

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİMDALI

RAT OVERİNDE OLUŞTURULAN İSKEMİ-REPERFÜZYON
MODELİNDE N-ACETYLCYSTEİN VE RESVERATROL'ÜN
KORUYUCU ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Avni KILIÇ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Adnan İNCEBIYIK

ŞANLIURFA

2014

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

RAT OVERİNDE OLUŞTURULAN İSKEMİ-REPERFÜZYON
MODELİNDE N-ACETYLCYSTEİN VE RESVERATROL'ÜN
KORUYUCU ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Avni KILIÇ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Adnan İNCEBIYIK

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından
..... tarih ve protokol numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2014

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince yetiŐmemde emekleri olan, sayın hocalarım Anabilim Dalı BaŐkanı Doç. Dr. Hakan Camuzcuoğlu, Doç. Dr. Mehmet Vural, Yrd. Doç. Dr. NeŐe Gül Hilali, Yrd. Doç. Dr. Aysun Camuzcuoğlu ve Yrd. Doç. Dr. Hacer Uyanıkoğlu'na teşekkür ederim.

Tez çalıŐmalarım sırasında benden anlayıŐ ve desteğini esirgemeyen tezin deney aşamasında ve istatistiksel olarak değerlendirilmesinde her türlü desteğini hissettiğim danıŐman hocam, Yrd. Doç. Dr. Adnan İncebıyık'a, patolojik incelemede yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Sezen KOÇARSLAN'a, biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesinde yardımcı olan Prof. Dr. Nurten AKSOY ve Dr. Abdullah TaŐkın'a Őükran duygularımı arz ederim.

Asistanlık yıllarımı birlikte geçirdiğim tüm mesai arkadaşlarıma ve klinik çalıŐanlarına teşekkür ederim.

Dr. Avni KILIÇ

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO DİZİNİ	V
RESİMLER DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
KISALTMALAR	VIII
ÖZET	X
ABSTRACT	XI
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.Overler	2
2.1.1. Overlerin Anatomisi	2
2.1.2. Over Arterleri	3
2.1.3. Over Venleri	3
2.1.4. Over Histolojisi	4
2.1.5. Over Fizyolojisi	4
2.1.6. Over Embriyolojisi ve oogenezi	6
2.1.7. Pre-antral folikül popülasyonu	7
2.1.8. Folliküler gelişimin başlaması	8
2.1.9. Preantral büyüme evresi veya bazal foliküler büyüme	8
2.1.10. Oositlerde apoptoz	8
2.1.11. Rodentlerde Follikül Gelişiminin Kronolojisi	9
2.1.12. Östrus Siklusu	10
2.2 Adneksiyal Torsiyon	11
2.2.1 Tanımı	11
2.2.2 Epidemiyoloji	11
2.2.3 Adneksiyal Torsiyonun Risk Faktörleri	11
2.2.4 Adneksiyal Torsiyonda Belirti ve Bulgular	12
2.2.5 Adneksiyel Torsiyonda Tedavi	13
2.2.6.İskemi ve Reperfüzyon	15
2.2.6.1. İskemi	15
2.2.6.2. Reperfüzyon	15
2.3. Serbest Radikaller	20
2.3.1. Serbest Radikaller ve Oluşumu	21

2.3.1.1. Süperoksit Radikali (O ₂ ⁻)	23
2.3.1.2. Hidrojen peroksit (H ₂ O ₂)	23
2.3.1.3. Hidroksil Radikali (OH)	23
2.3.1.4. Singlet Oksijen (O ₂)	23
2.3.1.5. Nitrik Oksit (NO)	23
2.3.1.6. Peroksinitrit (ONOO ⁻)	23
2.3.2. Serbest Radikallerin Etkileri	23
2.3.2.1. Membran Lipidleri Üzerine Olan Etkileri	23
2.3.2.2. Proteinler Üzerine Olan Etkileri	24
2.3.2.3. Karbohidratlar Üzerine Olan Etkileri	25
2.3.2.4. Nükleik Asitler Üzerine Olan Etkileri	25
2.3.3. İnsan Vücudunda Serbest Radikallerin Hedef Organları	25
2.4. Antioksidanlar	27
2.4.1. Antioksidan sistemler	26
2.4.2. Antioksidan etki tipleri	27
2.4.3. İntraselüler antioksidan komponentler	28
2.4.3.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)	28
2.4.3.2. Katalaz (CAT)	28
2.4.3.3. Glutatyon Peroksidaz (GPx)	28
2.4.3.4. Glutatyon Redüktaz (GSSGR)	29
2.4.3.5. Redükte Glutatyon (GSH)	29
2.4.4. Membran antioksidanları	29
2.4.5. Ekstraselüler antioksidanlar	29
2.4.6. Total antioksidan seviye (TAS)	30
2.4.7. Total Oksidan Seviye (TOS)	30
2.4.8. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)	30
2.5. Serüloplazminin Yapı ve Fonksiyonları	31
2.6. Paraoksonaz	34
2.6.1. Tarihçe	34
2.6.2. Paraoksonaz Gen Ailesi	34
2.6.3. PON1 Gen Polimorfizmi	34
2.6.4. PON1'in yapısı	35
2.6.5. PON 1'in Substratları	36
2.6.6. PON1'in Fizyoloji Fonksiyonu	36
2.6.7. PON 1'in Sentezi	39
2.6.8. PON 1'in Hücrelerden Salınımı	39
2.6.9. PON1 ve HDL	39

2.6.10. PON1 ve Oksidatif Stres	40
2.7. Resveratrol	60
2.7.1. Resveratrol'ün Biyosentezi	41
2.7.2. Resveratrol'ün Emilimi	41
2.7.3. Resveratrol'ün Dokulara Taşınması	41
2.7.4. Resveratrol'ün Atılımı	42
2.7.5. Resveratrol'ün Biyolojik Aktiviteleri	42
2.7.5.1. Antioksidan Aktivite	42
2.7.5.2. Trombosit Agregasyonunun İnhibisyonu	43
2.7.5.3. Östrojenik Aktivite	43
2.7.5.4. Anti-Kanser Aktivite	43
2.7.5.5. Vazorelaksan Aktivite	43
2.7.5.6. Anti-inflamatuvar Aktivite	44
2.7.5.7. Anti-apoptotik Aktivite	44
2.8. N-Asetilsistein	44
3. MATERYAL VE METOD	49
3.1. Deney hayvanları	49
3.2. Anestezik ilaçlar	49
3.3. Deney tasarımı	49
3.4. Cerrahi yöntem	49
3.4.1. Biyokimyasal İnceleme	52
3.4.2. Patolojik İnceleme	52
3.5. Verilerin Değerlendirilmesi ve Analizi	53
4. BULGULAR	54
4.1. Biyokimyasal Verilerin Değerlendirilmesi	54
4.1.1. Gruplar arasında Total Antioksidan Seviyesinin Kapasite(TAS) Değerlendirilmesi	57
4.1.2. Gruplara Göre Total Oksidan Seviyesinin(TOS) Değerlendirilmesi	58
4.1.3. Gruplara Göre Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Değerlendirilmesi	59
4.1.4. Gruplara Göre TNF-alfa Değerlerinin Karşılaştırılması	60
4.2. Gruplara ait Histopatolojik Bulguların Değerlendirmeleri	64
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	77
KAYNAKLAR	80

TABLolar**SAYFA NO**

Tablo-1: İskemide membran hasarının mekanizmaları	19
Tablo-2: İskemide pürin metabolizmasının gelişimi ve ksantin dehidrogenazın ksantin oksidaza çevrilmesi, reperfüzyonda oksijen radikalinin oluşumu.	20
Tablo-3: Oksijen Türevi Bileşikler	21
Tablo-4: Lipid peroksidasyonu	24
Tablo-5: Fagositlerin Ürettiği Reaktif Oksidan Ürünler	26
Tablo-6: Başlıca antioksidanlar.	27
Tablo-7: İnsan Serum Paraoksonaz Enziminin Yapısı	35
Tablo-8: Paraoksonazın Fenil Asetatı hidrolizi	36
Tablo-9: Çalışmaya Dahil Edilen Gruplardaki Biyokimyasal Sonuçlar	54
Tablo-10: Çalışmaya Dahil Edilen 42 Ratın Biyokimyasal Parametreleri	55
Tablo-11: TAS Değerleri İçin Tek Yönlü Varyans Analizi	57
Tablo-12: Gruplara Göre TAS Düzeyi Dağılımı	58
Tablo-13: Tos Değerleri İçin Tek Yönlü Varyans Analizi	58
Tablo-14: Gruplara Göre TOS Düzeyi Dağılımı	59
Tablo-15: OSİ Değerleri İçin Tek Yönlü Varyans Analizi	59
Tablo-16: Gruplara Göre OSİ Düzeyi Dağılımı	60
Tablo-18: TNF- α Değerleri İçin Tek Yönlü Varyans Analizi.	60
Tablo-19: Gruplara Göre TNF- α Düzeyi Dağılımı	61
Tablo-20: Gruplara göre histopatolojik hasarın dağılımı	64
Tablo-21: Gruplara dahil edilen rat overlerindeki histopatolojik olarak elde edilen konjesyon, hemoraji, lökosit infiltrasyonu, follikül dejenerasyonu, interstisyel ödem total skor sonuçları	65
Tablo-22: Konjesyon değerleri için tek yönlü varyans analizi	69
Tablo-23: Gruplara Göre Konjesyon Düzeyi Dağılımı	69
Tablo-24: Hemoraji Değerleri İçin Tek Yönlü Varyans Analizi	70
Tablo-25: Gruplara Göre Hemoraji Düzeyi Dağılımı	70
Tablo-26: Lökosit İnfiltrasyonu Değerleri İçin Tek Yönlü Varyans Analizi	71
Tablo-27: Gruplara Göre Lökosit İnfiltrasyonu Düzeyi Dağılımı	71
Tablo-28: Follikül Dejenerasyonu Değerleri İçin Tek Yönlü Varyans Analizi	71
Tablo-29: Gruplara Göre Follikül Dejenerasyonu Düzeyi Dağılımı	72
Tablo-30: Ödem Değerleri İçin Tek Yönlü Varyans Analizi	72
Tablo-31: Gruplara Göre Ödem Düzeyi Dağılımı	73
Tablo-32: Total Skor Değerleri İçin Tek Yönlü Varyans Analizi	73
Tablo-33: Gruplara Göre Total Skor Düzeyi Dağılımı	74

RESİMLER	SAYFA	NO
Resim-1: Uterus, Vajina, Tubalar, Overler ve Ligamentler	3	
Resim-2: Overin Histolojik Yapısı	4	
Resim-3: Rat Overinin ortaya konması	51	
Resim-4: Rat Overinin ortaya konması	51	
Resim-5: Rat overinde deneysel olarak torsiyon oluşturulması	52	
Resim-6: Sham grubuna ait rat overlerinin histopatolojik görünümü	75	
Resim-7: Torsiyon- detorsiyon grubuna ait rat overlerinin histopatolojik görünümü	75	
Resim-8: N-Asetil sistein grubuna ait rat overlerinin histopatolojik görünümü	76	
Resim-9: Resveratrol grubuna ait rat overlerinin histopatolojik görünümü	76	

ŞEKİLLER

SAYFA NO

Şekil-1: Overdeki Folüküllerin Gelişimi	7
Şekil-2: Fetal dönemden menapoza kadar folliküler apoptoz	9
Şekil-3: Rodentler ve insanlarda prepuberte ve puberte aşamasında folikül gelişimi Süreleri	10
Şekil-4: İskemideki serbest radikal mekanizması	17
Şekil-5: Serüloplazminin açılmış formu	31
Şekil-6: Resveratrol'ün Kimyasal Yapısı	40
Şekil-7: NAC'ın Kimyasal Yapısı	45

KISALTMALAR

ATP	: Adenozin tri-fosfat
cGMP	: Siklik Guanozin Monofosfat
eNOS	: Endotelyal NO Sentaz
Gr	: Gram
GSH-Px	: Glutasyon Peroksidaz
GSH-R	: Glutasyon redüktaz
GSSG	: Glutasyon disülfit
GST	: Glutasyon S-Transferaz
GTP	: Guanozin 5'-trifosfat
H&E	: Hemotoksilen Eozin
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
HOCL	: Hipoklorik asit
iNOS	: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz enzimi
2T/DT	: İki saat torsiyon iki saat detorsiyon yapılan grup
2T/DT + SF	: İki saat torsiyon iki saat detorsiyondan 30 dk önce intraperitoneal 2cc SF verilen grup
2T/DT + 20 mg/kg Resveratrol:	İki saat torsiyon iki saat detorsiyondan 30 dk önce intraperitoneal 20 mg/kg Resveratrol verilen grup
2T/DT + 150 mg/kg N-Acetylcystein:	İki saat torsiyon iki saat detorsiyondan 30 dk önce intraperitoneal 150 mg/kg n-acetylcystein verilen grup
KO	: Ksantin oksidaz
LİP	: Lipit peroksidasyonu
LOOH	: Lipit hidroperksit
MAD	: Malondialdehit
Mg	: Miligram
ml	: Mililitre
MPO	: Myeloperoksidaz
NAC	: N-Acetylcystein
NAD⁺	: Okside nikotinamid adenin dinükleotit
NADH	: Redükte nikotinamid adenin dinükleotit
NO	: Nitrikoksit
O⁻	: Süperoksit
OH⁻	: Hidroksil
OSİ	: Oksidatif stress index
PAF	: Platelet aktive edici faktör
PDE	: Fosfodiesteraz

PG	: Prostaglandin
PMNL	: Polimorfo nüveli lökosit
Res	:Resveratrol
SNR	: Reaktif nitrojen radikalleri
SOD	: Süperoksid dismutaz
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
TAS	: Total antioksidan status
TNF-alfa	: Tümör nekroz faktör alfa
TOS	: Total oxidant status

RAT OVERİNDE OLUŞTURULAN İSKEMİ-REPERFÜZYON MODELİNDE N-ACETYLCYSTEİN VE RESVERATROL'ÜN KORUYUCU ETKİSİ

Dr. Avni KILIÇ

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı; rat overlerinde deneysel olarak oluşturulan iskemi - reperfüzyon hasarına karşı Resveratrol ile N-asetil sistein tedavisinin koruyucu etkinliğini değerlendirmektir.

Materyal ve metod: Çalışma protokolümüz Harran Üniversitesi ve Dollvet Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu (DUHADEK, DOLLVET - HADYEK) tarafından onaylandı. Çalışmamız da 42 adet female Wistar albino rat kullanıldı. Ratlar randomize bir şekilde sham, torsiyon, torsiyon- detorsiyon, torsiyon-detorsiyon+salin, torsiyon-detorsiyon+Resveratrol 20 mg/kg ve torsiyon- detorsiyon+N-asetil sistein 150 mg/kg olmak üzere yedişer rattan oluşan altı gruba ayrıldı. Sham grubu hariç diğer tüm gruplara iki saat boyunca ovaryan torsiyon işlemi uygulandı. Torsiyon grubu dışındaki diğer tüm gruplara 2 saat detorsiyon prosedürü uygulandı. Salin, resveretrol ve N-asetil sistein gruplarında yer alan ratlara; detorsiyon işleminden yarım saat önce intraperitoneal yoldan 2 ml serum fizyolojik, 20 mg/kg resveretrol ve 150 mg/kg N-asetil sistein uygulandı. Ardından tüm ratlardan oksidatif stres markerları ve tümör nekrotizan faktör alfa düzeylerinin çalışılması için 2 ml kan ile histolojik inceleme için torsiyone edilen ovaryum çıkarıldı.

Sonuçlar: Histopatolojik hasar skorlamasına göre en az hasar sham grubunda, en fazla ise torsiyon-detorsiyon grubunda olduğu görüldü (1.00 ± 0.81 , 11.00 ± 1.15 , $p<0.001$, $p<0.001$, sırasıyla). Resveratrol ile N-asetil sistein tedavisinin doku hasarını azaltmada etkili olduğu (total hasar skoru ortalaması: 83.85 ± 0.89 , 3.85 ± 0.89 , $p<0.001$, $p<0.001$, sırasıyla), buna karşın her iki ilaç arasında histopatolojik hasarın azaltılmasında anlamlı bir farklılığın olmadığı görüldü ($p=0.966$). Torsiyon-detorsiyon grubunda oksidatif stres düzeylerinin daha yüksek olduğu, resveretrol ile N-asetil sistein tedavisinin ise oksidatif stres düzeylerinde belirgin bir azalmaya neden olduğu saptandı. Ayrıca inflamatuvar bir markır olarak kullanılan tümör nekrotizan faktör alfa düzeylerinin ilaç verilen gruplarda anlamlı ölçüde azaldığı tespit edildi (7.85 ± 2.08 , 8.68 ± 1.88 , $p<0.001$, $p<0.001$, sırasıyla). Buna karşın tümör nekrotizan faktör alfa düzeylerinin azaltmada her iki ilacında eşit etkinlikte olduğu gözlemlendi (8.68 ± 1.88 , 7.85 ± 2.08 , $P=0.968$, sırasıyla).

Sonuç: Mevcut çalışmanın sonuçları; resveretrol ile N-asetil sistein tedavisinin rat overlerinde oluşturulan iskemi-reperfüzyonun indüklediği oksidatif stres ve doku hasarını önlemede etkili olabileceğini göstermektedir. Buna karşın her iki arasında koruyucu etkinlik açısından bir farklılık bulunmamıştır.

Anahtar kelimeler: Adneksiyal torsiyon, iskemi reperfüzyon hasarı, resveretrol, N-asetil sistein, rat

Protective Effect of Resveratrol and N-Acetylcystein on Ischemia-Reperfusion Model that Made on Rat Ovary

Avni KILIÇ, MD

Specialty Thesis, Department of Obstetrics and Gynecology

Abstract

Aim: The aim of this study is evaluating the protective activity of resveratrol and N-acetyl cysteine treatment against ischemia - reperfusion damage created experimentally in rat ovaries.

Material and method: Our work protocol was approved by Harran University and Dollvet Animal Testing Local Ethics Committee (DUHADEK, DOLLVET - HADYEK). 42 female Wistar rats were used in our study. Rats were separated randomly into six groups consisting of seven rats as sham, torsion, torsion-detorsion, torsion-detorsion+salin, torsion-detorsion+ resveratrol (20 mg/kg) and torsion- detorsion+ N-acetyl cysteine (150 mg/kg). Except Sham, ovarian torsion procedure was implemented to all other groups for 2 hours. Detorsion procedure was implemented to other groups for 2 hours, except the torsion group. Medications were given through intraperitoneal way half an hour before the detorsion procedure in saline (two milliliter), resveratrol (20 mg/kg) and N-acetyl cysteine (150 mg/kg) groups. Then, 2 ml of blood samples were drawn for markers of oxidative stress work and the ovaries, which were torsioned for the histologic examination, were extracted from all rats.

Results: According to histopathologic damage scores, the least damage was seen in sham group and the most damage was seen T-DT group (1.00 ± 0.81 , 11.00 ± 1.15 , $p<0.001$, $p<0.001$, respectively). It was seen that resveratrol and N-acetyl cysteine treatments were effective in decreasing tissue damage (total damage score average 83.85 ± 0.89 , 3.85 ± 0.89 , $p<0.001$, $p<0.001$, respectively), and on the other hand there was not any difference between resveratrol and N-acetyl cysteine treatments ($p=0.966$). Besides, it was determined that oxidative stress levels were higher in torsion - detorsion group and the resveratrol and N-acetyl cysteine treatment caused a significant decrease in oxidative stress levels. In additionally, the reductions of tumour necrosis factor-alpha levels were found to be equally effective in both drugs (8.68 ± 1.88 , 7.85 ± 2.08 , $P=0.968$).

Result: The results of the current study shows that resveratrol and N-acetyl cysteine treatment can be effective in preventing tissue damage and oxidative stress, which is induced by ischemia-reperfusion that is created in rat ovaries. On the other hand, a difference was not found between resveratrol and N-acetyl cysteine with regards to protective activity

Key words: Adnexal torsion, ischemia-reperfusion injury, resveratrol, N-acetyl cysteine, rat model

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Adneksial torsiyon, nadir görülmesine rağmen, acil jinekolojik operasyonların 5. sıradaki nedenidir. Sıklıkla üreme çağındaki kadınlarda görülse de; prepubertal, postmenapozal dönemde de gözlenebilir (1). Akut alt abdominal ağrı varlığında akla gelmesi gereken tanılardan biri olmalıdır. Acil servise akut ağrıyla gelen hastaların %2,5 - %7,4'ünde adneksial torsiyon saptanmıştır (1,2). Over torsiyonuna yol açan başlıca durumlar ise ovaryan kitleler, ovaryan kistler ve yardımcı üreme tekniklerinde overlerin gonadotropinlerle hiperstimülasyonudur (3,4). Nadiren ovaryan arterin trombozu da iskemi-reperfüzyon hasarına sebep olabilmektedir (5). Overler iki farklı arter (ovaryan arter ve uterin arterin ovaryan dalı) tarafından beslendikleri için bu durum iskemi-reperfüzyon hasarını azaltmaya yardımcı olmaktadır (6,7). Laparaskopi over torsiyonunda tek kesin tanı yöntemidir (8,9). Özellikle genç hastalarda overyan fonksiyonun korunması gerektiğinden organ koruyucu cerrahi yapılması gerekmektedir. Over torsiyondan şüphelenildiği zaman acil cerrahi girişim yapılmalıdır ve laparaskopi ilk seçenek olmalıdır (10). Laparaskopi ile konservatif tedavi olarak over detorsiyone edilebilir ya da radikal bir tedavi seçeneği olarak over çıkarılabilir (11).

Fertilizasyonu koruyabilmek için erken tanı ve tedavi önemli rol oynamaktadır. Bununla birlikte torsiyone uğramış overin cerrahi olarak alınması gelecek dönemde bu kadınların hem fertilizasyonunu hem de menapoz yaşını olumsuz yönde etkilemektedir. Bununla birlikte torsiyone adnekslerin detorsiyone edilmesi ile overlerin reperfüzyonuna bağlı lokal ve sistemik etkiler meydana gelmektedir. Detorsiyon işleminde iskemik dokuların oksijenlenmesi reaktif oksijen moleküllerin üretilmesine neden olmaktadır.

