aortic aneurysms in a population-based study: The Tromso Study. *Am J Epidemiol* 2001;154(3):236–244.
260. Collin J, Arango L, et al. Oxford screening programme for abdominal aortic aneurysm in men aged 65–74 years. *Lancet* 1988;2:613–615.
261. O’Kelly TJ, Heather BP. General practice based population screening for abdominal aortic aneurysms: a pilot study. *Br J Surg* 1989;76:479–480.
262. Crow P, Shaw E, et al. A single normal ultrasonographic scan at age 65 years rules out significant aneurysm disease for life in men. *Br J Surg* 2001;88(7):941–944.
263. Wilmsink TB, Quick CR, et al. The influence of screening on the incidence of ruptured abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1999;30(2):203–208.
264. Zarins CK, Xu CP, Glagov S. Aneurysmal enlargement of the aorta during regression of experimental atherosclerosis. *J Vasc Surg* 1992;15(1):90–98.
265. Campa JS, Greenhalgh RM, Powell JT. Elastin degradation in abdominal aortic aneurysms. *Atherosclerosis* 1987;65:13–21, 62.
266. Busutil RW, Abou-Zamaam AM, Machlader HI. Collagenase activity of the human aorta: comparison of patients with and without abdominal aortic aneurysms. *Arch Surg* 1980;115:1373–1378.
267. White JV, Haas K, Phillips S, Comerota AJ. Adventitial elastolysis is a primary event in aneurysm formation. *J Vasc Surg* 1993;17(2):371–381.
268. Rasmussen TE, Hallett JW Jr, et al. Genetic similarity in inflammatory and degenerative abdominal aortic aneurysms: a study of human leukocyte antigen class II disease risk genes. *J Vasc Surg* 2001;34(1):84–89.
269. White JV, Haas K, Phillips S, Comerota AJ. Adventitial elastolysis is a primary event in aneurysm formation. *J Vasc Surg* 1993;17(2):371–381.
270. Mower WR, Quinones WJ, Gambhir SS. Effect of intraluminal thrombus on abdominal aortic aneurysm wall stress. *J Vasc Surg* 1997;26(4):602–608.

271. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE. Abdominal aortic aneurysm in women. Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study. *J Vasc Surg* 2001;34(1):122–126.
272. Jaakkola P, Kuivaniemi H, et al. Familial abdominal aortic aneurysms: screening of 71 families. *Eur J Surg* 1996;162(8):611–617.
273. Thompson RW, Baxter BT. MMP inhibition in abdominal aortic aneurysms. Rationale for a prospective randomized clinical trial. *Ann N Y Acad Sci* 1999;878:159–178.
274. Boyle JR, McDermott E, et al. Doxycycline inhibits elastin degradation and reduces metalloproteinase activity in a model of aneurysmal disease. *J Vasc Surg* 1998;27(2):354–361.
275. Szilagyi DE. *Clinical diagnosis of intact and ruptured abdominal aortic aneurysm*. In Bergan JJ, Yao JST, eds. *Aneurysms: diagnosis and treatment*. New York: Grune and Stratton, 1982:205–215.
276. Sterpetti AV, Fedhaus RJ, et al. Identification of abdominal aortic aneurysm patients with different clinical features and clinical outcomes. *Am J Surg* 1988;156:466–473.
277. Dent TL, Lindenhaur SM, et al. Multiple arteriosclerotic arterial aneurysms. *Arch Surg* 1972;105:338–341.
278. Lederle FA, Simel DL. Does this patient have abdominal aortic aneurysm? *JAMA* 1999;281(1):77–82.
279. Riecker O, Duber C, Neufang A, et al. CT angiography versus intraarterial subtraction angiography for assessment of aortoiliac occlusive disease. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:1133–1138.
280. Cikrit DF, Harris VJ, Hemmer CG, et al. Comparison of spiral CT and arteriography for evaluation of renal and visceral arteries. *Ann Vasc Surg* 1996;10:109–116.
281. Pozniak MA, Bolison DJ, Lee FT, et al. CT angiography of potential renal transplant donors. *Radiographics* 1998;18:565–587.
282. Wong T, Detsky AS. Preoperative cardiac risk assessment for patients having peripheral vascular surgery. *Ann Intern Med* 1992;116:743–753.
283. Weinstein MH, Machleder HI. Sexual function after aortoiliac surgery. *Ann Surg* 1975;181:787.
284. Elsharawy MA, Cheatle TR, et al. Effect of left renal vein division during aortic surgery on renal function. *Ann R Coll Surg Engl* 2000;82(6):417–420.