Patogeneizde hasarlanan dokunun reperfüzyonu esnasında aktive olmuş nötrofiller ile superoksit anyon, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri gibi reaktif oksijen moleküllerinin (ROM) salınması yer almaktadır. ROM'ların hücre membranındaki poliunsatüre yağ asitlerini parçalayarak nekroz ve apoptoz yolu ile hücre hasara neden olduğu bilinmektedir (12,13).

Reperfüzyon hasarı paradoksal olarak doku veya organlara iskemik hasardan daha fazla zarar vermektedir. Bu sebepten ötürü iskemi-reperfüzyon modeli birçok çalışmada kullanılmakta ve reperfüzyon hasarının azaltılması için birçok farmakolojik ajan denenmektedir (14-17).

Resveratrol (3,4',5 trihidroksistilben) üzüm tanelerinde bol miktarda bulunan doğal antioksidan maddedir (18). Resveratrolün farklı biyolojik etkileri tanımlanmıştır. Bu etkiler östrojenik etki (20), anti-kanser etki (21), vazodilatatör etki (22), trombosit agregasyon inhibisyonu (23), antiinflamatuvar etki (24), lipid peroksidasyon inhibisyonu (25), katalitik metal iyonlarla şelasyon yapma kapasitesi, serbest radikal süpürücü etki ve antioksidan seviyelerini yükseltme etkisidir (26).

Resveratrolün beyin, karaciğer, barsak, kas gibi farklı dokularda oluşturulan İ/R hasarında etkinliğini araştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır (27-29).

NAC, intrasellüler glutatyon(GSH) prekürsörüdür ve karaciğerde glutatyon S-transferaz aktivitesini belirgin olarak arttırır. Bu aktivite, ajanın anti-oksidan, anti-karsinojenik ve anti-mutajenik etkilerinin temelidir. NAC 'ın, bakteriyel test sistemleri üzerindeki antimutajenik etkisi gösterilmiştir (30). Bu ajanın mukolitik ve anti-oksidan etkileri uzun süredir bilinmektedir. Asetaminofen zehirlenmesi sonrası karaciğer hasarının ve radyografik kontrast maddelerin üriner sistem üzerindeki zararlı etkisinin önlenmesi amacıyla uzun süredir kullanılmaktadır (31, 32). Yapılmış olan klinik çalışmalarda son derece güvenli bir ilaç olduğu gösterilmiştir (33).

Daha önce yapılmış birçok hayvan çalışmasında adneksiyel torsiyonda ovaryen hasarın (reperfüzyon hasarının) azaltılması için E ve C vitamini, mannitol, DHEAS, melatonin, cafeic asit, eritropoietin gibi birçok madde kullanılmıştır (1-36). Bu çalışmalarda over hasarının belli oranlarda azaldığı öne sürülmüştür.

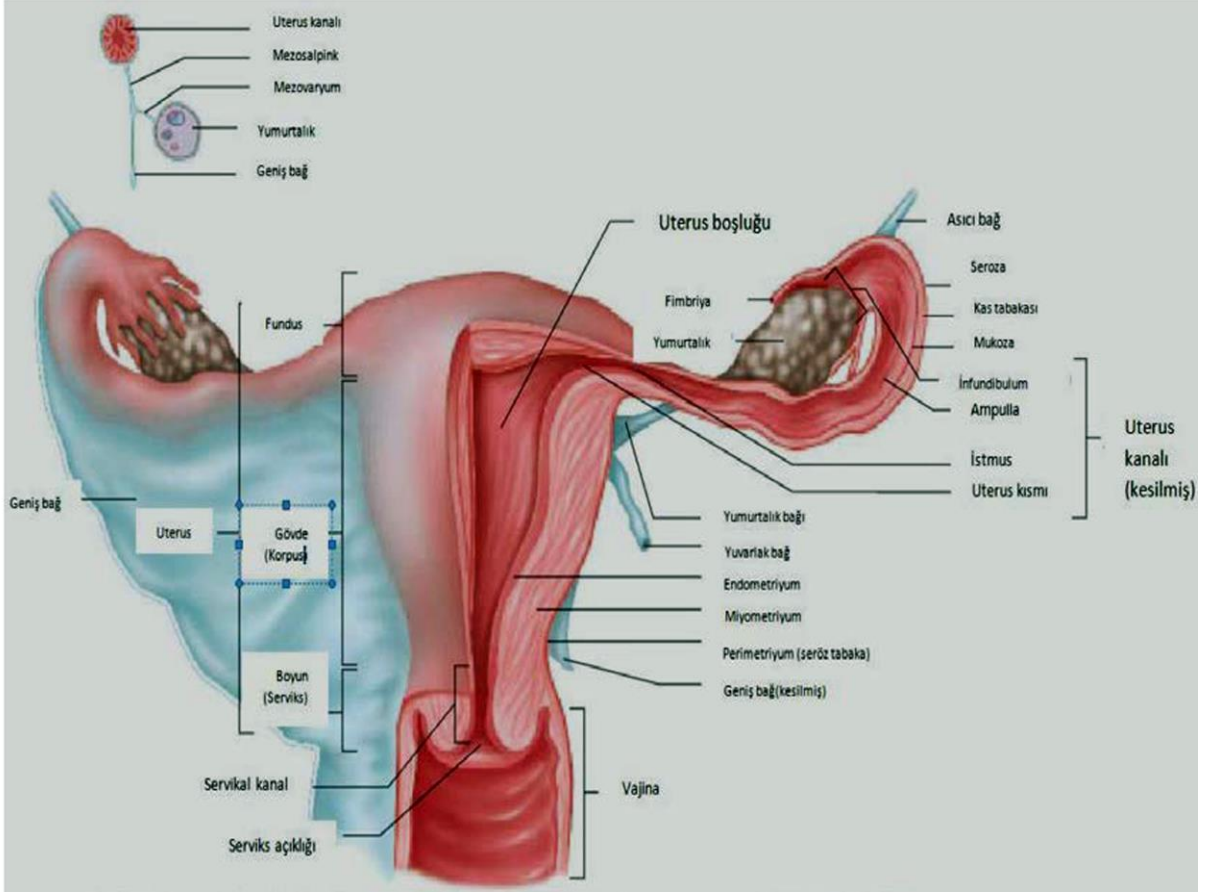
Bugüne kadar n-acetylcystein ve resveratrol'ün over iskemi-reperfüzyon modelinde koruyucu etkisinin olup olmadığını gösteren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın amacı, rat overinde iskemi-reperfüzyona bağlı doku hasarı üzerine n-acetylcystein ve resveratrol'ün etkisini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Overler

2.1.1. Overlerin Anatomisi

Overler uterusun her iki yanında yerleşmiş bir çift organdır. Oval şekilli olan overlerin boyutları erişkinlerde yaklaşık olarak 3-4/1.5-2/1 cm'dir. İç ve dış olmak üzere iki yüzü, ön (mezoovaryan) ve arka (serbest) olmak üzere iki kenarı, tubal (üst) ve uterin (alt) olmak üzere iki ucu vardır (22). Overler, uteroovaryan ve infundubulopelvik (suspansor) ligamentlerle uterusun her iki yanında asılı halde yerleşmişlerdir (23). Uteroovaryan ligament overi iç kenarından uterusu bağlar. İnfundubulopelvik ligament ise overi dış kenarından pelvik duvara asar. Her iki ligament de uterusu ait broad ligament içerisinde bulunurlar (24). İnfundubulopelvik ligamentin içinde overin damar ve sinirleri bulunur (Resim 1).



Resim-1: Uterus, Vajina, Tubalar, Overler ve Ligamentler

2.1.2. Over Arterleri

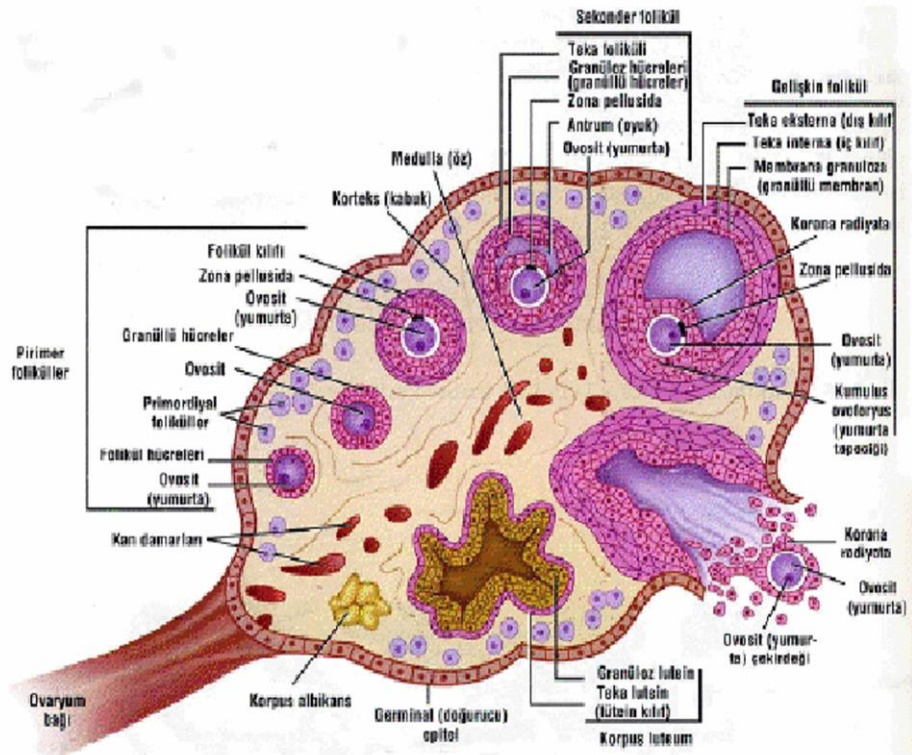
Overlere kan getiren esas damar ovaryan arter olup abdominal aortanın dallarındandır. Birinci lumbal vertebra seviyesinde, renal arter altında aortadan ayrılır (40). Testiküler arterlerin dışideki karşılığıdır. Ovaryan arter suspansör ligament içinde ilerleyerek mesovaryuma gelir (38). Overlerin kanlanmasını sağlayan diğer damar da uterin arterin ovaryan dalıdır (ramus ovaricus). Mezovaryumda, overlere kan getiren ramus ovaricus ile ovaryan arter anastomoz yapar ve helisin arter olarak da isimlendirilirler. Arterler overlere hilustan girerek korteks ve medulla sınırında pleksus meydana getirirler. Bu pleksustan çıkan dallar foliküllerin etrafını saran kılcak damar ağını oluştururlar (39).

2.1.3. Over Venleri

Overin venleri ovaryan arterlerle birlikte yükselir ve pampiniform pleksusu oluşturur. Karın boşluğunda sağ ovaryan ven inferior vena kavaya, sol ovaryan ven sol renal vene açılır (37-39).

2.1.4. Over Histolojisi

Over, tek katlı yassıdan kübiğe kadar değişiklik gösteren bir yüzey epiteli ve yüzey epitelinin altında overi saran tunika albuginea denilen bağ dokusu ile çevrilmiştir (40). Overin diğer parankim hücresi olan granüloza hücreleri ile folikül hücresi arasında karşılıklı sinyal iletimini sağlayan özel gap-junctionlar bulunmaktadır (41). Granüloza hücreleri bu gap-junctionlar aracılığıyla folikül hücresinin beslenmesini sağlamaktadır. Granüloza hücreleri bazal membran içinde yer aldıklarından folikül hücrelerinden kolaylıkla ayırt edilebilirler (42). Overin stroma hücresi olan teka hücreleri, overe özel endokrin hücrelerdir. Tekal hücrelerin temel fonksiyonu steroid hormon üretimidir (43).



Resim-2: Overin Histolojik Yapısı

2.1.5. Over Fizyolojisi

Overlerin steroid hormonlarının sentezi ve salgılanması (steroidogenez), dişi üreme hücresi oositin üretimi ve atılması (oogenez) olmak üzere temel iki görevi vardır (44,45). Overler tarafından salgılanan iki temel steroid hormon, östrojen ve progesterondur (46). Hipotalamusta sentezlenen gonadotropin

serbestleştirici hormona (GnRH) yanıt olarak ön hipofiz hormonlarından folikül stimüle edici hormon (FSH) ve luteinizan hormon (LH) salgılanır. Ön hipofiz bezinden salgılanan bu iki hormona yanıt olarak overden östrojen ve progesteron salgılanır. Bu hormonlar, memelilerde üreme hücrelerinin gelişip olgunlaşmalarını, ovülasyonu, gebeliğin başlamasını ve devamını sağlarken sekonder seks karakterlerinin ve meme bezlerinin gelişme ve büyümelerini de kontrol ederler (47-49).

FSH, foliküllerin gelişimini ve foliküler hücrelerden östrojen salgılanmasını uyarır (50,51). LH, sekonder oositte 1. mayotik bölünmenin tamamlanmasını uyararak ovulasyonu tetikler ve ovulasyon sonrasında kalan folikülü korpus luteuma dönüştürerek progesteron salınmasını sağlar (50, 51). Vücutta sentezlenen östrojenlerden östradiol granüloza hücreleri tarafından üretilir ve kadında doğurganlık döneminde en fazla bulunan ve en etkin hormondur (52, 53).

Overde teka hücreleri tarafından sentezlenen progesteron, menstrual siklusun ikinci yarısında endometriyumda sekresyonla ilgili değişimleri başlatarak uterusu döllenmiş yumurtanın implantasyonuna uygun hale getirir. Ayrıca memedeki salgı bezlerinin gelişimlerini sağlar (54).

Foliküllerin puberteden başlayarak menopoza kadar olan dönemdeki büyüme, atreziye uğrama gibi fizyolojik sürecine folikülogenez denir (55). Overde somatik ve primordiyal germ hücrelerinin etkileşmesi ile primordiyal foliküller ortaya çıkar. Bu süreç, fetal overlerde 16. haftadan sonra görülür. Folikül içindeki birincil oositler de yumurta havuzunu meydana getirir. Bunların en fazla sayıya ulaştıkları dönem gebeliğin 20. Haftasıdır (56). Bu haftadan başlayarak menopoza kadar olan süreçte atreziye uğrarlar (35). Puberte ile birlikte folikülogenez başlar ve üç bölümden oluşur. Bunlar; başlangıç (initial), döngüsel (siklik) ve baskın (dominant) folikül dönemleridir (48, 58). Bu folikülogenez süreci her folikül için yaklaşık 84 gün sürer. Folikül içindeki birincil oosit bu dönemde 1. mayozun profaz 1 evresinden 2. mayozun metafaz 2 evresine kadar ilerler (59, 60). Oosit etrafındaki folikül hücreleri ise gonadotropin bağımsız ve gonadotropin bağımlı olmak üzere iki ana süreçten geçer. Gonadotropinden bağımsız dönem yaklaşık 84 günlük periodun son 14 gününe kadar devam eder (61, 62). Bu dönemde ovaryan rezervin kapasitesine, yaşa ve çevresel faktörlere bağımlı olarak her bir overde 3-11 adet folikül seçilir. Bu foliküller FSH'nin tonik salınımının etkisi ile geç birincil folikül evresine kadar gelişir (63,64). Gonadotropin bağımlı dönemde FSH ve LH birlikte folikülü etkileyerek siklik folikülogenez dönemine geçişi sağlarlar. Ovülasyondan önceki son 7 günde seçilen foliküllerden bir tanesi dominant hale gelir. Ovülasyondan önceki son 24 saatte ise LH pikiyle bu foliküldeki oosit ovülasyonla birlikte atılır (65-68).

Ovülasyon, yaklaşık 28 günlük menstrüel siklusun ortalama 10-17. günleri arasında olur ve her siklusta overden bir oosit atılır (69). Her menstrual siklusta ovülasyon gerçekleşmeyebilir ya da birden fazla oosit atılabilir. LH olgun folikülün hızlıca büyümesine ve duvarının zayıflamasına sebep olarak ovülasyonu

tetikler (57,63). Ovülasyondan hemen önce folikül hücreleri sahip oldukları FSH reseptörlerinin yanı sıra LH reseptörleri de edinir (71). Dominant folikülün (preovülatuar) korpus luteuma dönüşmesi için granüloza hücrelerindeki LH reseptörlerinin gelişmesi gerekmektedir. LH reseptörleri, teka hücreleri üzerinde bulunmakta olup başlangıçta granüloza hücrelerinde bulunmazken folikül büyüdükçe, FSH granüloza hücreleri üzerinde LH reseptörlerinin oluşumunu uyarır. LH tarafından teka interna hücrelerinde androjen sentez ve salınımı artarak oluşan androjenler östrojen öncülü olarak granüloza hücrelerine yollanır. Granüloza hücreleri FSH etkisiyle iç tekadan gelen androjenleri östrojene çevirirler (72,73).

Östrojenin artışıyla granüloza hücrelerinin sayısı artar ve folikül büyümeye devam eder. Ovülasyondan 24 saat önce olan LH piki ile granüloza hücreleri üzerindeki LH reseptörleri duyarsızlaşır ve LH cevabı sonucu sentezlenen östrojen üretimi durur. Ovülasyondan sonra ise overde kalan folikülün granüloza ve iç teka hücreleri, LH tarafından uyarılarak luteinizasyona uğrarlar ve hormon salgılayan geçici, büyük bir endokrin bez olan korpus luteumu oluştururlar. Korpus luteum, progesteron ve az miktarda östrojen salgılamaktadır (74, 75).

Korpus luteum varlığını fertilizasyondan sonra 8. haftaya kadar sürdürerek, bundan sonra görevini plasentaya devreder. Bu 8 haftalık dönemde korpus luteumda yeni damarsal oluşumlar ve luteinizasyon devam ederek gebeliğin oluşumu için gerekli steroid ve hormonları salgılamaya devam eder. Bu süreçte korpus luteumun gerilemesi sinsityotrofoblastlardan salınan human koryonik gonadotropin (hCG) ile engellenir (76). Gebelik oluşmamışsa korpus luteum giderek geriler, progesteron sentezi durur ve korpus albicans veya beyaz cisim olarak adlandırılan beyaz renkli fibrotik dokuya dönüşür. Korpus luteumun gerilemesine luteoliz denir. Korpus albicans giderek küçülür ve bir nedbe dokusu olarak kalır (74-78).

2.1.6. Over Embriyolojisi ve Oogenez

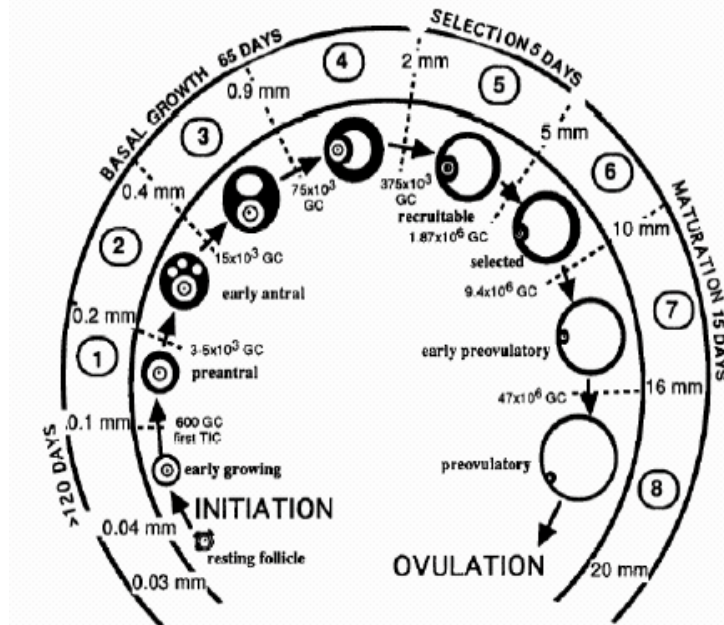
Oogenez, oogonia olarak bilinen primitif germ hücrelerinin olgun oositlere dönüşmesi sırasında gerçekleşen olaylar dizisidir. Bu süreç, doğum öncesi dönemde başlar, pubertede tamamlanır ve menopoza kadar devam eder (79-81). Erken fetal dönemde, vitellus kesesi duvarından köken alan primitif germ hücreleri çoğalarak ameboid hareketlerle gelişmekte olan gonadlara doğru göç ederler. Overlere ulaşan oogoniumlar mitoz bölünme ile çoğalarak primer oositleri oluşturmak üzere büyürler. Primer oositler, over stromal hücreleri ile çevrilerek, kortekste tek sıralı epitelyum hücreleri ile çevrelenmiş primordial follikülleri oluşturur. Her iki overde yaklaşık 500 bin primordial folikül içinde primer oosit 1.mayozun profaz aşamasına girer ve diktiat fazda bekler. Primer oositi çevreleyen folliküler hücrelerin oosit olgunlaşma inhibitörü (OMİ) salgılayarak oositin mayoz bölünme sürecini durdurduğu düşünülmektedir. Cinsel olgunluk dönemi içinde bir kısım folliküller atreziye ve apoptozise giderken bir bölümü de bu oosit havuzundan ayrılıp gelişimlerini sürdürürler.

Yenidoğan bir kız çocuğun overlerinde yaklaşık 2 milyon primer oosit vardır. Ancak gittikçe azalır ve pubertede 400 bin kadar kalır, bunlardan ancak 400 tanesi sekonder oosit olarak ovulasyonla atılır (80,82).

2.1.7. Pre-antral folükül popülasyonu

“Non-growing” folükül popülasyonu 4 tip folükülden oluşur; (I) iğsi granuloza hücreleriyle çevrelenmiş primer oositten oluşan primordial folükül (35,0 µm çapta), (II) iğsi ya da küboidal granuloza hücreleriyle çevrelenmiş primer oositten oluşan intermediyer folükül (38,0 µm çapta), (III) tek tabaka granuloza hücresiyle çevrelenmiş primer oositten oluşan primer folükül (46,0 µm çapta) ve (IV) Tek kattan fazla granuloza hücresiyle çevrelenmiş primer oositten oluşan sekonder folükül (77,0 µm çapta) (83).