285. Kirby LB, Rosenthal D, et al. Comparison between the transabdominal and retroperitoneal approaches for aortic reconstruction in patients at high risk. *J Vasc Surg* 1999;30(3):400–405
286. Chang BB, Shaw DJ, et al. Can the retroperitoneal approach be used for ruptured aortic aneurysms? *J Vasc Surg* 1990;11:326–330.
287. Shepard AD, Tollefson DFJ, et al. Left flank retroperitoneal exposure: a technical aid to complex aortic reconstruction. *J Vasc Surg* 1991;14:283–291.
288. Jean-Claude JM, Reilly LM, et al. Pararenal aortic aneurysms: the future of open aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 1999;29(5):902–912.
289. Benjamin ME, Hansen KJ, et al. Combined aortic and renal artery surgery. A contemporary experience. *Ann Surg* 1996;223(5):555–567.
290. Nypaver TJ, Shepard AD, et al. Supraceliac aortic crossclamping; determinants of outcome in elective abdominal aortic reconstruction. *J Vasc Surg* 1993;17:868–875.
291. Bauer EP, Redaelli C, et al. Ruptured abdominal aortic aneurysms: predictors for early complications and death. *Surgery* 1993;114:31–35.
292. Alpert RA, Roizen MF, et al. Intraoperative urinary output does not predict postoperative renal function in patients undergoing abdominal aortic revascularization. *Surgery* 1984;95:707–711.
293. Nicholson ML, Baker DM, et al. Randomized controlled trial of the effect of mannitol on renal reperfusion injury during aortic aneurysm surgery. *Br J Surg* 1997;84(4):587–593.
294. Alpert RA, Roizen MF, et al. Intraoperative urinary output does not predict postoperative renal function in patients undergoing abdominal aortic revascularization. *Surgery* 1984;95:707–711.
295. Alfio Carroccio, Larry H. Hollier. *Haimovici's Vascular Surgery, Fifth Edition*.
296. Hirst AE Jr, Johns VJ Jr, Kime SW Jr: Dissecting aneurysm of the aorta: a review of 508 cases. *Medicine* 1958, 37:217-279.
297. DeBakey ME, Henly WS, Cooley DA et al. Surgical management of dissecting aneurysm of the aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1965, 49:130-149.
298. Glower DD, Fann JI, Spier RH et al. Comparison of medical and surgical therapy for uncomplicated descending aortic dissection. *Circulation* 1990, 82(suppl 5): IV-39-IV-46.
- Amy E. Spooner, Eric M. Isselbacher, *Atlas Of Vascular Disease, Third Edition*
299. Sasaki T, Ohsawa S, Ogawa M, Mukaida M, Nakajima T, Komoda K, et al. Postoperative renal function after and abdominal aortic aneurysm repair requiring suprarenal aortic cross-clamp. *Surg Today* 2000;30: 33-6.