Gerçek folüküler büyüme sekonder folükül içerisinde oluşan germinal vezikül'ün 19 µm'yi geçmesiyle başlar (84). 35 yaşına kadar her ay bekleme evresindeki folüküllerin, 'resting follicle', yaklaşık olarak 1000 tanesi büyüme sürecine geçmek üzere aktive olur ve 35 yaş üzerinde bu sayı gitgide artar ve sonunda resting follicle 100–1000 arası kalınca menopozal dönem başlar (85,86). Folüküler büyüme-geleşme şekil 1'de gösterilmiştir(83).



Şekil-1: Overdeki folüküllerin gelişimi (Gougeon, 1996)

2.1.8. Folliküler gelişimin başlaması

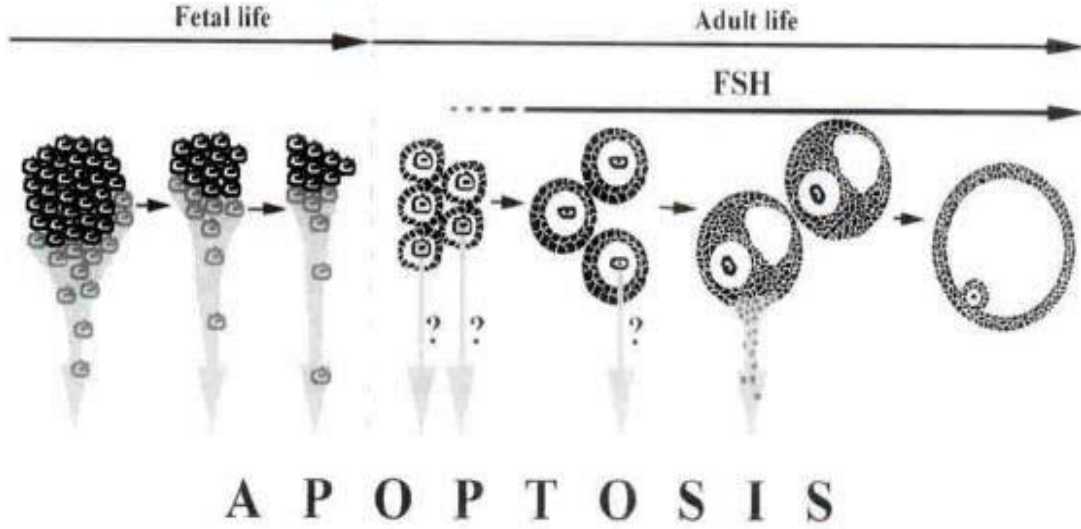
Doğumla birlikte overlerdeki folliküllerin hemen hemen tamamı primordial folliküldür. Folliküler gelişimi başlatan mekanizma net olarak anlaşılamamakla birlikte bir grup faktör'ün folliküler gelişimi başlattığı tesbit edilmiştir. Bu faktörler epidermal growth factor, insulin-like growth factor, transforming growth factor, fibroblast growth factor ve siklik adenozin monofosfat (cAMP) salgılanmasını arttıran vazoaaktif intestinal peptid, pituiter adenilat siklaz active eden peptid ve neurotropinlerdir (89). Diğer taraftan Anti-Müllerian Hormon (AMH) ve somatostatin'in follikül büyümesini engellediği tesbit edilmiştir. Bekleme evresindeki 'resting follicle' folliküllerin ne kadar miktarlar ile aktive olacağı; bekleme havuzunda kalan follikül sayısına, testesteron seviyesine, hastanın yaşına, beslenmeye ve timus aktivitesi ile opioid peptidlere bağlıdır (88,89).

2.1.9. Preantral büyüme evresi veya bazal folüküler büyüme

Preantral büyüme evresine geçiş fetal dönemde başlar ve bu süreç menopoz'a kadar devam eder (84,87). Bu evre iğsi yapıdaki pregranuloza hücrelerinin (primordial follikül-35,0 µm), tek katlı kübik granuloza hücrelerine (primer follikül-46,0 µm), dönüşmesiyle başlar. Bu dönüşüm ile birlikte granuloza hücreleri ve/veya oosit tarafından yapılan mukopolisakkarit tabaka olan zona pellucida oluşur(91). Primer oosit çevresindeki granuloza tabakasının 2 katı geçmesi ve ovarian stromal hücrelerin granuloza hücrelerini saran bazal lamina'nın etrafına sınırlandırılmış olmasıyla primer folliküller sekonder follikül'e dönüşür (92). Sekonder follikülü oluşturan granuloza hücrelerinde FSH, östrojen ve androjen reseptörleri mevcut olmakla birlikte tam fonksiyonel değildir (92,93). Bazal lamina etrafındaki ovarian stromal hücreler theca interna ve theca externa olmak üzere 2 ayrı tabakaya farklılaşacaklardır. Theca interna hücreleri LH reseptörleri taşımaktadır. Sekonder folüküller ya büyümeye devam edeceklerdir ya da %99'unda olduğu gibi atreziye uğrayacaklardır (84).

2.1.10. Oositlerde apoptoz

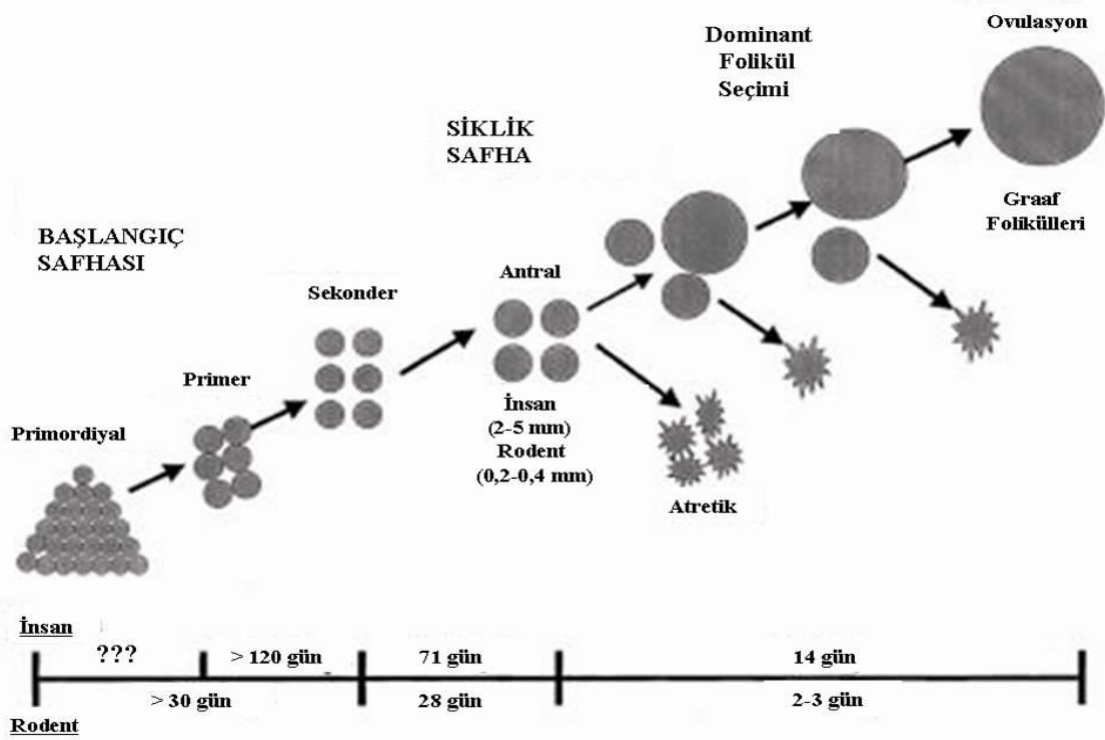
Oositlerdeki gelişim ve atrezi, apoptoz birçok moleküler mekanizma ile kontrol edilmektedir. Fizyolojik koşullar altında apoptoz, ovarian follikül'de 3 hücre tipinde görülür. *Granuloza hücrelerinde* ve *luteal hücrelerdeki* apoptoz sıklıkla erişkin dönemde olurken oositlerdeki apoptoz fetal hayatta gözlenir. Oositlerde apoptoz 13.haftadan başlar ve 14-20. haftalar arasında maximum seviyeye (%11-17) ulaşır (85). Bu dönemden sonra doğuma dek gitgide azalır ve postnatal oositlerde apoptoz izlenmemektedir. (şekil-2). Çevresel faktörler, genetik yapı, ilaç toksikasyonu, ovaryen iskemi, adneksiyel torsiyon gibi durumlarda ise overlerde hasar ve apoptoz görülebilmektedir.



Şekil-2: Fetal dönemde maximum 7 milyon'a ulaşabilen germ hücreler fetal dönemde başlayan oosit apoptoz'u ve doğumdan itibaren menopoz'a dek süren granuloza hücre apoptoz- folliküler atrezi ile tükeneceklerdir.

2.1.11. Rodentlerde Follikül Gelişiminin Kronolojisi

Rodentlerdeki ovaryan gelişim insanlardakine benzer ancak zamanlama farklıdır. Primordiyal germ hücreleri ileri embriyonik gelişimde oogonya oluşturmak üzere gonadlara göç eder. Doğumda, rat ovaryumu kordonlardan ve oogonyalardan oluşur. Primordiyal foliküller doğumdan sonra, üçüncü günün sonunda oluşurlar (96). İlk folikül dalgasının antral foliküle kadar gelişimi üç haftayı bulur (97). İyi gelişmiş sekonder foliküller yedinci günde gözlenir. Minimal ovaryan hücre apoptozisi ancak 18. günde oluşur (96,98). Bu dönemde erken antral foliküller de gözlenir. Puberte ya da ilk östrus 34. gün civarında meydana gelir. Düzenli östrus siklusu, 10-12. aylarda düzensiz siklusların oluşumuna kadar devam eder. 12-15. ayların sonunda hayvanlar persistent siklusa girerler ve bunu persistent diöstrus ve ardından anöstrus takip eder. Folikül gelişimi 25 μ m'den (primordial folikül) 500 -800 μ m (preovulatar folikül) çapa kadar, 60 günden fazla bir sürede ulaşır (yaklaşık 15 östrus siklusu). Primordiyal folikülün sekonder foliküle gelişim aşaması 30 günden uzun olabilir. Sekonder aşamadan ovulasyona kadar olan gelişim süresi $28 \pm 2-3$ gün olabilir (97). Bu durumda erken folikül gelişimi, insanlardakine benzer şekilde rodentlerde de oldukça uzundur (Şekil-3).



Şekil-3: Rodentler ve insanlarda prepuberte ve puberte aşamasında folikül gelişimi süreleri

2.1.12. Östrus Siklusu

Farelerde genital siklus (östrus siklusu) post-natal 28-42. günlerde (98, 99,101) vajinal açıklığın gözlenmesiyle, vajinal smear yöntemi kullanılarak takip edilmektedir. Östrus siklusu yaklaşık 4-5 gün sürer (99.100.101). Fare ve ratlarda, insanlardakine benzer olarak, genital siklus çeşitli hormonlar ile kontrol edilmektedir. Östrus siklusu, proöstrus (P), östrus (Ö), metöstrus (M) ve diöstrus (D) olmak üzere başlıca 4 fazdan oluşur. Proöstrus fazı 12 saat, östrus fazı 12-24 saat, metöstrus fazı 6-8 saat, diöstrus fazı ise 52-60 saat sürmektedir (102.103.104). Östrus siklusu boyunca cinsiyet hormonlarının siklik değişimleri vajinal epitelin histolojik görünümünde belirgin değişiklikler meydana getirir. İlk defa 1917'de Stockard ve Papanicolou tarafından, *guinea pig*'lerde başlayan östrus siklusu çalışmalarından bugüne kadar, farklı memeli türlerinde östrus aşamalarını belirlemek için kabul edilen yöntem 'vajinal smear'dir (104, 105). Bu yöntem, vajinal duvardan sürüntü alınması ya da vajinal yıkama sonucu elde edilen preparatlar üzerinde, her bir faz ile ilintili hücre tiplerinin (epiteliyal hücre, kornifiye hücre, lökositler) histolojik olarak tanınması esasına dayanır. Bu yöntem canlı hayatta iken, tekrarlayan siklusa ait gözlemler için güvenilir bir kayıt sağlamaktadır. Ayrıca hayvanlarda ovulasyon zamanı, kızgınlık dönemi (davranışsal östrus) ve gebeliğin tespiti için de kullanılan pratik bir yöntemdir (102.104.107.108).

2.2 Adneksiyal Torsiyon

2.2.1 Tanımı

Adneksiyal torsiyon, adneksin, overin ya da nadir olarak fallop tüpünün tek başına, infundibulopelvik ve tuboovaryen ligamanın ekseni etrafında en az tam bir tur dönmesi olarak tanımlanır. Adneksin torsiyone olması ile over dokusunda iskemi meydana gelir. İnfundibulopelvik ligamanın içersindeki ovaryen damarların torsiyonu ile oluşan venöz ve lenfatik blokaj, ovaryen parankimin masif konjesyonu ve hemorajik infarktı ile sonuçlanır. Ardından oluşan arteriyel blok ise gangren ve hemorajik nekroza neden olur (110). Tedavi edilmezse iskemi overin, fallop tüpünün ve tüm adneksin nekrozuna sebep olabilir. Nekroz oluşmasını adneksin kaybı takip eder. Bu da fertilitenin etkilenmesine neden olur. Daha nadir olarak adneksiyal torsiyon, pelvik tromboflebit veya ciddi peritonit gibi ölümcül komplikasyonlara neden olabilir (1, 104, 106, 107).

2.2.2 Epidemiyoloji

Adneksiyal torsiyon, acil jinekolojik operasyonların 5. sıradaki nedenidir. Sıklıkla  reme çağındaki kadınlarda görülse de; prepubertal, postmenapozal dönemde de gözlenebilir (1). Acil servise akut pelvik ağrı ile başvuran hastalardaki adneksiyal torsiyon insidansı %2,5-7,4 arasındadır. Ancak bu insidansın torsiyon vakalarının atlanması nedeniyle daha düşük olarak tahmin edildiği düşünülmektedir (1). Bouguizane ve ark. adneksiyal kitle nedeniyle opere edilen hastalardaki adneksiyal torsiyon insidansını %14,8 olarak bulmuşlardır (108).

2.2.3 Adneksiyal Torsiyonun Risk F kt rleri

Adneksiyal torsiyon vakalarının çoğunda sağ taraf sola göre daha fazla etkilenir. Lester % 67, Warner ve Pena % 74 oranında sağ tarafın etkilendiğini saptamışlardır (114,115). Sağ uteroovaryen ligamanın sola göre daha uzun olması ve solda sigmoid kolonun torsiyon için gerekli olan alanı doldurması, sağ tarafta daha sık görülmesinin sebepleri olarak gösterilebilir (114). Adnekteki herhangi bir ağırlık artışı torsiyon riskini arttırır. Buna bağlı olarak over kistleri özellikle dermoid kist adneksiyal torsiyonun ana sebebi olarak gösterilebilir (114). Comerci ve ark. benign kistik teratomu olan 517 hastada torsiyon insidansını %3,5 olarak belirtmişlerdir (116). Benign over kistleri, over kanserlerine göre daha çok torsiyone olurlar. Bunun sebebi olarak; malign over t m rlерinin evre dokuya invaze olması, adezyonlar oluşturması gösterilebilir (117,118). Adneksin normal olduğu durumlarda torsiyonun sebebi, uteroovaryen ligamanın normalden uzun olması olabilir. Paratubal kist varlığı, tüpün tek başına ya da tüm adneksle birlikte torsiyone olmasına sebep olabilir (119,120). Benzer olarak hematosalpinks, hidrosalpinks, tubal ektopik gebelik izole

tüp torsiyonu yapabilir (109,121-123). Tüp ligasyonu da torsiyon riskini artırır (111,124-127). Mezosalpinkse elektro koagülasyon ile zarar verilmesi tübün gevşekliliğini artırır. Ya da tübün kapanmasıyla tubal sekresyonların uterusu drene olamamasına bağlı olarak hidrosalpink gelişimi torsiyona neden olabilir (128).

Gebelik özellikle 1. trimesterde torsiyon riskini artıran başka bir faktördür (139.133.138-143). Houry ve Abbott 87 gebe hastayı içeren çalışmasında torsiyon insidansını %13,7 olarak bulmuşlardır (134). En sık etyoloji corpus luteum kistinin varlığıdır (1). Ayrıca gebelikte artan progesteron ligamanların gevşekliliğini artırarak torsiyon sebebi olabilir (135). Ovaryen stimülasyon adneksin volüm ve ağırlığında artış yaparak adneksiyal torsiyona neden olabilir (129,131,132). Kemman ve ark. ovaryen stimülasyon yapılan 648 gebede torsiyon insidansını %0.6 bulurken, Maschiach ve ark. Ovaryen hiperstimülasyonu olan 201 hastada bu insidansı %7,5 olarak saptamıştır (137,138). Torsiyone olan olguların patoloji raporlarına bakıldığında; boyutlarının 4-27 cm arasında, %60'ının sağda lokalize olduğu belirtilmiştir. En sık patoloji tanısı; foliküler ya da korpus luteum içeren fonksiyonel kistler olup, %40 oranında gözlenmiştir. Malignensi olgularının birlikte gözlenme oranı ise %2-9 bildirilmiştir (139). Over torsiyonlarında patoloji (140):

1. Fonsiyonel ve gelişimsel kistler %40

- * Foliküler %23
- * Korpus Luteum %12
- * Paratubal %3
- * Paraovarian %2

2. Neoplazmlar (benign) %33

- * Teratom %17
- * Kistadenom %9
- * Kistadenofibrom %3
- * Adenofibrom %2
- * Brenner tümörü %2

3. Tubal Hastalıklar %3

- * Fibroma %1
- * Hidrosalpink %1
- * Tuba infarktı %1

4. Malignansi %2

2.2.4 Adneksiyal Torsiyonda Belirti ve Bulgular

Adneksiyal torsiyonda hastalar genelde akut başlangıçlı alt abdominal ağrı ile başvururlar (140). Ancak hastaların yarısında ani başlangıçlı ağrı şikâyeti olmadan adneksiyal torsiyon olabilir. Ağrı, genelde

kısa sürelidir 1-2 saat, en fazla 2 gün sürer (143). 10 saatten fazla süren ağrıda nekroz olasılığı artar (141). Ağrı genelde şiddetlidir (142). Ağrı genelde torsiyon olan tarafta hissedilir. Overin duysal innervasyonun lumbar bölgeye yayılması ağrının ürolojik patolojilerle karışmasına neden olur (156). Ağrıya %70 olguda bulantı-kusma eşik eder. Bulantı-kusmanın ağrıya ya da peritoneal irritasyona bağlı vagal reflekse sekonder geliştiği düşünülmektedir (133,143,144).

Fizik muayenede, tek taraflı ağrı, hassasiyet saptanır. Peritoneal irritasyon bulguları her zaman olmayabilir (148). Tek taraflı adneksiyal kitle vakaların %41- 70'inde görülür (146). Vajinal muayenede tek taraflı adneksiyal ağrı ve kitle saptanması durumunda adneksiyal torsiyondan şüphelenmelidir. Lomana ve ark. %26 hastada çift taraflı ağrı saptamışlardır. Nadir vakalarda ateş görülebilir (143).

Adneksiyal torsiyona spesifik bir laboratuvar testi bulunmamaktadır. Tam kan sayımında lökositoz görülebilir (153,155). Ancak lökositoz ile doku nekrozu arasında bir ilişki yoktur (153).

Ultrason değerlendimesi adneksiyel torsiyonda önemlidir ve tanıda genellikle ilk başvuru olan yöntem olmaktadır. Ultrasonografik olarak, tomografide ya da manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de spesifik bir görüntü olmasa da nerdeyse tüm olgularda pelvik bir kitle izlenebilmektedir (151). Bilgisayarlı tomografi ve MRG'de adneksiyel torsiyon düşündürülecek bazı bulgular vurgulanmıştır. Bunlar, fallopian tüpte kalınlaşma, torsiyone adneksiyel kitle duvarında hafif kalınlaşma, asit ve uterusun torsiyone tarafa deviyeye olmasıdır (152).

Doppler akım çalışmaları yaygın olarak çalışılmıştır. Azalmış ya da kayıp adneksiyel kan akımı, adneksiyel torsiyon için uyarıcı olabilmekteyse de sadece Doppler USG'de kan akımının kaybı ya da azalmasının izlenmesiyle tanı konulamamaktadır (148).

2.2.5 Adneksiyel Torsiyonda Tedavi

Prepubertal dönemden postmenapozal döneme kadar hangi yaşta olursa olsun ovaryen torsiyondan şüphelenildiğinde tedavi cerrahidir. Geçmiş çalışmalarda ovaryen torsiyonun ooferektomi gerektirdiğini ve ovaryen pedikülün detorsiyonunun emboliye neden olacağı savunulmaktaydı. Son yapılan çalışmalar primer tedavi yaklaşımının ovaryen kistektomi ile birlikte detorsiyon olduğunu göstermiştir (149,150). Kist varlığında önceden canlılığını kaybetmiş görünen overlerde bile, detorsiyon ve kistektomi sonrası normal ovaryen fonksiyonun sıklıkla düzeldiği gözlenmiştir. Ayrıca yayınlarda detorsiyon sonrası herhangi bir tromboembolik komplikasyon rapor edilmemiştir (35,151). Adneks detorsiyone edildiği zaman overlerin reperfüzyonuna bağlı bazı lokal ve sistemik etkiler ortaya çıkar (36).

Overin torsiyon-detorsiyonu overlerde iskemi-reperfüzyon hasarı yaratır. Bu iskemi-reperfüzyon hasarını engellemek için birçok antiinflamatuvar ve antioksidan tedaviler denenmiştir (35,154). Konservatif tedavi yaklaşımları, overin endokrin ve germinal fonksiyonlarının devamı için gereklidir. Bu nedenle günümüzde konservatif tedavi yöntemleri vedolayısıyla laparoskopik yaklaşımlar ön plana çıkmaktadır. Hem tanı hem de tedavi aşamasında yararlı olduğu için adneksiyal torsiyon tanısı alan kadınlarda, laparoskopik yaklaşım son yıllarda daha çok tercih edilmektedir.

Laparoskopik yaklaşımlar;

- 1.Tanısıl (erken tanı ve gerekirse tedavi sonrası second-look laparaskopi)
- 2.Operatif laparaskopi
 - *Kist aspirasyonu, detorsiyon, kistektomi
 - *Unilateral salpenjektomi
 - *Unilateral oofarektomi
 - *Ovaryen fiksasyon teknikleri

Benign patolojilere sekonder gelişen adneksiyal torsiyon olgularına 'operatif laparaskopi' uygulanırken, malign olgularda ise 'laparotomi' tercih edilmelidir. Benign durumlarda oofarektomi yalnızca adneksler nekroze olmuşsa ve detorsiyon sonrası reperfüzyon göstermiyorsa düşünülebilir. Bu durumda bile bazı yazarlar siyah görünümün nekrozu göstermediğini, dolayısıyla iskemi derecesine bakmaksızın adneksin detorsiyone edilmesini ve adneksin korunmasını önermektedirler (133,156).

Etkilenen organ başlangıçta siyah ve nekrotik gözüke de, özellikle fertilitenin korunmasının istendiği olgularda tedavi yaklaşımı olabildiğince konservatif olmalıdır ve detorsiyon işlemi seçilmelidir. Konservatif tedavilerin sonucunda %94,2 olguda normal foliküler gelişim gözlenmiştir (131).

Ooferopeksi veya overyan fiksasyon, tekrarlayan veya tekrarlama olasılığı olan olgularda önerilirken, cerrahın operasyon sırasında normalden uzun bir uteroovaryen ligaman saptaması durumunda da önerilebilir(1,161). Fiksasyon torsiyon riskini tamamen elimine etmez. Kesin rakam bilinmemekle birlikte Tsafir ve ark. fiksasyon sonrası %9,5 gibi retorsiyon oranı bildirmişlerdir (156). Ooferopeksi için literatürde birçok yöntem tarif edilmiştir: (i)overin ince monofilaman sütürlerle arka broad ligamana, pelvik yan duvara, sakrouterin ligamana dikilmesi, (ii)uteroovaryen ligamanın kısaltılması, (iii)uteroovaryen ligamanın uterusun arkasına dikilmesi (158,159).

Ooferopeksi sonrası fertilinin etkilenmesi önemli kaygulardan bir tanesidir. Teorik olarak, overin yerinin değiştirilmesiyle tubooveryan etkileşimin bozulması, sütürün tubaya veya overe zarar verme olasılığı nedeniyle fertilitenin etkilenme riski vardır (15,161). Bununla ilgili yapılmış çalışma sayısı yeterli değildir

ve ileri araştırma gerekmektedir.

2.2.6. İskemi ve Reperfüzyon

2.2.6.1. İskemi

İskemi, organ veya dokulara ait damarların pıhtı veya mekanik etkenlerle tıkanması sonucunda dokunun oksijensiz kalması ve beslenememesi olarak tanımlanır (4,5). İskemi sonrası reperfüzyon paradoksal olarak organ veya doku hasarını arttırmakta ve bu olay iskemi-reperfüzyon (İR) hasarı olarak adlandırılmaktadır. İskemi-reperfüzyon hasarında iskemideki hipoperfüzyona ek olarak inflamatuvar yanıt ve birçok organda disfonksiyon sendromları ortaya çıkmaktadır (78,162).

İskemiyle oluşan hipoksi sonucunda hücrelerde adenosin trifosfat (ATP) sentezi durur ancak mevcut ATP kullanılmaya devam eder ve adenosine parçalanır (162). Adenosin hücre dışına difüze olur, inozin ve hipoksantin meydana gelir. Hipokside ksantin dehidrogenaz enzimi aktifleşemez, dolayısıyla hipoksantin ksantin oksidaz (XO) ile metabolize olur ve ksantin oluşur. Bu reaksiyonlar sonucunda serbest oksijen radikalleri açığa çıkar (78,82). Ayrıca ATP sentezinin bozulması ile sodyum-potasyum (Na-K) pompaları durur. Hücrenin elektrolit dengesi bozulur ve hücre içine kalsiyum (Ca) iyonu akışı başlar (166-169). Bu metabolik olaylar sonucu iskeminin erken safhasında dokuda konjesyon, kanama ve ödem görülür (170).

2.2.6.2. Reperfüzyon

İskemi sonrası dokunun iskemiye önlemek ve kan akımını sağlamak amacı ile geliştirdiği mekanizmalar sonucu dokudaki oksijen miktarının artmasına reperfüzyon denir (163, 164). Reperfüzyon sonucunda dokuda serbest oksijen radikalleri artar, endotel hücreleri hasarlanır, kompleman sistemi aktifleşir ve polimorfonükleer lökositlerin (PMNL) göçü başlar. Reperfüzyon sırasında gözlenen bu dört faktör dokuda iskemi hasarından daha fazla bir hasara yol açar (171-173).

Reperfüzyon hasarında rol oynayan hücresel ve humoral olaylar karmaşık ve henüz net olarak aydınlatılmamış fizyopatolojik bir süreçtir (78,155,170).

Bu süreçte nitrik oksit sentaz düzeylerinin ve serbest oksijen radikallerinin artması, lipid peroksidasyonunun gerçekleşmesi (174), endoteldeki selektin ekspresyonunun görülmesi (175), lökositlerdeki integrinlerin olaya karışması (176),

Na-K iyon pompasının bozulması, hücre içi Ca iyonunun artışı, protein kinaz C'nin aktivasyonu,

fosfotidil inositol 3 kinaz-protein kinaz B ve mitojen aktive edici protein kinaz yollarının çalışması gibi henüz aydınlatılmamış çeşitli mekanizmalar sonucu hücrede nekroz veya programlı hücre ölümü şeklinde sonuçlanan patolojik durumlar ortaya çıkar (177, 178).

Genel olarak kabul gören, reperfüzyon hasarının, serbest radikallerin aktivasyonuna bağlı olduğudur. Oksidasyona neden olan serbest radikaller temel olarak oksijen kaynaklı metabolitler (süperoksit anyonları O₂⁻, hidrojen peroksit H₂O₂, hidroksil radikali OH⁻), hipoklorik asit, kloraminler, azot dioksit, ozon ve lipit peroksitlerdir (186). Bunlar organizmalar tarafından hücre içinde mitokondriyal solunum zincirinde, ya da hücre dışında, özellikle de fagositler tarafından oluşturulur.

İskemi aerobik solunum mekanizmasındaki oksijen metabolitlerinin birikimine yol açar. Reperfüzyon ile bu metabolitler ve bunların yol açtığı reaksiyonlar oksijen radikallerinde hızlı ve ani artışa yol açar. Oksijen radikallerindeki artış hücre içinde kontrolsüz oksidasyona yol açacak şekilde hücrenin savunma mekanizmalarını baskılar ve oksijen radikallerine ek olarak inflamatuvar sitokin salınımını da tetikleyerek hasarın boyutunu artırır (180).

Reperfüzyon hasarının azaltılmasının iki yolu vardır. Birincisi direkt olarak hidrojen peroksidi ve serbest radikal oluşumunu engellemektir. Allopurinol, ksantin oksidaz ile süperoksit oluşumunu inhibe eder (181). Sonuçlar henüz genel olarak başarılı kabul edilmese de, Allopurinol'ün pekçok hayvan modelinde ve klinik çalışmada infarktı azalttığı gösterilmiştir (182, 183).

Bir diğer yol serbest radikallerin nötralizasyonu için doku kapasitesini arttırmaktır. O₂'yi detoksifiye eden, rekombinant süperoksit dismutaz (SOD) enziminin, bazı hayvan modellerinde reperfüzyon hasarında etkili olduğu bildirilmişse de (186) etkisiz olarak değerlendiren çalışmalar da bulunmaktadır (191,192). Klinik çalışmalar çok değişkenlik göstermektedir. Bir çalışmada transplante böbreklere reperfüzyonundan 1 saat önce infüzyonla rekombinant SOD uygulanmış, fakat postoperatif renal fonksiyonlarda herhangi bir olumlu değişiklik izlenmemiştir (186).

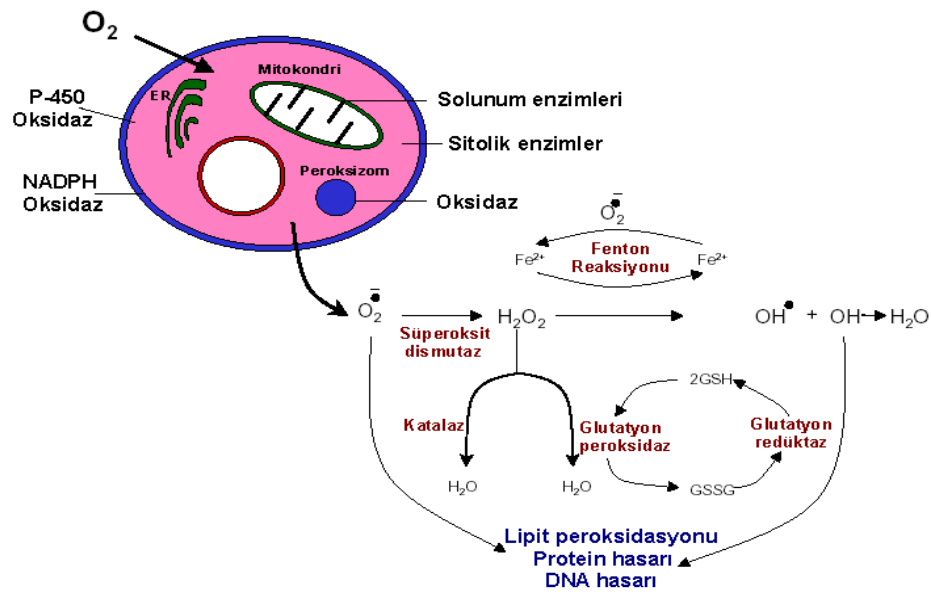
Bir başka çalışmada ise, rekombinant SOD renal transplantasyon hastalarına reperfüzyon öncesi tek bir hızlı infüzyonla verilmiş akut rejeksiyon insidansı büyük oranda azalmış ve dokunun uzun dönem yaşayabilirliği artırılmıştır. Bu da serbest radikal hasarında azalma ve sonuç olarak immun sistemin greft tarafından daha az miktarda uyarımıyla sonuçlanmıştır (194). Akut myokard infarktüsü nedeniyle anjioplasti yapılan 120 hastaya rekombinant SOD verilerek yapılan bir başka çalışmada ise kardiyak fonksiyonlar üzerine enzimin olumlu bir etkisi gösterilememiştir (188).

Reperfüzyon hasarında bir diğer teori nötrofil aktivasyonudur. Nötrofiller bakterisidal etki için

serbest radikallerin yıkıcı potansiyellerini kullanırlar (189). Bir çalışmada cerrahi sırasında geçici aortik oklüzyon geçiren hastaların bacaklarında iskemi-reperfüzyonun etkileri araştırılmış, çalışma sonucunda iskemi-reperfüzyon sırasında çoğu nötrofil olmak üzere yoğun granülosit infiltrasyonu ve diğer dolaşan nötrofillerde artış izlenmiştir (189). Kas fibrillerindeki morfolojik hasar, reperfüzyonun hemen ardından gözlenmiştir. Başka bir çalışmada koroner arter bypass grefti sırasında nötrofillerin myokardiuma girdiği ve reperfüzyon sırasında degranüle oldukları gösterilmiştir (190).

Bir diğer çalışmada dolaşımdaki sitokin üretim kinetiğini araştırmak için iskemi-reperfüzyon modeli oluşturulmuş, dolaşımdaki IL-1, TNF - α ve IL - 6 seviyelerinin reperfüzyonla hızlı bir şekilde arttığı TNF - α ve IL - 1 artışının reperfüzyondan 2 saat sonra pik yaptığı ve IL - 6'nın diğer 4 saatlik dönemde artmaya devam ettiği gösterilmiştir (191). Dahası, bacak kasları ve akciğerdeki hasarın miktarının, IL - 1 ve TNF antikorlarıyla, IL-1 reseptör antagonistiyle ve suda eriyen TNF reseptörüyle büyük oranda azaldığı izlenmiştir. Başka bir diğer teori, iskemik dokuya nötrofil infiltrasyonunu engellemektir (192).

Adezyon molekülleri nötrofillerin ekstrasvazasyonu için gereklidir (193). Birkaç çalışmada iskemi-reperfüzyon sırasında bu moleküllerin arttığı gösterilmiş ve sonuç olarak ICAM-1 (intraselüler adezyon molekülü) ve P-selektin adezyon molekülü antikorları, hayvanlarda potansiyel tedavi olarak uygulanmıştır (72). Reperfüzyon hasarının engellenmesine yönelik henüz yeterli tedavi seçenekleri mevcut değildir. İnflamatuar sitokinlerin keşfi ve son zamanlarda ortaya konulan nötrofil üzerine olan etkileri, yeni araştırma alanlarını gündeme getirmektedir. Belki de, uzun dönem reperfüzyonun hızlı sağlanması, antioksidanların ve nötrofil inhibitörlerinin kullanımı, iskemi- reperfüzyon hasarının sonuçlarını büyük ölçüde azaltacaktır.



Şekil-4: İskemideki serbest radikal mekanizması

Yine iskemi sırasında ATP'nin yıkımı sonucu hipoksantin ve ksantin gibi pürin metabolitleri birikirken ksantin dehidrojenaz enzimi ksantin oksidaza çevrilmektedir. Reperfüzyon esnasında sisteme ani O₂ girişi, birikmiş pürinlerin çok süratli bir şekilde oksidlemesine ve sonuç olarak ürat ve süperoksit anyonu oluşumuna neden olmaktadır. Oluşan süperoksit anyonu, endotelde demir tarafından katalize edilen reaksiyonlar ile toksisitesi yüksek hidroksil radikali üretimine neden olmaktadır (206).

Hücre ATP de azalma ile birlikte adenozin monofosfatındaki (AMP) artma da fosfofruktokinaz enzimini uyararak glikojenden ATP üretimi ile hücrenin enerjisini temin amacıyla gelişen anaerobik glikoliz hızını artırmaktadır. Sonuç olarak glikojen hızla tükenmekte, artan glikoliz de fosfat esterlerinin hidrolizi ile laktik asit ve inorganik fosfatların birikimine neden olarak hücre içi pH'nın düşmesine yol açmaktadır (207). Daha sonra ribozomlar, granüllü endoplazmik retikulumdan ayrılmakta ve polizomlardan monozomların oluşumu ile protein sentezi de azalmaktadır. Bu aşamadan sonra iskemi hala devam ederse irreversible zedelenme gelişmektedir. Morfolojik olarak irreversible zedelenmeye mitokondrilerin daha şiddetli vakuolizasyonu ve mitokondri matriksinde şekilsiz, kalsiyumdan zengin yoğunlukların birikimi eşlik etmektedir (207).

Bir veya daha çok sayıda eşleşmemiş elektron içeren serbest radikaller biyomolekülleri okside edip hücre ölümüne sebep olabilmektedirler (208, 209). Hücrelerde serbest radikallerin birikimi sonucu lipid peroksidasyonunun bir ürünü olan malondialdehit (MDA) birikmektedir. MDA proteinler ile birleşir ve onlar da yüksek moleküllü protein oluşumu (agregasyon), disülfid köprülerinin oluşumu, deamidasyon ve nonenzimatik glikozilasyon gibi postsentetik değişimlere neden olmaktadır.

Organizmada serbest radikallerin zararlı etkilerini engellemek üzere antioksidan savunma sistemleri bulunmaktadır. Bu sistemin düzenli işlemesi organizmanın sağlıklı yaşamını sürdürmesi bakımından önemli olduğu bilinmektedir. Ancak, iskemi sonrasında yüksek miktarda oksijenin süratli bir şekilde sisteme dâhil olması sonucunda serbest radikal miktarındaki artış doğal savunma sistemini aşmakta ve sonuçta hücre hasarına (nekroz, apoptozis) kadar giden birçok patolojik durum ortaya çıkmaktadır (210, 211).

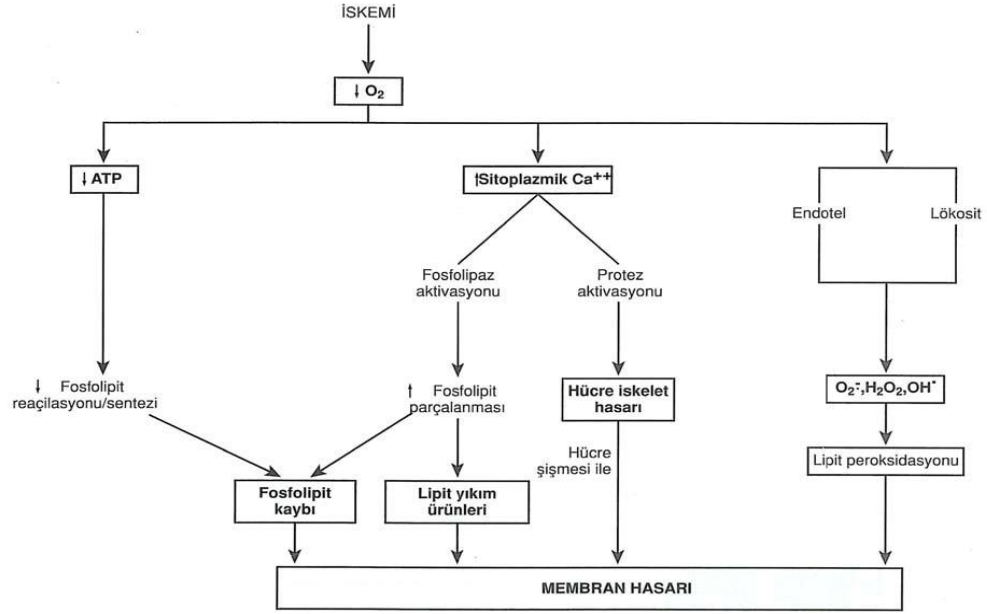
Hücre apoptozisinden sorumlu önemli bir enzim Kaspaz-3 (apopain), 13 farklı üyesi bulunan interlökin β grubundan olup sistein proteaz enzimi olarak bilinmektedir. Kaspaz-3, 17 ve 12 kDa molekül ağırlığına sahip iki alt birimden oluşmaktadır. Aktif kaspaz-3 enzimi özellikle DNA tamir ve regülasyonunda görev alan enzimler ve nükleer lamin gibi moleküllerin parçalanması ve sonuçta apoptozis (programlanmış hücre ölümü) olayında önemli rol oynamaktadır (211). Membran hasarının birçok potansiyel nedeni bulunmaktadır

1-Membran fosfolipitlerinin ilerleyici kaybı

2-Hücre iskelet anormallikleri

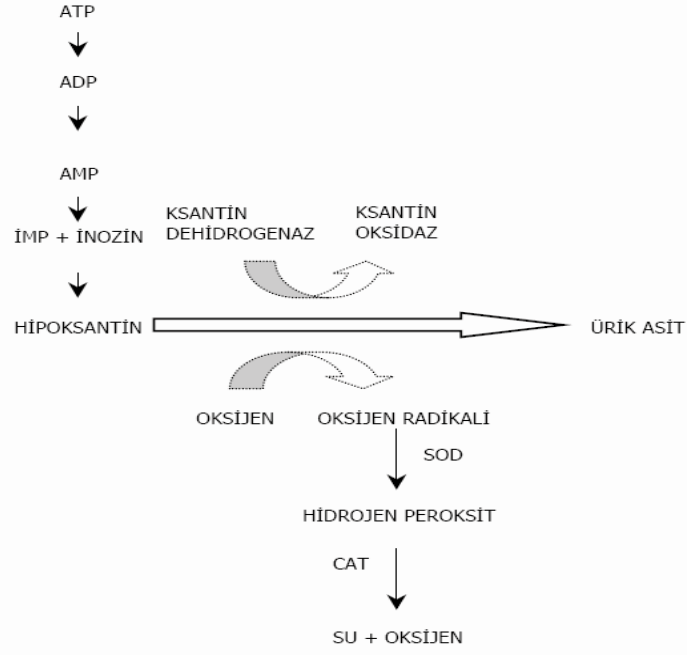
3-Toksik oksijen radikalleri: Toksik oksijen türevlerinin büyük ölçüde reperfüzyon sırasında zedelenme alanına gelen polimorf nüveli lökositler (PMNL) tarafından oluşturulduğu düşünülmektedir.

4- Lipit yıkım ürünleri: Membran hasarının mekanizmaları ne olursa olsun sonuç, yukarıda tanımlanan olaylarla kalsiyumun bol miktarda hücre içine girmesidir (207).



Tablo-1: İskemide membran hasarının mekanizmaları.

Reperfüzyon ile moleküler oksijenin dokuya gelmesiyle hipoksantin, ksantin oksidaz enzimi ile ürik aside çevrilirken serbest oksijen radikali oluşmaktadır. Serbest oksijen radikali süperoksit dismutaz (SOD) enzimi etkisiyle hidrojen peroksit ve oksijene dönüşmektedir. Hidrojen peroksit ise katalaz enzimi etkisiyle su ve oksijene çevrilmektedir (212). Serbest oksijen radikalleri hem dokuya doğrudan zarar vermekte hem de PMNL'lerin hasarlı dokuda birikmesini sağlamaktadır. Dokuya gelen aktive PMNL'ler myeloperoksidaz, elastaz, proteaz, kollajenaz, laktoferrin ve katyonik proteinler gibi enzimlerini açığa çıkarmaktadır. Bu enzimler hem dokudaki hasarı artırır, hem de daha fazla radikal oluşmasına neden olmaktadır (213,214). Hücrelerin membranlarının lipid ve protein yapıları hasara uğramazsa hücrelerin normal fonksiyonlarının devam ettiği bilinmektedir (215).