300. Giulini, SM, Bonardelli S, Portolani N, Giovanetti M, Galvani G, et al. Suprarenal aortic cross-clamping in elective abdominal aortic aneurysm surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;20:286-9.
301. Whalber E, Dimuzio PJ, Stoney RJ. Aortic clamping during elective operations for infrarenal disease. The influence of clamping time on renal function. *J Vasc Surg* 2002;36:13-8.
302. Cherr GS, Hansen KJ, Renal complications with aortic surgery. *Semin Vasc Surg* 2001;14:245-54.
303. Eckstein HH, Bruckner T, Heider P, Wolf O, Hanke M, Niedermeier HP, et al. The relationship between volume and outcome following elective open repair of abdominal aortic aneurysms (AAA) in 131 German hospitals. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;34:260-6.
304. Hagiwara S, Saima S, Negishi K, Takeda R, Miyauchi N, Akiyama Y, et al. High incidence of renal failure in patients with aortic aneurysms. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1361-8.
305. Ockert S, Schumacher H, Böckler D, Malcherek K, Hansmann J, Allenberg J. Comparative early and midterm results of open juxtarenal and infrarenal aneurysm repair. *Langenbeck Arch Surg* 2007;392:725-30.
306. Chiesa R, Marone EM, Brioschi C, Frigerio S, Tshomba Y, Melissano G. Open repair of pararenal aortic aneurysms: operative management, early results, and risk factor analysis. *Ann Vasc Surg* 2006;20:739-46.
307. West CA, Noel AA, Bower TC, Cherry KJ Jr, Gloviczki P, Sullivan TM, et al. Factors affecting outcomes of open surgical repair of pararenal aortic aneurysms: a 10-year experience. *J Vasc Surg* 2006;43:921-7.
308. Kudo FA, Nishibe T, Miyazaki K, Murashita T, Yasuda K, Ando M, et al. Postoperative renal function after elective abdominal aortic aneurysm repair requiring suprarenal aortic cross-clamping. *Surg Today* 2004;34:1010-3.
309. Gilbert TB, Hasnain JU, Flinn WR, Lilly MP, Benjamin ME. Fenoldopam infusion associated with preserving renal function after aortic cross-clamping for aneurysm repair. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2001;6:31-6.
310. Lozano FS, Lopez-Novoa JM, Rodriguez JM, Barros MB, Garcia-Criado FJ, Nicolas JL, et al. Exogenous nitric oxide modulates the systemic inflammatory response and improves kidney function after risk-situation abdominal aortic surgery. *J Vasc Surg* 2005;42:129-39.

311. Macedo E, Abdulkader R, Castro I, Sobrinho AC, Yu L, Vieira JM Jr. Lack of protection of N-acetylcysteine (NAC) in the acute renal failure related to elective aortic aneurysm repair—a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1863-9.
312. Nicholson ML, Baker DM, Hopkinson BR, Wenham PW. Randomized controlled trial of the effect of mannitol on renal reperfusion injury during aortic aneurysm surgery. *Br J Surg* 1996;83:1230-3.
313. Bove T, Landoni G, Calabro MG, Aletti G, Marino G, Cerchierini E, et al. Renoprotective action of fenoldopam in high-risk patients undergoing cardiac surgery: a prospective, double-blind, randomized clinical trial. *Circulation* 2005;111:3230-5.
314. Halpenny M, Rushe C, Breen P, Cunningham AJ, Boucher-Hayes D, Shorten GD. The effects of fenoldopam on renal function in patients undergoing elective aortic surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2002;19:32-9.
315. Coselli JS. The use of left heart bypass in the repair of thoracoabdominal aortic aneurysms: current techniques and results. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2003;15:326-32.
316. Koksoy C, LeMaire SA, Curling PE, Raskin SA, Schmittling ZC, Conklin LD, et al. Renal perfusion during thoracoabdominal aortic operations: cold crystalloid is superior to normothermic blood. *Ann Thorac Surg* 2002;73:730-8.
317. Safi HJ, Miller CC, III, Huynh TT, Estrera AL, Porat EE, Winnerkvist AN, et al. Distal aortic perfusion and cerebrospinal fluid drainage for thoracoabdominal and descending thoracic aortic repair: ten years of organ protection. *Ann Surg* 2003;238:372-80.
318. Svensson LG, Coselli JS, Safi HJ, Hess KR, Crawford ES. Appraisal of adjuncts to prevent acute renal failure after surgery on the thoracic or thoracoabdominal aorta. *J Vasc Surg* 1989;10:230-9.
319. Corson JD, Brewster DC, Darling RC. The surgical management of infrarenal aortic occlusion. *Surg Gynecol Obstet* 1982;155:366-372.
320. Wyatt GM, Felson B. Aortic thrombosis as a cause of hypertension: an arteriographic study. *Radiology* 1957;69: 676-683
321. Bergan SJ, Trippel OH. Management of juxta-renal aortic occlusions. *Arch Surg* 1963;87:60-68.
322. Starrett RW, Stoney RJ. Juxtarenal aortic occlusion. *Surgery* 1974;76:890-897.
323. Liddicoat JE, Bekassy SM, Dang MH, De Bakey ME. Complete occlusion of the infrarenal abdominal aorta: management and results in 64 patients. *Surgery* 1975;77:467- 472.
324. Veith FJ, Gupta SK, Daly VR. Technique for occluding the supraceliac aorta through the abdomen. *Surg Gynecol Obstet* 1980;151:426-428.