Tablo-2: İskemide pürin metabolizmasının gelişimi ve ksantin dehidrogenazın ksantin oksidaza çevrilmesi, reperfüzyonda oksijen radikalinin oluşumu.

Serbest oksijen radikalleri (ROS), proteinler, polisakkaridler, nükleik asitler ve doymamış yağ asitleri gibi tüm biyolojik maddeler ile reaksiyona girebilmektedir. Oksijen radikalinin en karakteristik özelliği hücre membranındaki doymamış yağ asitlerinden metilen hidrojen atomunu ayırmasıdır. Bu reaksiyon hücre membranında lipid peroksidasyonunu başlatmakta ve ortaya konjuge dienler, lipid hidroperoksid radikalleri ve lipid hidroperoksidler gibi lipid türevi radikaller çıkmaktadır. Lipid peroksidasyonunun son ürünlerinin malondialdehit(MDA) ve diğer aldehidler, hidrokarbon gazlar ve konjuge dienler olduğu bilinmektedir (215, 216).

2.3. Serbest Radikaller

Dış orbitallerinde bir ya da daha fazla eşlenmemiş elektron bulunduran kısa ömürlü atom ve moleküller serbest radikal olarak tanımlanmaktadır. Elektriksel olarak pozitif yüklü, negatif yüklü veya nötral olabilirler. (327, 328). Serbest radikaller oldukça reaktiftirler ve bu yüzden çevrelerindeki atom ve moleküllere saldırırlar. Kısa ömürlüdürler. Radikal olmayan maddelerle kolay etkileşime girmeleri onları da radikal yapmaları ve bir dizi zincir reaksiyonu başlatmalarından ötürü oldukça tehlikelidirler. Aerobik hücrelerde metabolizma esnasında veya patolojik durumlarda yan ürün olarak oluşabilirler ve hücrelerde geri dönüşümlü veya dönüşümsüz değişikliklere sebep olabilirler (329). Bugün radikallerin hücre molekül değişimlerine, gen mutasyonlarına yol açtığı ileri sürülmekte, yaşlanma, hücresel destrüksiyon ve doku yıkımında rol aldığı kabul edilmektedir (330,331).

2.3.1. Serbest Radikaller ve Oluşumu

Biyolojik sistemlerde meydana gelen serbest radikallerin en önemlisi oksijen radikalleridir. Serbest oksijen radikalleri, normal hücre metabolizmasında oksijen içeren birçok biyokimyasal indirgenme reaksiyonları sonucunda oluşabilmektedir. Bu işlemlerde oksijen, elektron transport zincirinde direk basamaklar halinde suya indirgenmekte ve her bir basamakta serbest oksijen radikalleri açığa çıkmaktadır. Kontrollü enflamatuvar reaksiyonun bir parçası olan fagositler tarafından, bazen iyonize radyasyon, ultraviyole ışığı, hava kirliliği, sigara dumanı, hiperoksi, fazla egzersiz ve iskemi nedeniyle de serbest radikaller meydana gelebilmektedir (329-334). Daha az olarak karbon ve kükürt merkezli olanları da vardır.

Serbest oksijen radikalleri canlılığın varlığı için belli oranlarda gereklidir. Mikrozomal ve mitokondriyal elektron transport zincirinden elektronların diffüze olması esnasında, nükleotid metabolizmasında hipoksantin ve ksantin basamaklarında, fagositik hücrelerde solunum patlaması esnasında, araşidonik asid metabolizması esnasında ve argininden nitrik oksit (NO) sentezi esnasında da serbest oksijen radikalleri üretilmektedir (329-334).

Serbest radikaller başlıca üç temel mekanizma ile oluşmaktadır:

1. Normal bir molekülün elektron kaybetmesi ile oluşur.
2. Moleküle elektron transferi ile dış elektron yörüngelerinde paylaşılmamış elektron kalması durumunda radikal formu oluşur.
3. Kovalent bağların homolitik kırılması ile bağ yapısındaki iki elektronun her biri ayrı ayrı atomlar üzerinde paylaşılmamış olarak kalması durumunda radikal formu oluşur.

Yüksek enerjili elektromanyetik dalgalar ve yüksek sıcaklık kimyasal bağların kırılmasına neden olmaktadır (329-334).

En önemli serbest oksijen radikalleri şunlardır: (332)

1. O₂⁻ (Süperoksit) Radikali
2. H₂O₂ (Hidrojen Peroksit)
3. HO (Hidroksil Radikali)
4. Singlet Oksijen (1O₂)

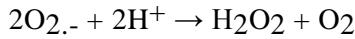
Tablo-3: Oksijen Türevi Bileşikler

RADİKALLER	RADİKAL OLMAYANLAR
Hidroksil (HO [·])	Hidrojen Peroksit (H ₂ O ₂)
Alkoksil (RO [·])	Singlet Oksijen
Peroksil (ROO [·])	Ozon (O ₃)
Süperoksit (O ₂ ^{-·})	Hipoklorid (HOCl)
Nitrik oksit (NO)	Lipid Hidroperoksit (LOOH)
Azot dioksit (NO ₂)	Peroksinitrit

2.3.1.1. Süperoksit Radikali (O₂^{-·})

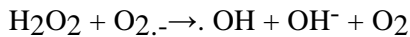
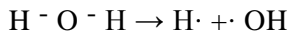
Canlılarda oluştuğu ilk gösterilen radikal olan süperoksit; zedeleyici özelliği fazla olmayan bir serbest radikal türevi olup hidrojen peroksit (H₂O₂) kaynağıdır. Oksitleyici ve metal iyonları redükleyici etkisi vardır. Mitokondrideki enerji metabolizması sırasında oksijen kullanılırken, tüketilen oksijenin % 1-5 kadarı süperoksit yapımı ile sonlanmaktadır

2.3.1.2.Hidrojen peroksit (H₂O₂)



H₂O₂, O₂'nin enzimatik olarak iki elektronla indirgenmesi ya da O₂^{-·} enzimatik ve enzimatik olmayan dismutasyon tepkimeleri sonucunda oluşmaktadır. H₂O₂ çok reaktif bir tür olup, hücre zarlarında lipid peroksidasyonunu başlatabilmekte ve antioksidanları oksitleyebilmektedir (244). Hidrojen peroksit özellikle proteinlerdeki hem grubunda bulunan demir ile tepkimeye girerek, yüksek oksidasyon düzeyindeki reaktif demir formlarını oluşturmaktadır. Bu formdaki demir çok güçlü oksitleyici özelliklere sahip olup, hücre zarlarında lipid peroksidasyonu gibi radikal tepkimeleri başlatabilmektedir (332).

2.3.1.3. Hidroksil Radikali (OH[·])



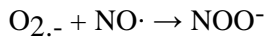
O₂^{-·}'nin, H₂O₂ ile reaksiyonu sonucu oldukça toksik ve son derece reaktif bir radikal olan OH[·]'ni oluşturur. OH radikali en reaktif radikal olarak bilinmekte ve her moleküle saldırarak hasar meydana getirebilmektedir. DNA'nın pürin ve pirimidin bazları ile etkileşebilir ve yeni baz modifikasyonlarının oluşumuna yol açabilir. OH ile oluşan en iyi tanımlanmış biyolojik hasar, lipid peroksidasyonu olarak

bilinen serbest radikal zincir reaksiyonudur (332).

2.3.1.4. Singlet Oksijen (O₂)

Oksijenin uyarılmış şekline 'singlet oksijen' denir. Reaktivitesi çok yüksek bir oksijen türüdür. Doymamış yağ asitleri ile doğrudan tepkimeye girerek peroksil radikalini oluşturmakta ve hidroksil radikali kadar etkin bir şekilde lipid peroksidasyonunu başlatabilmektedir. Özellikle karbon-karbon çift bağları singlet oksijenin tepkimeye girdiği bağlardır. Bu bileşiklerin başında bilirubin, tokoferoller, fenoller, karotenler, DNA, kolesterol, NADPH (Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate H), triptofan, metionin, sistein ve histidin gibi bileşikler gelmektedir. Bilirubin, karotenler, histidin, metionin ve bazı kimyasal bileşikler singlet oksijeni temizleyerek ona bağlı tepkimeleri inhibe edebilmektedir (335, 336).

2.3.1.5. Nitrik Oksit (NO)



NO çok fazla biyolojik fonksiyonları bulunan bir moleküldür. Hücre membranlarından kolayca diffüze olabilen ve hedef hücreleri aktive edebilen yeni bir sinyal ileti molekülü olarak kabul edilmektedir. NO, nötrofiller, makrofajlar, endotel hücreleri, plateletler ve nöronlar tarafından üretilmektedir (337).

2.3.1.6. Peroksinitrit (ONOO⁻)

O₂·'in, fizyolojik bir serbest radikal olan NO ile birleşmesi sonucunda reaktif bir oksijen türevidir olan ONOO⁻ meydana gelir. ONOO⁻'nin doğrudan proteinlere zararlı etkileri vardır (338).

2.3.2. Serbest Radikallerin Etkileri

Serbest radikaller, hücrelerin lipid, protein, karbohidrat, DNA ve enzim gibi bütün önemli bileşenlerine etki ederler. Bu etkiler aşağıdaki başlıklar halinde açıklanabilir:

2.3.2.1. Membran Lipidleri Üzerine Olan Etkileri

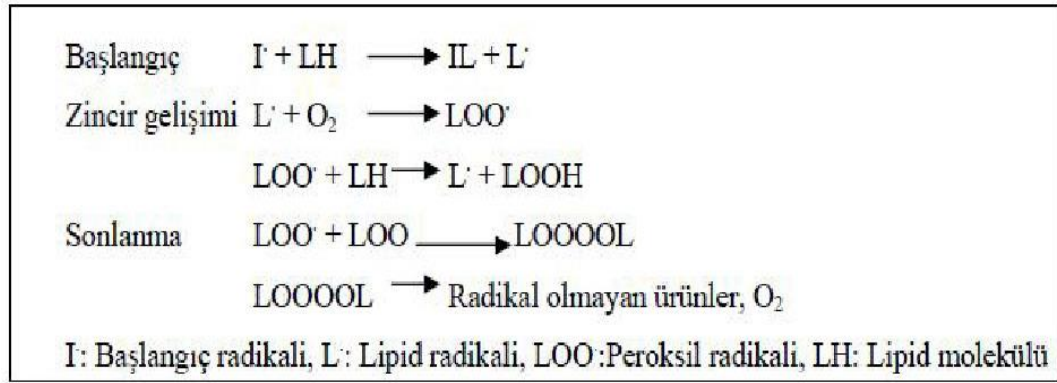
Serbest oksijen radikalleri, hücre ve organel zarlarında lipid peroksidasyonuna neden olabilir. Hücre zarlarında bulunan poliansatüre yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyona uğrayabilmektedir (337).

Serbest radikaller, hücrelerin oksidan savunma kapasitelerini aşan oranlarda oluştuğunda

organlarda çeşitli bozukluklara yol açarlar. Hücrelerin reaktif oksijen ürünlerine karşı en hassas komponentleri lipidlerdir. Lipid peroksidasyonu, serbest radikallerin yağ asitlerinden hidrojen atomunu çıkarması ile başlayan ve devam eden bir zincir reaksiyonudur (238). Araşidonik asit metabolizması sonucu oluşan serbest radikallerin neden olduğu lipid peroksidasyonuna "enzimatik lipid peroksidasyonu", diğer radikallerin neden olduğu lipid peroksidasyonuna ise "non enzimatik lipid peroksidasyonu" denir. Lipid peroksidasyonu ile meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür (338).

Lipid peroksid radikalleri de zar yapısındaki çoklu doymamış yağ asitlerini etkileyerek yeni lipid radikallerinin oluşumunu sağlamakta, kendileri de açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipid hidroperoksitlerine (LOOH) dönüşmektedir (211-214). (Tablo-4)

Tablo-4: Lipid peroksidasyonu



Membran fosfolipidlerinin peroksidasyonu, permeabilitede ve membran akışkanlığında değişikliklere yol açmaktadır. Permeabilite özelliklerinin değişmesi anormal Ca^{+2} girişine yol açarak hücre fonksiyonlarının bozulmasına ve oksidasyonla fosforilasyonun ayrılmasına yol açabilmektedir. Sinir lifleri etrafındaki miyelin kılıfı peroksidasyonu (demyelinizasyon) nörolojik hastalıklara neden olabilmektedir (337, 338). Oluşan lipid peroksidasyonu sonucunda; konjuge dienler, MDA (Malondialdehit), 4-HNE (4 hidroksinonenal), akrolein, izoprostanlar ile etan ve pentan gibi alkanlar meydana gelir. MDA, lipid peroksidasyonunun derecesi ile korelasyon göstermektedir. MDA, membran komponentlerinde deformasyon, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi intrinsik membran özelliklerini değiştirebilmektedir (326).

2.3.2.2. Proteinler Üzerine Olan Etkileri

Proteinler serbest radikallere karşı lipidlerden daha az hassastır. Etkilenme dereceleri amino asit kompozisyonuna bağlıdır. Doymamış bağ ve sülfür içeren amino asitlerden meydana gelmiş proteinler

serbest radikallerden kolaylıkla etkilenirler (326, 336). Serbest radikallerin etkisi ile protein moleküllerinin yapısı değişmekte ve oksidasyon reaksiyonları sonucu büyük agregatlar haline dönüşebilmektedir.

Proteinin temel yapısındaki değişme, antijenik yapıda değişmeye ve proteolize hassasiyete neden olur. Sonuçta enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonları bozulur (338). İmmunglobulin G (IgG) ve albumin gibi yapısında fazla sayıda disülfit bağı bulunduran proteinlerin yapısı serbest radikallerin etkisiyle bozulur. Normal fonksiyonlarını yerine getiremezler. Sitoplazmik ve membran proteinleri, ozon ve protoporfirin IX gibi okside edici ajanlara bağlanarak dimerik bileşenlere veya daha büyük agregatlara dönüşebilir. Prolin ve lizin serbest radikallerle etkileşimlerinde nonenzimatik hidroksilasyona uğrayabilir. (336,338)

2.3.2.3. Karbohidratlar Üzerine Olan Etkileri

Monosakkaritlerin oto-oksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelmektedir. Okzoaldehidler DNA, RNA (Ribo Nükleik Asit) ve proteinlere bağlanabilme özelliklerinden dolayı antimitotik etki gösterirler. Enflamatuvar eklem hastalıklarında, sinoviyal sıvıya geçen lökositlerden extrasellüler sıvıya salınan H₂O₂ ve O₂, buradaki mukopolisakkarit olan hyalüronik asidi parçalamakta ve eklem hasarını artırmaktadır. Gözün vitröz sıvısında bol miktarda hyalüronik asit bulunduğundan, bunun oksidatif hasarı da katarakt oluşumuna katkıda bulunmaktadır (337).

2.3.2.4. Nükleik Asitler Üzerine Olan Etkileri

Reaktif oksijen ürünleri DNA polimerazı inhibe ederler ve DNA üzerinde de sitotoksik etkiye neden olabilirler. Hidroksil radikallerin DNA ile tepkimesi sonucunda baz modifikasyonları, baz delesyonları, zincir kırılmaları gerçekleşebilmektedir. Özellikle pirimidinler (timin) en hassas yapılardır. DNA halatlarının kopması, DNA çift sarmalın ayrılması sonucu hücrede mutasyonlar ve ölüm gelişebilmektedir (334, 336).

2.3.3. İnsan Vücudunda Serbest Radikallerin Hedef Organları

Yüzden fazla hastalık, serbest oksijen radikalleri ile ilişkilendirilmektedir. Serbest radikaller, sinir sisteminde intraventriküler hemoraji, periventriküler lökomalazi, travmatik beyin hasarı ve beyin tümörleri etyopatogenezinde rol oynamaktadır. Gözlerde ise katarakt, retinopati, maküler dejenerasyon oluşumuna neden olabilmektedir. Akciğer ve solunum sisteminde astım, amfizem, respiratuvar distress sendromu, kronik obstrüktif akciğer hastalığına; böbreklerde ise glomerulonefrit ve renal yetmezlik sırasında doku hasarına neden olmaktadır. Gastrointestinal sistemde nekrotizan enterokolit ve Crohn hastalığı

patogenezinde rol oynamakta, ayrıca hemoglobin ve immün sistem defektleri oluşturmaktadırlar. Serbest oksijen radikalleri ayrıca, erken yaşlanma, kanser, otoimmün hastalıklar ve enflamatuar hastalıkların etyopatogenezinde de suçlanmaktadır (337). Radyasyon, stres ve ksenobiyotikler aktive olmuş fagositlerde serbest radikal üretimini arttırmalar. Aktive fagositler intrasellüler radikal oluşumuna neden olurlar.

Tablo-5: Fagositlerin Ürettiği Reaktif Oksidan Ürünler

Trombositler	H ₂ O ₂ , O ₂ .,
Nötrofiller	H ₂ O ₂ , OH·, HOCl
Eozinofiller	H ₂ O ₂ , O ₂ ., OH·, HOCl
Makrofajlar	H ₂ O ₂ , O ₂ ., OH·, HOCl

Monositler, makrofajlar (kupfer hücreleri, alveolar makrofajlar) gibi fagositik hücreler, nötrofiller, eozinofiller, bazofiller gibi granülositler, immünojenik veya özel bir uyararla uyarıldıktan sonra lizozomlarını dışarı vermeye başlarlar. Reaktif oksijen oluşumunun yanı sıra, mitokondri dışındaki oksijen üretiminde bir patlama (respiratory burst) olur. Fagosite edilmiş patojenler oksidan ajanlar tarafından öldürülür. Solunum yolu ile patlamanın (respiratory burst) amacı oksidan ajanlar sağlamaktır. Oluşan oksidan ajanlar patojenleri öldürmenin yanı sıra myeloperoksidaz sistemine de etki eder. Hidrojen peroksit ve hipoklorit kombinasyonu myeloperoksidaz sistemine etkiyerek de güçlü bir antimikrobiyal aktivite gösterir. Bu radikaller memeli bakteri ve parazitlerine karşı sitotoksik etkiye sahip oksidan ajanlardır. Membran peroksidasyonu, membran proteinlerinin dekarboksilasyonu ve/veya oksidasyonuna yol açıp membran bütünlüğünü bozabilir ve DNA'yı okside ederek parçalayabilir. Fagositik kaynaklı oksidan ajanlar; ototoksik, immünoşüpresif ve mutajenik etki oluşturabilirler (340, 341).

2.4. Antioksidanlar

Antioksidanlar, serbest radikal oluşumunu önleyen veya serbest radikallerin temizlenmesini arttıran maddelerdir. Radikallerle oldukça ivedi reaksiyonlara giren ve oto- oksidasyon/peroksidasyonun ilerlemesini, ilk radikal ürünün reaktif karakterine bağlı olarak biyomoleküller ve hücre yapılara saldırmasını önleyen maddeler olarak tanımlanır.

2.4.1. Antioksidan sistemler

Antioksidanlar endojen ve eksojen kaynaklı olarak ikiye ayrılmaktadır. Endojen antioksidanlar da, enzim olarak görev yapanlar ve enzim olmayan antioksidanlar olarak iki grupta incelenmektedir. Enzim olan

antioksidanlar, SOD, glutatyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT), GST, glutatyon redüktaz ve mitokondrial oksidaz sistemidir. Enzim olmayanlar ise, bilirubin, albümin, ürik asit, α - tokoferol, askorbik asit, serüloplazmin, transferin, ferritin ve glutatyon gibi maddelerdir (334, 338). Eksojen antioksidan olarak da allopurinol, folik asit, C vitamini, E vitamini, asetilsistein, mannitol, adenozin, kalsiyum kanal blokerleri, non steroid antienflamatuar ilaçlar ve demir şelatörleri sayılabilir (333, 337).

Tablo-6: Başlıca antioksidanlar.

ENZİMLER	YAĞDA ÇÖZÜNEN RADİKAL TUTUCULAR
Süperoksid dismutaz	E vitamini
Katalaz	β -karoten
Glutatyon peroksidaz	Bilirubin
Glutatyon redüktaz	Ubiquinol
Glutatyon transferaz	Flavonoidler
Glikoz 6 fosfat dehidrogenaz	Melatonin
Sitokrom oksidaz	
SUDA ÇÖZÜNEN RADİKAL TUTUCULAR	METAL İYONLARI BAĞLAYAN PROTEİNLER
İndirgenmiş glutatyon	Ferritin
C vitamini (Askorbik asit)	Transferrin
Ürik asit	Haptoglobin
Glukoz	Hemopeksin
Sistein	Serüloplazmin
Mukus	Albumin
Taurin	Laktoferrin
Sisteamin	

2.4.2. Antioksidan etki tipleri

Antioksidanlar dört ayrı şekilde etki ederler:

1. Toplayıcı etki (Scavenging etki): Serbest oksijen radikallerini tutma ya da çok daha zayıf yeni bir moleküle çevirme işlemine "toplayıcı etki" denilmektedir. Bilirubin, antioksidan enzimler, trakeobronşial mukus ve küçük antioksidan moleküller bu tip bir etki göstermektedir (337, 342).

2. Bastırıcı etki (Quencher etki): Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip, onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltan ya da inaktif biçime dönüştüren etki "bastırıcı etki" olarak adlandırılmaktadır. Vitaminler, bu tarz bir etkiye sahiptir (335, 337).

3. Zincir kırıcı (Chain-breaking etki): Serbest oksijen radikallerine bağlanarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici etkiye "zincir kırıcı etki" denir. Bilirubin, hemoglobin, serüloplazmin ve

mineraller zincir kırıcı etki gösterirler (29,30).

4. Onarıcı etki (Repair etki): Onarıcı etki üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Oksidatif hasar görmüş DNA molekülünü tamir eden enzimler bu guruba örnek olarak verilebilir (24,345)

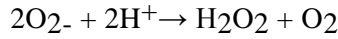
2.4.3. İntraselüler antioksidan komponentler

Reaktif oksijen metabolitleri, SOD, GSH-Px, CAT ve sitokrom oksidaz gibi enzimatik ve GSH (Redükte glutatyon) gibi non enzimatik intrasellüler antioksidanlarca indirgenir.

2.4.3.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)

Antioksidan savunmanın ilk basamağında O_2^- 'in H_2O_2 'e dismutasyonunu katalizleyen SOD enzimi oluşturur.

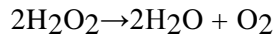
SOD



Bu reaksiyon "oksidatif strese karşı ilk savunma" olarak da adlandırılmaktadır. Bu sistem sayesinde hücrel kompartmanlardaki süperoksit düzeyleri kontrol altında tutulmaktadır. Lösemi, iskemi, hepatit, müsküler distrofi, respiratuar distress sendromu, böbrek yetmezliği, Fankoni anemisi, akciğer enfeksiyonları ve motor nöron hastalıkları gibi serbest radikal açığa çıkaran olaylarda ve hastalıklarda koruyucu rol oynadığı düşünülmektedir. Aynı zamanda SOD, lipid peroksidasyonunu da inhibe etmektedir. SOD aktivitesi, yüksek oksijen kullanan dokularda fazladır (330, 337, 346).

2.4.3.2. Katalaz (CAT)

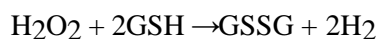
CAT



Yapısında dört tane hem grubu bulunan bir hemoproteindir. Etkisini H_2O_2 gibi küçük moleküllere karşı gösterir. Büyük molekülü lipid hidroperoksitlerine ise etki etmez. Hidrojen peroksidi su ve oksijene ayırıştırır. Kan, kemik iliği, karaciğer, böbrek ve müköz membranda yüksek miktarda bulunmaktadır. Katalaz hücreyi kendi respiratuar patlamasına karşı koruyucu olarak hizmet etmektedir (333, 337).

2.4.3.3. Glutatyon Peroksidaz (GPx)

GSH-Px



Sitozol ve mitokondrilerde SOD tarafından oluşturulan hidrojen peroksit ve yağ asidi hidroperoksitlerini ortadan kaldırmaktadır. Düşük hidrojen peroksit konsantrasyonunda çalışmaktadır. Glutasyon peroksidaz fagositik hücrelerde önemli fonksiyonlara sahiptir. Diğer antioksidanlarla birlikte GPx, solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu, fagositik hücrelerin zarar görmesini engeller. Eritrositlerde de GPx oksidan strese karşı en etkili antioksidandır. GPx aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açar. H₂O₂ 'nin yüksek konsantrasyonunda CAT, düşük konsantrasyonunda ise GSH-Px etkin rol oynar (337).

2.4.3.4. Glutasyon Redüktaz (GSSGR)

Glutasyon peroksidaz tarafından hidrojen peroksit ve diğer lipid peroksidlerin yükseltgenmesi sırasında glutasyon, okside glutatyona dönüşmektedir. Oksidasyona uğramış bu yapıyı tekrar kullanmak için redükte glutatyona dönüştüren enzim glutasyon redüktazdır (337).

2.4.3.5. Redükte Glutasyon (GSH)

Vücutta enzimatik olmayan en önemli antioksidandır. Proteinlerdeki SH gruplarını redükte halde tutarak oksidasyona karşı muhafaza eder. Böylece, proteinlerin ve enzimlerin inaktivasyonuna engel olur. GSH hemoglobinin oksitlenerek methemoglobine dönüşmesini önler. Eritrosit zarını hidrojen peroksitten (H₂O₂), lökositleri fagositozda kullanılan oksidan maddelerden ve lens proteinlerini oksidatif hasarlardan korur. (337).

2.4.4. Membran antioksidanları

Membranların hidrofobik lipid yüzünde intraselüler ortamdan farklı olarak lipidlerde çözünen ve hücrel enzimlerle yok edilemeyen radikaller üretilir. Başta α-tokoferol (Vit E) olmak üzere, β-karoten, ubiquinol düşük dansiteli lipoproteinlerde oto-oksidasyonu önler. β-karoten oldukça aktif bir radikal toplayıcıdır ve aktivitesi ortam oksijen konsantrasyonuna bağlıdır (24).

2.4.5. Ekstraselüler antioksidanlar

Transferrin, laktoferrin, haptoglobulinler, albümin, serüloplazmin, bilirübin, ürik asit gibi proteinler ve glukoz temel ekstraselüler antioksidanlardır. Hücreler arası ortamda üretilen serbest radikal metabolitlerinin, demir ve bakır gibi katalizör metal iyonları ile karşılaşmalarının engellenmesi, ekstraselüler antioksidan savunmanın temel yoludur. Örneğin, demir taşıyıcı protein olan transferrin demir

bağlayarak plazma serbest demir konsantrasyonunu düşürür. Böylelikle bağlı demir iyonları serbest radikal reaksiyonlarını katalizleyemez ve tepkime sayısı azaltılmış olur. Laktoferrin nötrofillerde radikal oluşumunu önlerken, serüloplazmin bakırı bağlar, glukoz, urat ve bilirubin ortamdaki radikalleri temizler. (24).

2.4.6. Total antioksidan seviye (TAS)

Normal fizyolojik koşullarda organizma, endojen veya eksojen nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı oluşan oksidatif stres ile mücadele eden kompleks bir antioksidan defans sistemine sahiptir. Vücudun oluşan oksidan durumlara karşı redoks ayarını sürdürebilmesinde kan çok önemlidir. Çünkü kan antioksidanların vücudun tüm bölümlerine taşınmasını ve dağıtımını gerçekleştirmektedir (347). Total antioksidan kapasiteye en büyük katkı plazmadaki antioksidan moleküllerden gelmektedir. Plazmada bilirubin, serbest demiri toplayan transferin ve serüloplazmin, ürik asit, E vitamini, C vitamini gibi proteinler yanında serbest radikalleri tutan zincir kırıcı antioksidanlar da bulunmaktadır. Albümin, ürik asit, askorbik asit insan plazmasındaki total antioksidan kapasitenin %85'inden fazlasını oluşturmaktadır. Bunun nedeni, kanda bilirubin, glutasyon, flavinoidler, alfa-tokoferol ve beta-karoten gibi antioksidan sistemin komponentlerine nazaran albümin, ürik asit ve askorbik asitin seviyelerinin fazla olmasıdır (24, 344).

Plazmada antioksidanlar bir etkileşim içinde bulunurlar. Genel olarak bu maddeler sinerjist olarak çalışmaktadırlar. Bu etkileşimden dolayı, bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşmaktadır. Bu sinerjizme örnek glutasyonun askorbatı, askorbatında tokoferolün yeniden aktifleşmesini sağlaması gösterilebilir. Ayrıca bir antioksidandaki azalma diğerindeki artış ile kompanse edilebilmektedir. Total antioksidan kapasitenin ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler vermektedir (24,345).

2.4.7. Total Oksidan Seviye (TOS)

Oksidatif stres; vücudumuzda mevcut oksidatif-antioksidatif dengenin oksidanlar lehine bozulması sonucu meydana gelen patolojik durumdur. Oksidatif stresin toplam değeri, TOS olarak ifade edilir. Bu fenomen, aşırı reaktif oksijen ve/veya nitrojen türlerinin üretimi veya antioksidan tampon mekanizmasının eksikliği sonucu oluşur. Reaktif oksijen ve nitrojen ürünleri toksiktir ve hücrenin lipid, protein ve DNA gibi biyomoleküllerine zarar verir. Damar endoteli de bu durumdan kısmen etkilenmektedir.

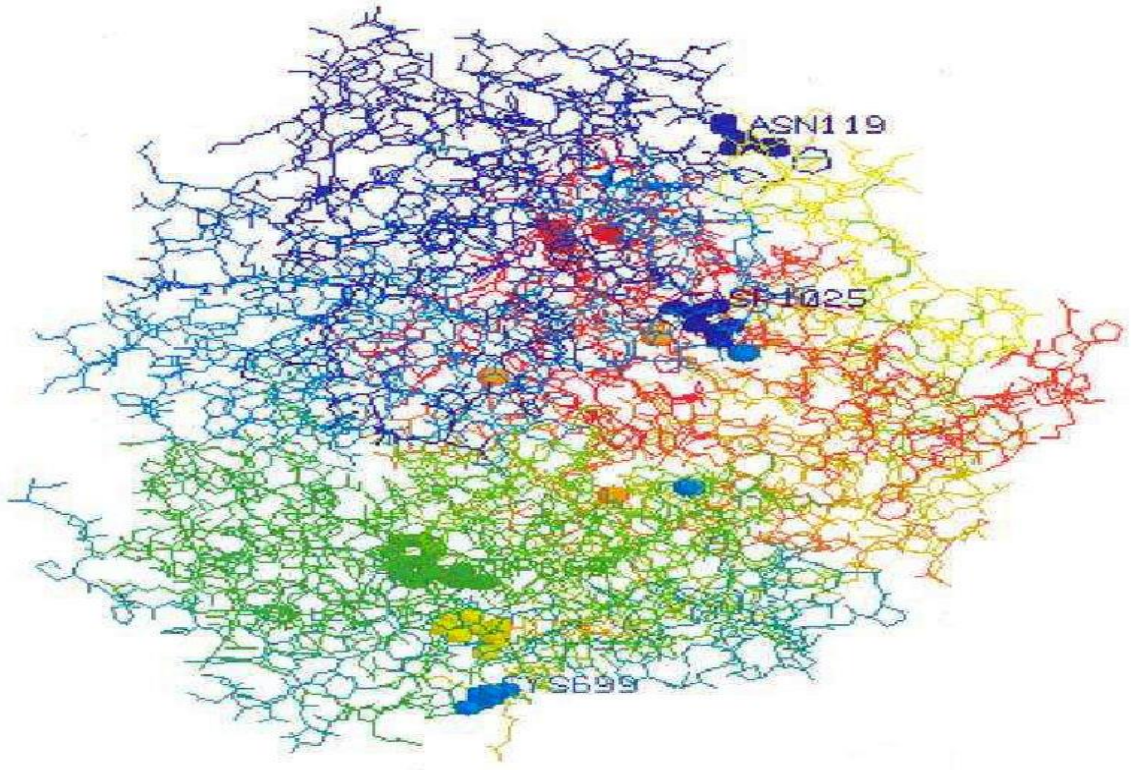
2.4.8. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Total peroksitlerin, total antioksidanlara bölünmesiyle elde edilen oransal bir indekstir. OSİ'nin yüksek olması oksidatif stresin arttığını gösterir (344,345).

$$\text{OSİ (Arbitrary Unit)} = \text{TOS } (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv./L}) / \text{TAS (mmol Trolox Equiv./L)}$$

2.5. Serüloplazminin Yapı ve Fonksiyonları

Serüloplazmin, plastisitesi ve multipl bağlanma bölgesine sahip olması nedeniyle, 'moonlighting protein' olarak isimlendirilmektedir. Serüloplazmin, organizmanın fizyolojik ve patolojik durumuna göre değişikliğe uğrayabilen, bir gen-bir yapı fonksiyonunu aşmış bir yapıdır.



Şekil-5: Serüloplazminin açılmış formu

Serüloplazmin, karaciğerde oluşturulur. Normal bireylerde miktarı her 1 litre kan plazması için 300-400 mg'dır. 6 bakır atomu içeren bir enzim proteinidir. Kandan elde edilen serüloplazmin solüsyonu, açık mavi renktedir.

Serüloplazminin temel fizyolojik fonksiyonları şunlardır:

- A. Plazma ferrooksidaz aktivitesi: Demir homeostazı
- B. Askorbat oksidaz aktivitesi
- C. Bakır transport ve depolanımı

- D. Organik substratların yıkımı
- E. Antioksidan aktivite
- F. Prooksidan aktivite
- G. NO oksidasyonu
- H. Akut faz proteini

A) Plazma Ferrooksidaz Aktivitesi: Serüloplazminin, tip 1 bakır bölgeleri uzun, dar ve negatif yüklü yarıktaki yerleşmiş olup, 2 yüklü metal iyon bağlanma bölgesinin altındadır (258). Bunun hemen üst kısmında, daha zayıf yerleşmiş, negatif yüklü alan vardır ki, bu bölgenin 3 yüklü iyonlar bağlanma bölgesi olduğu düşünülmektedir. Fe(II)'nin kısa transportunun yapıp, Fe(II) donörü yardımıyla, membran geçişi sağlanır ve en sonunda alıcı transferine bağlanır. Serüloplazmin gen mutasyonu sonucunda, insanlarda sistemik hemosiderozis (demir birikimi) ortaya çıkmaktadır (259).

B) Askorbat oksidaz aktivitesi: Askorbik asit (vitamin C), 1 elektron oksidasyon basamağı ile dehidroaskorbik asite dönüşür, ve 2 askorbil radikali oluşturur (350). Askorbat serbest radikalleri, askorbik asitin süperoksid ve hidroksil radikali ile reaksiyonu yolu ile de oluşabilir, ancak değişken metallerin varlığında (özellikle bakır) oksidasyon daha etkindir. Bu oksidasyon serüloplazmine bağlı olan bakır atomları ve albümin ile birleşmiş olan demir atomlarından oluşmuş katalitik redoks sistemi aracılığıyla gerçekleşir.

C) Bakır Depolanması ve Transportu: Serüloplazmin, vücutta bakır depolanımının temel şeklidir, plazma bakırının yaklaşık % 95'ini bağlar, kalan kısım ise albümine bağlanmaktadır. Serüloplazminin bakır transport ve depolanmasına dair rolü olduğunun delilleri, intravenöz olarak işaretlenmiş bakırın verilmesini içeren çalışmalardan ve 2 herediter bakır transport bozukluğundan; Wilson ve Menkes sendromlarından elde edilmiştir. Daha sonraki pek çok çalışmada, pek çok hücre üzerinde serüloplazmin reseptörlerinin varlığı ortaya konmuştur (351). Tüm bu sonuçlar, bu proteinin doku sistemleri için bakır sağladığını desteklemektedir. Anormal serüloplazmin metabolizmasına sahip olan hastalarda ve aserüloplazminemi tablolarında, bakır metabolizmasının normal olduğunun ortaya konulması, serüloplazminin bakır için değil, demir metabolizması açısından esansiyel role sahip olduğunu ortaya koymuştur (258).

D) Organik substratların yıkımı: Serüloplazmin varlığında, geniş bir organik substrat grubu, aminofenoller, p- fenilenediaminler ve katekoller, daha önce askorbatta bahsedildiği üzere okside olurlar (346). P-fenileneaminlerin oksidasyonu, serüloplazminin enzimatik aktivitesini ortaya koymak adına klasik bir örnektir (265). Bu reaksiyon oldukça önemlidir, çünkü, aminlerin oksidasyonu nitrozaminlerin ve diğer tehlikeli reaktif metabolitlerin oluşumuna neden olur, ve kan plazmasına karışır. Amin oksidazlar, fazla nörotransmitterlerin ve adrenalin gibi hormonların atılımına yardımcı olur.

E) Antioksidan Aktivite: Alfa tocopherol ve askorbik asit gibi pek çok biyolojik madde, hem antioksidan hem de prooksidan aktiviteye sahiptir. Serüloplazmin de bu gruba dâhildir. Kromatografik çalışmalar, serüloplazminin primer bir antioksidan olduğunu ve serbest radikallere karşı bir bariyer görevi gördüğünü ortaya koymuştur. Bakırla ilgili fonksiyonları yanında, serüloplazmin, ferooksidaz aktivitesiyle, Fenton reaksiyonunu inhibe ederek, antioksidan işlevini görmektedir (355). Ayrıştırılmış insan serüloplazminin, lipidlerin artıklarını, poliansatüre yağ asitlerinin ve fosfolipidlerin oksidasyonunu inhibe ettiği ortaya konmuştur. Ayrıca, DNA hasarını da engellediği bilinmektedir (265,266).

F) Prooksidan Aktivite: Serüloplazminin ferooksidaz aktivitesinin, iyi tanımlanmış deneysel şartlarda, makromoleküller, özellikle düşük dansiteli lipoproteinler üzerinde oksidatif hasara neden olabileceği ortaya konmuştur. Serüloplazminin fazla miktar dializinin prooksidan aktivitesini değiştirmedigi ortaya konmuştur bu da prooksidan bakırın sıkıca bağlandığını göstermektedir. Ancak şelasyon ligand olan Chelex-100'un solid fazının tedavisi ile serüloplazminin prooksidan aktivitesi tamamen inhibe edilmektedir (363). En dipte yerleşmiş bir parça olan, His 426, direk oksijen ile reokside olması nedeniyle, ROS oluşumuna neden olup, prooksidan aktiviteden sorumludur.

G) Nitrik Oksid Oksidasyonu: Nitrik oksidin nitrosothiol ürünleri, nitrik oksid transporterları olarak fonksiyon görüp, hücre içi ve hücreler arası sinyal transdüksiyonundan sorumludur. NO, serüloplazminin substratları içinde, direk mavi bakır bölgelerine bağlanabilme özelliğine sahip olması nedeniyle tektir (175). Tip 1 bakıra bağlanan hücrelerden sekrete edilen ve nitrosonium'a (NO⁺) okside olan nitrik oksid, daha sonra tiollerle reaksiyona girer.

H) Akut faz Proteini: Serüloplazmin, akut faz proteini olma özelliği sayesinde, doğal organizma defansının temel faktörlerindedir. Serüloplazmin kritik hastalığı olan vakaların (septik olaylar, kardiovasküler ve onkolojik hastalıklar) ve acil durumların (yanıklar, radyasyon ve şiddetli kazalar) tedavisinde kullanılabilecek uygun bir seçenektir. Serüloplazmin intoksikasyonu azaltmakta, kalp fonksiyonlarının devamını sağlamakta, hemotopoetik ve immün sistemi kuvvetlendirmektedir. Özellikle, preoperatif dönemde zayıf ve anemik hastalarda, erken postoperatif dönemde ve masif kan kaybı olan ve proinflamatuvar komplikasyonlu süreçlerde endikedir. Böylelikle, doku hipoksisi azaltılıp, intraselluler oksido-redüksiyon süreçleri düzelir, solunum ve dolaşım fonksiyonları regüle olur (175). Serüloplazminin belirgin etkisi, akut ve kronik osteomyelit, romatizma, infektif endokardit ve iskemik kalp hastalığı olan hastaların tedavisinde de gözlenmiştir. Serüloplazmin ancak özel klinik koşullar eşliğinde i.v. olarak uygulanabilmektedir. Şu andaki medikal kullanımı oldukça kısıtlı olsa da, her geçen gün lehine yayınlanan klinik veriler, gelecekte çok daha geniş bir kullanım alanına sahip olacağını işaret etmektedir.

2.6. Paraoksonaz

Paraoksonaz (PON1), hem arilesteraz hem de paraoksonaz aktivitesine sahip, glikoprotein yapısında olan kalsiyum bağımlı bir ester hidrolazdır (386).

2.6.1. Tarihçe

1946'da Abraham Mazur hayvan dokusunda organofosfat bileşiklerini hidroliz edebilen bir enzimin varlığını ilk kez bildirmiştir (279,280). Bu enzim 1953 yılında Aldridge W.N. tarafından p-nitrofenil asetat, propiyonat ve bütirat'ı hidroliz eden A-esteraz olarak teşhis edilmiştir (292, 293). 1961'de Uriel tarafından insan serumunda yapılan bir çalışmada ilk kez HDL ile PON ilişkisi gösterilmiştir. Mackness ve ark. Yaptıkları çalışmalar ile 1985' te PON'un HDL üzerinde bulunduğunu (82), 1988' de, PON'un HDL üzerinde apoA-I'e bağımlı olarak aktivite gösterdiğini (283) ve 1991 yılında da LDL üzerindeki lipidperoksit birikimini azalttığını bulmuşlardır (284). İmmunoaffinite kromatografi çalışmaları insan serum paraoksonazının HDL'nin yapısındaki apolipoprotein AI ve klusterin (apolipoprotein J) ile ilişkili olduğunu ve total HDL'nin çok küçük bir bölümünü oluşturduğunu göstermiştir (286). Bu bulguların sonucunda araştırmacılar, kardiyovasküler hastalıklar ile PON1 arasındaki ilişkiyi araştırmaya yönelmişlerdir.

2.6.2. Paraoksonaz Gen Ailesi

Paraoksonaz için ilgili insan geni HUMPONA'dır. İnsanda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan paraoksonaz gen ailesinin PON1, PON2 ve PON3 şeklinde 3 üyesi vardır. PON1, PON2 ve PON3 genlerinin memeliler arasında; %60 sekans benzerliği gösterir. PON ailesi enzimleri substrata spesifik hidrolazlardır. PON1 bu ailenin ilk bulunan ve üstünde en çok çalışma yapılan ferdidir (282).

PON1'de 106. kodonda lizin bulunurken, PON2 ve PON3'te lizin bulunmamaktadır. PON1 ve PON3 karaciğer ve plazmada bulunmasına karşılık, PON2'nin karaciğer, böbrek, kalp, beyin, testis dokularında özellikle endotel tabakasında bulunduğu ve aortik düz kas hücrelerinde de yer aldığı immünohistokimyasal yöntemle gösterilmiştir (279).