325. Sushi K., Gupta SK., Veith fJ. Management of Juxtarenal Aortic Occlusions: Technique for Suprarenal Clamp Placement. *Ann Vasc Surg* 1992;630&312
326. Kumar, Cotran, Robbins. *Basic Pathology. 6th Edition*, 2000.
327. Saunders WB. *Brenner and Rector's The Kidney, Vol II, 5th ed*, p 1210. Philadelphia, 1996.
328. Bremer J. Carnitine-metabolism and functions. *Physiol Rev* 1983;63:1421-80.
329. Nemoto S, Aoki M, Dehua C, Imai Y. Effects of carnitine on cardiac function after cardioplegic ischemia in neonatal rabbit hearts. *Ann Thorac Surg* 2001;71:254-9.
330. Neeley JR, Morgan HE. Relationship between carbohydrate and lipid metabolism and the energy balance of the heart muscle. *Ann Rev Physiol* 1974;36:413-54.
331. Loster H, Kellet T, Gronmisch J, Grunder W. Effects of Lcarnitine and its acetyl and propionyl esters on ATP and PCr levels of isolated rat hearts perfused without fatty acids and investigated by means of ³¹P-NMR spectroscopy. *Mol Cell Biochem* 1999;200:93-102.
332. Aoyagi T, Sugiura S, Eto Y et al. Inhibition of carnitine synthesis protects against left ventricular dysfunction in rats with myocardial ischemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;30:468-74.
333. Hearse DJ, Shattock MJ, Manning AS, Brainbridge MV. Protection of the myocardium during ischemic arrest: Possible toxicity of carnitine in cardioplegic solutions. *Thorac Cardiovasc Surg* 1980;28:253-8.
334. Hazan E, Uğurlu B, Metin K, Saydam N, Silistireli E, Sarıosmanoğlu N, Ateş M, Güner G, Açıklık Ü, Oto Ö. Kardiyopleji Sıvısına L Karnitin Eklenmesinin Miyokard Koruması Üzerine Etkileri. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;10:131-134
335. Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L., Randall R. J. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *Journal of Biological Chemistry*, 1951;193:263–275.
336. Dahle, L.K., Hill, E.G., Holman, R.T., The thiobarbituric acid reaction and the autoxidation of polyunsaturated fatty acid methyl esters. *Arch. Biochem. Biophys.* 1962;98:253–261.
337. Aebi H., Wyss S.R., Scherz B., Skvaril F. Heterogeneity of erythrocyte catalase II. Isolation and characterization of normal and variant erythrocyte catalase and their sub- units. *Eur. J. Biochem.* 1974;48:137-145.
338. Hatano M., Hashimoto Y. Properties of a toxic phospholipid in the northern blenny roe. *Toxicon.* 1974;12,231.