2.6.3. PON1 Gen Polimorfizmi

Günümüzde, PON1 iki yaygın kodon polimorfizmi gösterir. Bunlar 55. kodonda metionin (M) ile lösinin (L) yer değiştirdiği (M/L55) ve 192. pozisyonda glutamin ile argininin yer değiştirdiği (Q/R192) polimorfizmdir. Her iki polimorfizm çeşitli patofizyolojik durumlarla ilgilidir. Üzerinde en çok çalışılan polimorfizmler bunlardır. Çünkü bu iki alloenzimin çeşitli substratlara karşı affiniteleri ve katalitik

aktiviteleri farklılık göstermektedir. Paraokson, PON1192R tarafından altı kat daha hızlı hidroliz edilir. PON1192Q ise sarin, soman ve diazoksonu daha hızlı hidroliz etmektedir. Fenilasetat ve dihidrokumarinde ise farklılık görülmez. Tek bir aminoasitteki değişimin enzim aktivitesini bu kadar fazla etkilemesi enzimin yapısına bağlanmıştır. 192. pozisyondaki arginin aktif bölgenin önemli bir yerindedir. Bu polimorfizm aynı zamanda LDL'yi oksidasyondan koruma özelliğini de etkiler. PON1192Q alloenzimi daha koruyucudur. M/L 55 polimorfizmi substratla ilişkiyi değiştirmez. Enzimin düşük serum aktivitesi ve konsantrasyonuyla ilişkilidir. M aleli taşıyanlarda düşük PON1 mRNA seviyeleri bulunmuştur. L aleli taşıyanlar, daha stabildir ve proteoliza daha dayanıklıdır. Bu da yüksek serum aktivitesine sahip olmalarını açıklayabilir (298).

2.6.4. PON1'in yapısı

İnsan serumundan saflaştırılan PON1, minimum 43000 dalton ağırlığında, 354 amino asitten oluşan bir glikoproteindir. Ağırlığının %15,8'ini oluşturan karbohidrat üniteleri, 4 farklı konumda proteine bağlı olarak bulunur. PON1'in amino asit bileşimi incelendiğinde, lösin içeriğinin yüksek olmasına karşılık, "kringle" yapısına sahip olacak kadar sistein içermediği görülür. Bununla beraber, 42, 284 ve 353. konumlarda yer alan sistein artıklarının, PON1'in yapısal ve fonksiyonel özelliklerine katkıda bulunduğu söylenebilir. Protein yapısında bulunan tek disülfid bağı, polipeptid zincirinin siklik yapıda olmasına neden olmaktadır (TABLO-7).



Tablo-7: İnsan Serum Paraoksonaz Enziminin Yapısı

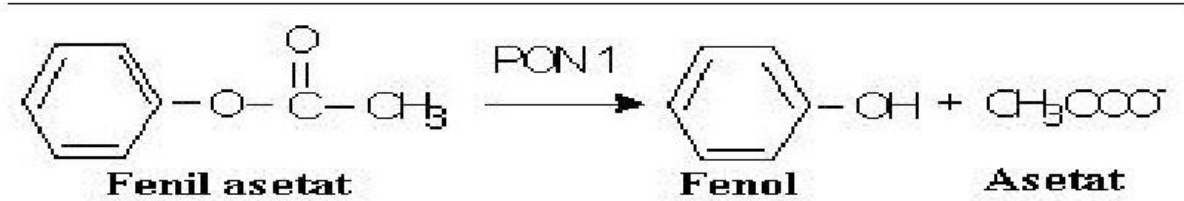
KC'de sentezlenen ve dolaşıma verilen PON1'in HDL yapısında yer aldığı bilinmektedir. PON1, hidrofobik N-terminal bölgesi aracılığıyla HDL lipidlerine kolayca bağlanabilmektedir. PON1'i bağlayan HDL alt birimleri, Apolipoprotein A1(Apo A1) ve Apo 23 J (klusterin) proteinlerinde içerdiğinden, Apo A1 ve Apo J'nin bağlanmada rol oynayabileceği düşünülmektedir. (291).

PON1, 6 yapraklı beta tabakası bir yapı içerir (304). Her bir yaprak 4 beta tabakası içerir ve enzimin merkez kısmında yapı ve katalitik aktivitesinin korunması için gerekli olan iki kalsiyum atomu vardır. Bunlardan bir tanesi yapısal kalsiyum olup, yapıdan uzaklaştırılması irreversibl denatürasyona neden olmaktadır. Diğeri ise katalitik etkinlikte görev alan kalsiyumdur. Bu kalsiyum iyonu bir su molekülü ile fosfat iyonunun oksijeni ile etkileşmektedir (292).

2.6.5. PON 1'in Substratları

PON1 tarafından hidrolize edilen bileşikler olan organofosfatlar (paraokson ve diazokson), sinir gazı ajanları (somon ve sarin) ve aromatik esterler (fenilasetat) PON1'in non-fizyolojik substratları olduğu bildirilmiştir. Paraokson (O, O-dietil-O-p-nitrofenil fosfat), paroksonazın hem Aril esteraz aktivitesini hem de Paroksonaz aktivitesini ölçmede en sık kullanılan substrattır.

Fenil asetat ise sadece arilesteraz aktivitesini ölçmede kullanılan bir substrattır. PON1 polimorfik dağılımı nedeniyle aynı substrata karşı farklı aktivite gösterir (283) (Tablo-8).



Tablo-8: Paraoksonazın Fenil Asetatı hidrolizi

PON1 lipoprotein kaynaklı fosfolipid peroksitlerinde ve kolesterol ester peroksitlerinde bulunan O ve P arasındaki ester bağımlı hidroliz ettiği gösterilmiştir. Okside olmuş lipoproteinler ve kolesterol esterlerinin HDL bağımlı PON1 için fizyolojik substrat olduğu düşünülmektedir. İnsan arteriyel duvar hücre kültürlerinde yapılan bir çalışmada PON1'in okside 1-palmitil-2-araşidonoil-sn-glisero-3-fosforilkolin üzerindeki fosfolipid türlerini hidroliz ettiği, böylece HDL'nin LDL'yi oksidasyondan koruyucu etkisinin paraokson hidroliz kapasitesinden bağımsız olduğu görülmüştür (285, 286).

2.6.6. PON1'in Fizyolojik Fonksiyonu

Serum paraoksonaz enziminin, aromatik karboksilik asid esterleri ve paraokson, diazookson, sarin, somon gibi organofosfat türevlerini detoksifiye ettiği pek çok çalışma ile göstermiştir. Paraoksonaz enzimi, paraoksondaki O-P ester bağının hidrolizinden sorumlu olan esterazdır. Son yıllarda PON1'in ayrıca laktonaz, siklik karbonat esterleri ve farmakolojik ajanları da hidroliz ettiği gösterilmiştir. HDL, LDL'yi oksidasyondan koruyabilme yeteneğine sahiptir. Çeşitli mekanizmalar bu koruyucu rolün açıklanmasında önem kazanmaktadır. HDL ile ilişkili enzimlerin [PON1, LCAT, Trombosit Aktive Edici Faktör Asetil Hidrolaz (PAF-AH)] oksidatif modifikasyonlara karşı lipoproteinleri koruduğuna inanılmaktadır. Paraoksonaz; LDL'yi, Cu iyonunun ve serbest radikallerin indüklediği oksidasyondan korumaktadır.

HDL yapısında bulunan PON1 enzimi, Minimal Modifiye LDL (MM-LDL)'deki aktif lipidleri yıkar ve böylece arter duvarında yer alan hücrelerde inflamatuvar cevap oluşumuna karşı koruyucu etki gösterebilir. Paraoksonaz, okside LDL'deki kolesterol linoleat hidroperoksitleri ve spesifik okside fosfolipidleri de hidroliz eder. Paraoksonazın, HDL'yi oksidasyondan koruduğunu gösteren çalışmalarda saflaştırılmış PON1'in HDL'ye eklenmesi ile doza bağımlı olarak oksidasyonun lag fazının uzadığı, HDL'de lipid peroksit ve aldehit birikiminin %95'e kadar azaldığı gösterilmiştir. Oksidatif stres altında sadece lipoproteinler değil hücrenin yapısındaki lipidler de lipid peroksidasyonuna uğramaktadır. Paraoksonaz lipid peroksitlerinin aterojenik etkilerini nötralize eder, hücre membranlarını koruyucu etki gösterir. LDL oksidasyonu esnasında oluşan okside fosfolipidlerden okside kolesterol esterleri, lizofosfatidilkolinler PON1 enzimidaki serbest sülfidril grubu ile etkileşime girer ve enzimin inaktive olmasına yol açarlar.

LDL oksidasyonu esnasında PON1'in inaktive olduğuna ilişkin görüşler çalışmalarda desteklenmiştir. Yapılan bir çalışmada, PON1'in arilesteraz aktivitesinin, LDL oksidasyonu esnasında yaklaşık %50 oranında azaldığı gösterilmiştir. LDL'yi oksidasyona karşı koruyan paraoksonaz enzimi okside LDL oluşumu esnasında zamana bağlı olarak inaktive olmaktadır. Bu olayın mekanizması henüz yeterince açıklanamamıştır. Paraoksonazın serbest sülfidril grubu ile lipid peroksidasyonunun bazı ürünleri arasında bir ilişki olabilir. Bu durum; okside LDL'deki okside kolesterol araşidonat veya okside araşidonat içeren fosfolipidler ile PON1'in sistein 284. bölgesinde bulunan serbest sülfidril grubu arasındaki etkileşim ile ilişkili olabilir (274).

Oksidatif sistemdeki Cu^{1+}/Cu^{2+} iyonlarının oksidasyon esnasında, PON1'in paraoksonaz/arilesteraz aktivitesi için gerekli olan Ca iyonunun yerine geçmesinin PON1'in kısmen inaktivasyonundan sorumlu olabileceği de düşünülmektedir.

Ayrıca bir çalışmada, H_2O_2 'nin PON1'in güçlü inaktivatörü olduğu da gösterilmiştir. Son zamanlarda MMLDL'nin, Apo J/Paraoksonaz oranının artmasına neden olduğu ve bu olayın okside LDL

tarafından PON1 inaktivasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir başka çalışmada ise, karaciğerde PON1 mRNA seviyelerinin okside fosfolipidlerle inhibisyon sırasında azaldığı gösterilmiştir. Yine son yıllarda flavonoidlerin; LDL'nin endojen antioksidanlarının yıkımını engellediği, LDL'nin hücre aracılı oksidasyonunu inhibe ettiği ve HDL ilişkili enzim olan PON1'in aktivitesini koruduğu gösterilmiştir.

Paraoksonaz organofosfat hidrolizini gerçekleştirebilmek için Ca gerektirirken; lipid peroksidasyonundan koruyucu antioksidan aktivitesi için Ca gerektirmez (274).

Çalışmalar, PAF-AH ve PON1'in aynı ortamda bulduklarında MM-LDL'deki aktif lipidleri tek başlarına gösterdikleri etkinin toplamı bir etki ile yıktıklarını göstermiştir. LDL'- nin Cu²⁺ iyonu ile uyarılmış oksidasyonunda PAF-AH; Apo-B100 modifikasyonunu ve konjuge dien oluşumunu inhibe eder, ancak TBARS oluşumu üzerine etkisi yoktur. Paraok- sonaz ise hem lipid peroksit oluşumu hem de TBARS üretimini inhibe etmektedir. Paraoksonazın yokluğunda PAF-AH ve LCAT, LDL' yi oksidasyondan korumada çok etkili değildirler. Oksidatif stres altında, HDL'de oksidasyona maruz kalmaktadır. HDL-K, lipid peroksitlerin serumdaki en önemli taşıyıcısıdır. HDL-K ya-pısındaki kolesterol ester hidroperoksitler, LDL'de bulunanlara oranla daha hızlı ancak daha az reaktif hidroksitlere indirgenmektedir. HDL'nin oksidatif modifikasyonu; ters yönde kolesterol taşıma fonksiyonunda bozulmalara yol açar. Paraoksonaz, HDL'yi oksidasyondan koruyarak ters kolesterol taşıma fonksiyonunun devamını sağlar. Bu durum makrofajlarda kolesterol birikimini engelleyerek köpük hücre oluşumunu ve ateroskleroz gelişimi yavaşlatmaktadır (274).

Paraoksonaz 1 (PON1) ve arilesteraz aynı gen tarafından kodlanan ve aktif merkezleri benzer olan enzimlerdir. PON1 kolinesterazların güçlü inhibitörü olan paraoksonu hidroliz edebilen ve diğer organofosfat türlerini detoksifiye edebilen aridialkilfosfataz sınıfı bir ester hidrolazdır. Arilesteraz enzimi ise PON1 gibi organofosfatları detoksifiye edebilir ama onun gibi genetik polimorfizm göstermez. Her iki enzimin doğal substratı farklı olmasına rağmen PON1 enzimi arilesterazın substratı olan fenilasetatı hidroliz etme, böylece hem arilesteraz hem de paraoksonaz aktivitesi gösterme yeteneğine sahiptir. Ayrıca, plazma yüksek-dansiteli lipoproteine (HDL) bağlı, antioksidan bir enzim olan PON1'in düşük- dansiteli lipoprotein (LDL) ve HDL'yi serbest radikallerle oluşan oksidasyona karşı koruduğu ve oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir (293-295).

PON1 enziminin karaciğer, böbrek, ince barsak ve beyin başta olmak üzere birçok dokuda ve serumda bulunduğu, enzimin aktivitesinin genetik ve çevresel faktörlerden etkilendiği belirtilmiştir. Genetik olarak PON1 enzim aktivitesini etkileyen, 192. ve 55. Pozisyonundaki aminoasit farklılığından kaynaklanan iki yaygın polimorfizm bulunmaktadır. Diyet, gebelik, hormonlar ve sigara kullanımı serum PON1 düzeyini etkiler. Miyokard infarktüsü, ailesel hiperkolesterolemi, koroner arter hastalığı ve diabetes

mellitus gibi pek çok hastalıkta PON1 enziminin aktivitesinin azaldığı tespit edilmiştir(293-295)

2.6.7. PON 1'in Sentezi

PON1 sentezi karaciğerde gerçekleştiğinden dolayı, serumdaki PON1 seviyesini belirleyen başlıca faktor karaciğer fonksiyonlarıdır. Serumdaki PON seviyesi ve aktivitesi bireyler arasında çok değişkendir. PON1 sentezinde önemli olan bir diğer faktor karaciğer hücrelerindeki kolesterol dengesidir. Ayrıca PON1'in karaciğerden sentezini herhangi bir hastalık durumu da etkilemektedir (296-299).

2.6.8. PON 1'in Hücrelerden Salınımı

PON1 karaciğerden sentezlendikten sonra serumda HDL'ye veya karaciğerde mikrozomlara bağlanabilmesi için sentez sırasında N- terminal hidrofobik bölgesi olması gerekmektedir. N-terminal hidrofobik bölgesi bağlamada belirleyici olduğu kadar salgılanma prosedüründe de önemli role sahiptir. Yapılan çalışmalarda hamster ovarium hücresi ve insan hepatosit hücresine transfekte edilen PON1 sentezlendikten sonra hücre zarının dış yüzeyine bağlandığı gösterilmiştir. PON1 karaciğerde sentezlendikten sonra da önce mikrozomlara bağlı, daha sonra hücrenin dış yüzeyine bağlandığı düşünülmektedir. Hücrenin zarının dış yüzeyinden salınması ve HDL'ye bağlanması tesadüf değildir, bu bağlanmada fosfolipit kompleksi önemli rol oynamaktadır ve LDL PON1'in hücreden salınmasına ve kendisine bağlanması için fosfolipit içeriği yeterli değildir (301-305).

PON1'in hücre membranının dış yüzeyinde bulunduğu ve HDL yaklaşınca lipoproteinler vasıtasıyla HDL'ye geçtiği belirtilmiştir. HDL için bir reseptör olarak daha önceden tanımlanan scavenger reseptör B1 (SR-B1)'in HDL ile PON1 ilişkisini sağladığı hipotezi ortaya atılmıştır. SR-B1 HDL'yi hücre membranına bağlanmasını ve hücre ile lipoproteinler arasında materyal değişimini sağlar. SR-B1, yüksek afinite ile HDL 'ye bağlanır ama bağı gevşektir ve fosfolipid komplekse bağlanma kapasitesi vardır. Sonunda PON1'in karaciğerden bol miktarda salındığı belirtilmiştir (318).

2.6.9. PON1 ve HDL

PON1 gen polimorfizmi varyasyonun %25'ini oluşturur. %75 ise diğer faktörler tarafından sağlanır. HDL, PON1 için serum vektörüdür. Serum konsantrasyonunun önemli bir göstergesidir. HDL eksikliği olan durumlarda PON1 konsantrasyonu da düşmektedir. PON1 trigliseridden zengin HDL2 partiküllerinde gösterilmiştir. PON1'in büyük kısmı apoA1 içeren HDL ile birliktedir. Aynı zamanda, HDL'nin apo j ve clusterin ile ilişkili PON1 içeren bir alt grubu daha vardır. PON1 'in büyük ebattaki HDL'ye bağlanma eğilimi diabet gibi HDL'nin azaldığı hastalıklardaki değişimini açıklayabilir (306).

2.6.10. PON1 ve Oksidatif Stres

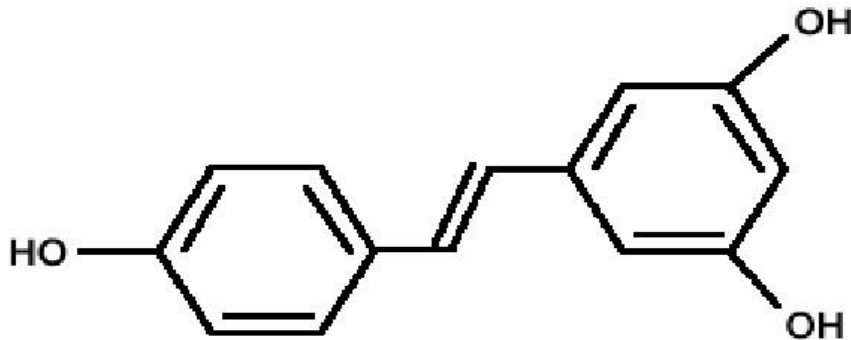
PON1'in, LDL'nin hücre kaynaklı oksidasyonuna karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (285). PON1'in bunu nasıl yaptığının mekanizması tam olarak açıklanamamasına rağmen çalışmalarda PON1'in antioksidan kapasitesinde 284. pozisyondaki serbest sisteinin rol oynadığı bildirilmiştir. Aviram ve ark. Yaptığı bir çalışmada sistein 284'de mutasyon olan PON1'in LDL'yi oksidasyona karşı koruyucu olmadığını göstermişlerdir (307). HDL bağımlı PON1'in yalnız LDL oksidasyonunu değil, aynı zamanda HDL oksidasyonunu da engellediği gösterilmiştir. Bu etki PON1'in lipoprotein aracılı peroksitleri hidroliz edebilme özelliğine bağlıdır. PON1 lipoprotein kaynaklı fosfolipid peroksitlerinde ve kolesterol ester peroksitlerinde bulunan O ve P arasındaki ester bağımlı hidroliz edebildiği gösterilmiştir (308).

Paraoksonazın fosfatidilkolinleri hidroliz etme kapasitesi, okside LDL'deki kolesterol linoleat hidroperoksitleri ve hidroksitleri indirgemesi nedeni ile peroksidaz benzeri aktivitesi olduğu bildirilmiştir. (309)

LDL üzerine PON1'in antioksidan etkisi endotel hücrelerine monosit adezyonunu ve okside fosfolipidlere bağlanan makrofaj kemotaksisini azalttığı bildirilmiştir (418). Yapılan çalışmalarda Paraoksonaz düzeyi ile oksidatif stres arasında karşılıklı bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür (323).

2.7. Resveratrol

Resveratrol; 3, 4', 5 trihidroksistilben ve 3, 4', 5 stilbenetriol adları ile bilinir. Cis- ve trans-izomerik formlarında bulunur, ancak cis-izomeri üzüm ekstrelerinde bulunamamıştır. Resveratrol viniferinler isimli polifenol ailesinin ana molekülüdür (Şekil-6).



Resveratrol

Şekil-6: Resveratrol'ün kimyasal yapısı.

Resveratrol'ün molekül formülü $C_{14}H_{12}O_3$ 'tür ve molekül ağırlığı 228,25 daltondur. Resveratrol en çok siyah üzüm kabuğunda bulunmakla beraber üzüm meyvesinde ve yaprak saplarında, kökte, çekirdekte, yerbustığında, yaban mersininde, dut meyvesinde ve "Polygonum cuspidatum" bitkisinin kök ve gövdesinde bulunur (24).

Resveratrol'ün doğal antioksidan rolü üç farklı antioksidan mekanizma ile açıklanmaktadır. Bunlar, koenzim Q ile yarışmak ve SOR oluşum yerinde oksidatif zincir kompleksini azaltmak, mitokondride oluşan O_2^- radikalini yakalamak, fenton reaksiyonu ürünleri tarafından indüklenen lipid peroksidasyonunun inhibe etmektir. Birçok çalışmada resveratrol'ün hem O_2^- hem de OH^- radikalini yakalama yeteneğinin olduğu gösterilmiştir. Ancak bu özellik diğer pek çok güçlü antioksidandan daha zayıftır. Resveratrol in vitro koşullarda SOR'un zayıf yakalayıcısı olmasına rağmen in vivo olarak güçlü bir antioksidan işlevini görür. Resveratrol'ün in vivo antioksidan özelliği NO sentezini artırma yeteneği ile güç kazanmaktadır. Resveratrol biyolojik sistemlerde bulunan antioksidanların hücre içi konsantrasyonlarının sürdürülmesini de sağlamaktadır (154). Resveratrol'ün H_2O_2 ile aktive olan insan lenfositlerinde glutatyon miktarını arttırdığı gösterilmiştir. Başka bir çalışmada da insan lenfositlerinde resveratrol'ün GSH px, glutatyon redüktaz ve glutatyon-S- transferaz gibi glutatyon metabolizması ile ilgili enzimlerin miktarını arttırdığı gösterilmiştir.

2.7.1. Resveratrol'ün Biyosentezi

Resveratrol biyosentezini stilben sentaz enzimi kataliz eder. Resveratrol bitkiler tarafından strese yanıt olarak üretilir ve normalde fazla miktarda üretilmez. Resveratrol'ün biyosentezi *p*-kumarol-CoA'nın *p*-kumarol kalıntısı ile malonil-CoA'dan 3 adet C-2 alt ünitesinin dekarboksilasyonu ile kondensasyon sonucu oluşur. Daha ileri reaksiyonları resveratrol'ün bifenolik halkasının 3. pozisyonunda glikozil ya da sülfat kalıntıları ile konjuge olmasıdır (323).