339. Paglia, D.E., Valentine, W.N., Studies on the quantitative and qualitative characteristics of erythrocyte glutathione peroxidase. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1967;70P, 158–169.
340. Durak I, Canbolat O, Kavutcu M, Ozturk HS, Yurtaslani Z. Activities of total, cytoplasmic and mitochondrial superoxide dismutase enzyme in sera and pleural fluids from patients with lung cancer. *J Clin Lab Anal* 1996;10:17-20
341. Conover W.J.. Multiple Comparison Test, Chapter 5 Some methods based on ranks, Section 5.2 Several Independent samples, P 229-239. *Practical Nonparametric Statistics 2nd Ed.*, 1980. John Wiley&Sons, New York
342. Giulini SM, Bonardelli S, Portolani N, Giovanetti M, Galvani G, Maffei R, et al. Suprarenal aortic cross-clamping in elective abdominal aortic aneurysm surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;20:286-9.
343. Whalber E, Dimuzio PJ, Stoney RJ. Aortic clamping during elective operations for infrarenal disease. The influence of clamping time on renal function. *J Vasc Surg* 2002;36:13-8.
344. Pichlmaier MA., Hoy L., Wilhelmi M., Khaladj N., Haverich A., Teebken O.E. Renal perfusion with venous blood extends the permissible suprarenal clamp time in abdominal aortic surgery. *J Vasc Surg* 2008;47:1134-40.
345. Ockert S, Schumacher H, Böckler D, Malcherek K, Hansmann J, Allenberg J. Comparative early and midterm results of open juxtarenal and infrarenal aneurysm repair. *Langenbeck Arch Surg* 2007;392:725-30.
346. Manis G, Feuerman M, Hines GL. Open aneurysm repair in elderly patients not candidates for endovascular repair (EVAR): comparison with patients undergoing EVAR or preferential open repair. *Vasc Endovascular Surg* 2006;40:95-101.
347. Sarac TP, Clair DG, Hertzner NR, Greenberg RK, Krajewski LP, O'Hara PJ, et al. Contemporary results of juxtarenal aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2002;36:1104-11.
348. Kudo FA, Nishibe T, Miyazaki K, Murashita T, Yasuda K, Ando M, et al. Postoperative renal function after elective abdominal aortic aneurysm repair requiring suprarenal aortic cross-clamping. *Surg Today* 2004;34:1010-3.
349. Myers S.I., Wang L., Myers D. J.,Richmond V., Chattanooga T.. Loss of renal function and microvascular blood flow after suprarenal aortic clamping and reperfusion (SPACR) above the superior mesenteric artery is greatly augmented comparedwith SPACR above the renal arteries. *J Vasc Surg* 2007;45:357-66.

350. Zou AP, Cowley A Jr. Nitric oxide in renal cortex and medulla: an in vivo microdialysis study. *Am Heart Assoc* 1997;29:194-8.
351. Stuart I. Myers, MD, FACS, Li Wang, BS, Fang Liu, BS, Lori L., Bartula BS, Richmond VA. Suprarenal aortic clamping and reperfusion decreases medullary and cortical blood flow by decreased endogenous renal nitric oxide and PGE2 synthesis. *J Vasc Surg* 2005;42:524-31.
352. Sivarajah A, Chatterjee PK, Patel NS, et al. Agonists of peroxisome-proliferator activated receptor-gamma reduce renal ischemia/reperfusion injury. *Am J Nephrol* 2003; 23:267.
353. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74(5):1124-36.
354. Riera M., Herrero I., Torras J., Cruzado J.M., Fatjo M., Lloberas N., Alsina J., Grinyo J.M. Ischemic Preconditioning Improves Postischemic Acute Renal Failure. *Transplantation Proceedings*, 1999; 31, 2346–2347.
355. Turman MA, Bates CM. Susceptibility of human proximal tubular cells to hypoxia: effect of hypoxic preconditioning and comparison to glomerular cells. *Ren Fail.* 1997; 19(1):47-60.
356. Angelini, C., Vergani L., Costa L. et al. Clinical study of efficacy of L-carnitine and metabolic observations in exercise physiology. *In Clinical Aspects of Human Carnitine Deficiency*, p. 38. 1986; Pergamon. New York.
357. Marconi, C., Sassi G., Carpinelli A., Cerretelli P. Effects of L-carnitine loading on the aerobic and anaerobic performance of endurance athletes. *Eur. J. Appl. Physiol.* 1985; 54: 131–135.
358. Brevetti G., M. Chiariello, G. Ferulano et al.. Increases in walking distance in patients with peripheral vascular disease treated with L-carnitine: a double-blind, cross-over study. *Circulation* 1988; 77: 767–773.
359. Bremer J. Carnitine-metabolism and functions. *Physiol Rev* 1983; 63:1420– 80.
360. Sakamoto T, Aoki M, Imai Y, Nemoto S. Carnitine affects fatty acid metabolism after cardioplegic arrest in neonatal rabbit hearts. *Ann Thorac Surg* 2001;71:648-53.
361. Furat C., Uçar H.İ., Tok M., Öç M., Farsak B., Güvener M., Yorgancıoğlu A.C., Doğan R., Demircin M., Paşaoğlu İ., Ersoy Ü. Koroner Arter Baypas Cerrahisinde L-Karnitinin Miyokard Fonksiyonları Üzerine Etkisi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2006; 32 (3) 93-97.

362. Nebuzzi AG., Schiavoni G., Amino CM. Beneficial effects of L- carnitine in the reduction of the necrotic area in acute myocardial infarction. *Drugs Exptl. Clin. Res.* 1984; 10:219-23.
363. Demeyere R., Lormans P, Weidler, et al. Cardioprotective effect of carnitine in extensive aortocoronary baypas grafting. *Anesthesia & Analgesia.* 1990; 71 : 520-8 .
364. Leschke M., Rumpf K.W., Eisenhauer T. et al. Quantitative assessment of carnitine loss during hemodialysis and hemofibrillation. *Kidney Int.* 1983; 24: 143–146.
365. Bellinghieri G., Savica V., Mallama A. et al. Correlation between increased serum and tissue L-carnitine levels and improved muscle symptoms in hemodialyzed patients. *Am. J. Clin. Nutr.* 1983; 38: 523–531.
366. Ahmad S., Robertson H.T., Golper et al. Multicenter trial of L-carnitine in maintenance hemodialysis patients. II. Clinical and biochemical effects. *Kidney Int.* 1990; 38: 912–918.
367. Suzuki Y., Narita M., Yamazaki N. Effects of L-carnitine on arrhythmias during hemodialysis. *Japan Heart Journal.* 1982; 23: 349–358.

EK

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

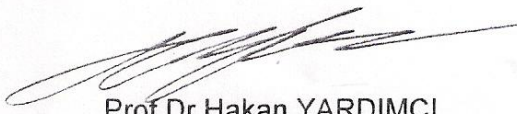
22/12/2010

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARI

TOPLANTI TARİHİ :22/12/2010
TOPLANTI NO :2010-102
DOSYA NO :2010-329
KARAR NO :2010-102-373

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı öğretim elemanlarından Dr.Demir Çetintaş'ın araştırma yürütücüsü olduğu Prof.Dr.Atilla Aral, Doç.Dr.Aslıhan Avcı, Uzm.Dr.Bahadır İnan, Dr.Ebru Gürleyik ve Dr.Demir Çetintaş'ın ortak çalışmaları olan "Abdominal Aorta Cerrahisinde, Böbrek İskemi-Reperfüzyon Hasarı Üzerine, İskemik Önkoşullamanın ve Karnitinin Antioksidan Etkisinin Rat Modellerinde Araştırılması" başlıklı çalışmaları Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunda incelenmiş, yapılan inceleme sonucunda çalışma Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesine göre uygun bulunarak onaylanmasına, katılan üyelerin oy birliği ile karar verilmiştir.

ASLININ AYNIDIR
22/12/2010


Prof.Dr.Hakan YARDIMCI
Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel
Etik Kurulu Başkanı