2.7.2. Resveratrol'ün Emilimi

Resveratrol'ün büyük kısmı jejunumdan, az kısmı ileumdan emilir. Bazolateral tarafa transport edilen resveratrol'ün çoğu, glukuronid ve sülfat formlarına konjuge edilir. Tüm perfüze edilen resveratrol'ün ve konjugatlarının yalnızca % 6'sı barsak epitelini geçmektedir (311).

2.7.3. Resveratrol'ün Dokulara Taşınması

Resveratrol'ün hidrofilik konjuge hale gelmesi kana geçişini, vücutta dağılımını ve ekskresyonunu kolaylaştırır. Resveratrol ve metabolitleri karaciğer ve safra kesesi tarafından kandan filtre

edilerek safra ile barsaklara atılır. Daha sonra geri emilime uğrar. Resveratrol oral yolla alındıktan kısa süre sonra kolonda bulunur. Ancak dokulara dağılımı birkaç saat alır. Resveratrol karaciğerde glukuronatlanır, karaciğer ve duodenumda sülfatlanır. Sülfatla konjugasyon resveratrol'ün biyoyararlanımında hız sınırlayıcı basamaktır. Diyetle alınan oral dozun % 70'i plazmada resveratrol ve konjugatları şeklinde tepe noktaya erişir; yarı ömrü dokuz saattir. Değişmemiş resveratrol eser miktarda plazmada saptanır.

2.7.4. Resveratrol'ün Atılımı

Atılım zamanı plazmada bulunan resveratrol'ün konsantrasyonuna bağlıdır. Üretilen miktar ile atılan miktar arasında ilişki yoktur. Çok küçük miktarda glikozile olmayan resveratrol idrarda bulunur. Böbrekte başlıca doğal formda bulunurken, idrarda konjuge formu büyük çoğunluktadır (311).

2.7.5. Resveratrol'ün Biyolojik Aktiviteleri

2.7.5.1. Antioksidan Aktivite

LDL özelliklerinin çoklu-doymamış yağasitleri ile değiştirilmesi terosklerozda önemli rol oynar (427). Oksidasyon, LDL partiküllerinin, apo B proteinin içeriğini değiştirerek, apo B/E reseptör sistemi tarafından katabolizmasını engeller. Böylece fenolik bileşiklerce zengin yiyeceklerin koruyucu özellikleri antioksidan özelliklerine bağlanmıştır. Frankel ve arkadaşları, LDL'ye trans-resveratrol eklenmesinin bakırın katalize ettiği oksidasyonu azalttığını göstermişlerdir (345).

Resveratrol etkisini esas olarak bakırla şelasyon yaparak göstermektedir (345). Resveratrol'ün her iki izomerinin de eşit oranda serbest radikal süpürücü etkisi vardır ancak cis- izomerinin şelat yapma kapasitesi, trans- izomerinin yarısı kadardır. Resveratrol, membran lipidlerinin peroksidasyonunu inhibe eder, LDL'nin apo B proteinini okside etmesini önler ve apo B'nin intraselüler konsantrasyonlarını azaltır (257). Kolesterol sentezinin hız kısıtlayıcı basamağı olan monooksijenazı inhibe ederek kolesterol biyosentezini azaltır (258). Resveratrol, hücre membranlarını koruyarak yaşayan hücrelerde oksidatif stresin zararlı etkilerini azaltmaktadır (24). Chanvitayapongs ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada resveratrol'ün antioksidan ve antimitojenik özelliklerinin yanında hücre ölümünü de azalttığı gösterilmiştir (265). Endotelial hücrelerde TNF- α ile indüklenen ICAM-1, VCAM-1 ve TF gen ekspresyonlarını azaltır (360). Resveratrol'ün, NF κ B aktivasyonunu önleyerek endotoksinle indüklenen inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir. NF κ B aktivasyonu, eNOS'un lipopolisakkarit tarafından indüklenmesi için gereklidir.

2.7.5.2. Trombosit Agregasyonunun İnhibisyonu

Trombosit agregasyonu, araşidonik asitten sentezlenen eikozanoidlere bağlıdır. Siklooksijenaz yolağıyla güçlü bir vazodilatör ve trombosit agregasyonunu inhibe edici bir madde olan PGI₂ ve güçlü bir agregan ve vazokonstriktör olan TxA₂ sentezlenir. Ayrıca lipooksijenaz yolağıyla hidroksiasitler ve lökotrienler üretilir. Kimura ve arkadaşları, resveratrol'ün lipooksijenaz ürünleri ve TxB₂ üretimini inhibe ettiğini göstermişlerdir (24). Bir başka deyişle resveratrol hem lökosit hem de trombositlerde araşidonik asit metabolizmasını inhibe eder.

2.7.5.3. Östrojenik Aktivite

Resveratrol, östrojen reseptörüne bağlanarak onu aktive eder ve bu yüzden fitoöstrojen olarak da bilinmektedir. Trans-resveratrol ve dietilstilbestrol yapıca benzer (24).

2.7.5.4. Anti-Kanser Aktivite

Japonya'da Yucca schidigera ekstresi, bakteri hücrelerinde antimutajenik etki göstermiş ve ekstredeki resveratrol'ün hidroksil gruplarının bu etkiden sorumlu olduğu belirtilmiştir. Resveratrol'ün, karsinojenlerin detoksifikasyonu, hücre farklılaşmasının indüklenmesi, arilhidrokarbonları genotoksik metabolitlere metabolize eden enzimlerin inhibisyonu ve arilhidrokarbon reseptör antagonizması, lösemi hücrelerinde ribonükleotid redüktaz inhibisyonu, p53 ve WAF1/CIP1 p21 tümör baskılayıcı gen proteinlerinin artışı, hücre siklusunun S ve G₂ aşamalarında durdurulması, siklooksijenaz-2inhibisyonu gibi çeşitli antimutajenik özelliklerini vurgulanmıştır (24-352).

2.7.5.5. Vazorelaksan Aktivite

Resveratrol'ün vazodilatasyon etkisinin mekanizmaları halen araştırılmakla birlikte, bu etki araşidonik asit metabolizmasının inhibisyonuna ve NO sentezinin indüksiyonuna bağlanmıştır (354). Vasküler endotel, arter duvarının fizyolojik fonksiyonlarını sürdürmesinde, vasküler tonusun ayarlanması gibi, hayati öneme sahiptir (355). Endotelial hücreler NO ve endotelin gibi vasküler düz kaslara etki ederek arteriyal damar tonusunu ayarlayan vazoaktif maddeler sentezler. Çeşitli mediatörler ve hormonlar (asetilkolin, bradikinin, insülin) ile aktivitesi arttırılabilen NOS'a endotel cevabının ateroskleroz, obezite, tip II diabetes, hipertansiyon ve hiperkolesterolemide bozulduğu gösterilmiştir (355). L-nitro arjinin metil esterini (L-NAME) ile resveratrol-bağımlı vazorelaksasyonun önlenmesi, resveratrol'ün endotelden NO salınımı yoluyla etkisini gösterdiğini göstermiştir (355). Naderalı ve arkadaşlarının domuzlarla yaptığı çalışmada, noradrenalin veya potasyum klorür ile kastırılmış arterlerde resveratrol'ün doz- bağımlı olarak hem rezistans hem de konduktan arterlerde vazodilatasyon yaptığı ancak rezistans damarlarda bu etkinin

daha belirgin olduğu gösterilmiştir (354). Resveratrol'ün vasküler etkilerinin hem endotel-bağımlı (düşük resveratrol konsantrasyonlarında belirgindir ve NOS inhibitörleri (L-NAME) ile bloke edilebilir.) hem de endotel-bağımsız (yüksek resveratrol konsantrasyonlarında açığa çıkar ve NOS inhibitörleri veya endotel hasarı ile bloke edilemez.) olduğu düşünülmektedir.

Endotel-bağımsız mekanizmada, resveratrol'ün vazodilatör etkileri olan cAMP ve cGMP yıkımını inhibe etmesi ve guanilil siklaz aktivasyonu öne sürülmüştür. Endoteli alınmış aort parçalarında siklik nükleotid fosfodiesteraz inhibitörlerinin dilatasyonu indüklemesi bu fikri doğrulamıştır (354). Resveratrol'ün ayrıca düz kas hücre membranı ile bir membran reseptörü veya kalsiyum kanalları yoluyla, birleşerek vazorelaksan aktiviteyi indüklediği öne sürülmüştür (356).

2.7.5.6. Anti-inflamatuvar Aktivite

İskemik bir kalpte resveratrol'ün kardiyoprotektif özelliği onun anti-inflamatuvar fonksiyonundan kaynaklanmaktadır. Resveratrol ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, resveratrol'ün miyokardiyal enfarkt büyüklüğünü azalttığı ve iskemi sonrası ventriküler fonksiyonda önemli iyileştirmeler yaptığı gözlenmiştir. Resveratrol ile muamele edilen grupta proadezif moleküllerde [hücre içi adezyon molekül-1 (sICAM-1), endotelyal lökosit adezyon molekül-1 (sE-Selectin) ve vasküler hücre adezyon molekül -1 (sVCAM-1)] reperfüzyon esnasında önemli bir azalma gözlenmiştir. Yapılan çalışmalarda NO blokeri L-NAME, resveratrol'ün yararlı etkilerini tamamen giderdiği gözlenmiştir. Bu sonuçlar resveratrol'ün anti-inflamatuvar etkisini NO'ya bağlı mekanizma aracılığı ile gerçekleştirdiğini desteklemektedir (355).

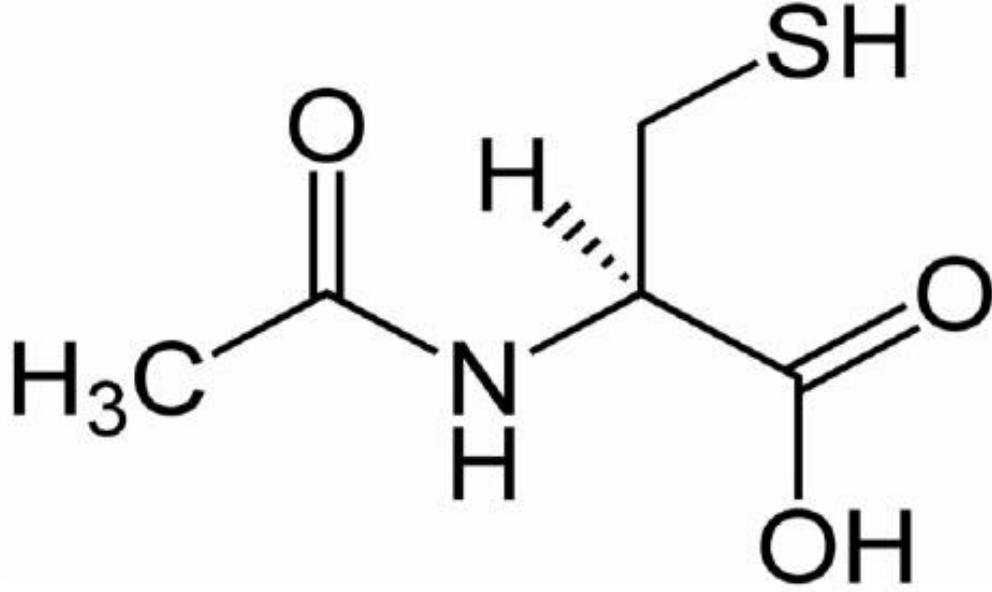
2.7.5.7. Anti-apoptotik Aktivite

Resveratrol kalbi korumada antiapoptotik sinyali indüklemektedir. Resveratrol'ün iskemik-reperfüze kalpte apoptotik kardiyomiyositleri azalttığı gösterilmiş ve anti-apoptotik etkileri desteklenmiştir (365). Resveratrol oksidatif stresin indüklediği apoptotik hücre ölümünü önleyerek ve H₂O₂ yakalayarak vasküler oksidatif strese direnci arttırmaktadır. Resveratrol, H₂O₂ ile oluşan apoptotik hücre ölümündeki artışa karşı endotel hücrelerini korur ve damarların oksidatif strese direncini artırır (358).

2.8. N-Asetilsistein

NAC, 1960'lı yıllardan bu yana, akciğer hastalıklarında mukolitik bir ajan ve asetaminofen hepatotoksitesinde bir antidot olarak kullanılan, tiyol türevi bir amino asittir (312). Son yıllarda, insanlarda ve deneysel hayvan çalışmalarında bir antioksidan olarak kullanımı, giderek yaygınlaşmaktadır. (313,317)

Kimyasal Yapı ve Özellikleri: L-sistein amino asidinin N-asetillenmiş türevi olan NAC'ın sistematik adı, (R)-2-asetamido-3-sülfonil propanoik asit; kapalı formülü, "C₅H₉NO₃S" ve molekül ağırlığı, 163.2 g/mol'dür (320, 321) (Şekil-7).



Şekil-7: NAC'ın kimyasal yapısı

NAC, yapısal olarak sisteine çok benzese de; asetil grubu nedeniyle sisteine göre, sudaki çözünürlüğü daha fazla; buna karşılık aktivitesi ve toksisitesi daha azdır. Ayrıca oksidasyon ve dimerleşme reaksiyonlarına karşı daha dayanıklıdır (312).

Farmakokinetik ve Metabolizma: NAC, organizmaya oral, intravenöz (*iv*) veya nebulizatör ile aerosol olarak verilebilir. NAC'ın organizmada absorpsiyonu, dağılımı, metabolizması ve atılımı, uygulama şekline bağlıdır (322). Topikal NAC kullanımı ile sistein ya da GSH miktarlarında sistemik bir artış olmadığı ve *iv* uygulama ile hızla yükselen plazma NAC düzeylerine bağlı yan etkiler görüldüğünden, NAC'ın oral kullanımı tercih edilmektedir (322).

Absorpsiyon: NAC, hem insanda hem de hayvanlarda oral alım sonrası hızla absorbe edilir; uygulamadan 2-3 saat sonra plazmada maksimum konsantrasyonuna ulaşır (322). ntestinal lümen/mukoza ve KC hücrelerinde çeşitli metabolitlerine dönüştürülmek üzere ilk geçiş metabolizmasına uğrayan NAC'ın çok

az miktarı dolaşımında redükte formdadır (321,322). NAC, *iv* uygulamalar esnasında plazmada hızla yükselir; yaklaşık 30 dakika (dk) sonra hemen tamamının labil disülfid formuna dönüştüğü, bildirilmektedir (323).

Metabolizma: Oral NAC'ın hemen tamamı, sistemik dolaşıma geçmeden önce metabolize edilir. ntestinal deasetilasyon sonrası dolaşıma katılan başlıca NAC metabolitleri; sistein, sistin, inorganik sülfidler ve NAC homodisülfidleri (NAC- NAC)'dir. Ayrıca NAC'ın bir kısmı labil disülfid kompleksler oluşturmak üzere doku ve/veya plazma proteinlerine konjuge olurken; sisteinin az bir kısmı da safra asitlerine konjuge olan taurine dönüşür (320,321).

Etki Mekanizması: NAC'ın başlıca etkisi, ekstraselüler sistin ve ekstraselüler/intraselüler sistein düzeylerini artırması ve organizma için serbest tiyol kaynağı oluşturmasıdır. Organizmada NAC'a bağlı etkiler, "mukolitik ajan", "asetaminofen toksisitesine karşı hepatoprotektan aktivite", "glutasyon homeostazisi", "detoksifikasyon", "ağır metal iyonlarının şelasyonu" ve "direkt antioksidan aktivite" başlıkları altında toplanabilir (321)

Mukolitik ajan olarak NAC: İnhalasyonla alınan NAC'ın mukolitik etkisi, sahip olduğu serbest tiyol grubuyla, balgamda bulunan mukoproteinlerdeki disülfid (-S-S-) köprülerini redüklemesine ve böylece mukoproteinleri depolimerize etmesine bağlı olarak açıklanmaktadır (312,320). nsan trakeobronşiyal sekresyonlarında yapılan *in vitro* çalışmalar, NAC varlığında mukus viskozitesinin azaldığını göstermektedir (312).

Glutasyon Homeostazisinde NAC: *In vivo* ve *in vitro* çalışmalarla, serbest tiyol donörü olan NAC'ın, GSH biyosentezini artırdığı gösterilmiştir. *In vivo* olarak NAC'ın N-deasetilasyonu ve/veya sistinin redüklenmesi ile elde edilen sistein, glutamik asit ve glisin ile birlikte daha sonra GSH sentezinde kullanılmaktadır (312).

Asetaminofen antidotu ve hepatoprotektan olarak NAC: Hepatik sitokrom P450 sistemi ile asetaminofenden oluşturulan toksik metabolit, "N-asetil-p-benzokinonemin (NAPQI)", GSH ile detoksifiye edilir. Aşırı doz asetaminofen alındığında; çok miktarda oluşan NAPQI, kısa sürede GSH depolarını boşaltır ve metabolitin detoksifikasyonu sağlanamaz. Makromoleküllerle kovalent olarak bağlanabilen NAPQI ile hepatoselüler hasar ve nekroz gelişir. NAC varlığında, hepatic GSH'ın *de novo* sentezi için gereken sistein sağlanır ve böylece KC korunmuş olur (320, 322).

Detoksifikasyon ajanı olarak NAC: Organizmada detoksifikasyondan sorumlu başlıca organ olan KC'de, nükleofilik özellik gösteren GSH, GST reaksiyonuyla elektrofilik özellikteki faz 1 metabolitlerinde bulunan halo, nitrat, nitro, sülfat, sulfonat, fosfat veya epoksid gruplarına aktarılır. Böylece GSH, elektrofilik

reaktanlara karşı, dokudaki makromolekülleri, serbest tiyoller ve diğer nükleofilik grupları korumaktadır. Hepatositlerde GST aktivitesini artıran NAC, GSH sentezini tetiklemekte ve böylece GSH-bağımlı detoksifikasyon mekanizmalarına katkı sağlamaktadır (321).

Ağır metal şelatörü olarak NAC: Altın, gümüş, bakır, civa, arsenik ve kurşun gibi ağır metal zehirlenmelerinde; ayrıca CCl₄, halotan ve asetaldehit gibi zehir maruziyetlerinde, NAC'ın koruyucu etkisinin olduğu bildirilmektedir. NAC yapısında yer alan tiyol grubu, metaller için bir şelat bölgesi oluşturmakta ve metaller, GSH-tiyol grubuna bağlanarak, metal-sistein konjugatları şeklinde ekskrete edilmektedir (199).

Direkt antioksidan olarak NAC: NAC'ın biyoaktivitesi serbest tiyol grubundan kaynaklanır. Sahip olduğu nükleofilik tiyol grubu, oksidan radikallerin elektrofilik grubuyla etkileşime girerek direkt antioksidan etki gösterir (454,457).NAC, kuvvetli bir HOCl toplayıcısıdır. Ayrıca, HO• ile olan reaksiyon sürecinde, NAC önce NAC-tiyol araradikaline dönüşmekte, NAC-distülfid oluşurken HO• indirgenmektedir. $1,36 \times 10^{10} \text{ M}^{-1} \text{ sn}^{-1}$ sabit hızla gerçekleşen bu reaksiyon; güçlü ve hızlıdır. H₂O₂ üzerinde de benzer etkiye sahip olan NAC, O₂• yakalamada daha az etkilidir (365).

Endikasyon: NAC, akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) ve kronik bronşit gibi solunum sistemi hastalıklarında; yoğun, kıvamlı balgamın atılması, azaltılması veya ekspektorasyonun kolaylaştırılması gereken durumlarda, tedavi amaçlı kullanılmaktadır (395,393).

Yıllardır asetaminofen toksisitesinde oluşan NAPQI'nın detoksifikasyonunda bir antidot olarak kullanılan NAC'ın (448), transplantasyon aracılı hasar, fibrozis, hepatit, kronik alkolizm ve ağır metal zehirlenmeleri gibi KC'i tehdit eden hastalıklarda da etkili olduğu öne sürülmektedir (314).

NAC, sigaranın kanserojen etkisini azaltmakta ve kanserin yayılmasını önlemektedir. NAC'ın, nötrofillerde, alveolar makrofajlarda, fibroblast ve epitelyal hücrelerde sigara içmekle oluşan anormallikleri azalttığı in vitro çalışmalarla gösterilmiştir (314).

NAC, GSH eksikliğini gidererek veya önleyerek kronik obstruktif pulmoner hastalığı, enfluenza ve idiopatik pulmoner fibrozisde antiinflamatuvar olarak kullanılırken; bağışıklık sistemini güçlendirici etkisi nedeniyle HIV enfeksiyonuna karşı denenmektedir (314).

Ayrıca NAC'ın bazı polikistik over sendromu olan hastalarda infertilite tedavisinde kullanılabileceği; cerrahi sonrası komplikasyonları önlemede etkili olabileceği önerilmektedir (448).

NAC, bazı kanser tipleri, diyabet; kronik böbrek hastalığı ve kardiovasküler hastalıklar gibi oksidatif stresin neden olduğu patolojik durumlarda, oksidan/antioksidan sistemi desteklemek amacıyla, antioksidan bir ajan olarak da kullanılmaktadır (314,320).

Yan Etki

Günde iki/üç kez, 600-1500 mg veya daha düşük dozda kullanılan NAC, iyi tolere edilebilmekte; yan etki olarak nadiren bulantı, kusma, diyare, geçici deri kaşıntısı, yüz kızarıklığı, epigastrik ağrı ve kabızlık görülebilmektedir (361).

Asetaminofen toksisitesine karşı çok yüksek dozda NAC kullanıldığında ya da iv NAC uygulamalarında; yan etki olarak baş ağrısı, kulak çınlaması, kaşıntı, titreme, şeklinde hafif ya da nadir de olsa ürtiker, hipotansiyon, ateş ve anafilaktik reaksiyonlar gibi hayatı tehdit edebilecek ciddi yan etkiler görülebilmektedir (322).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Deney hayvanları

Çalışma protokolümüz Harran Üniversitesi ve Dövlvet Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (DUHADEK, DOLLVET - HADYEK) tarafından gözden geçirildi ve onaylandı (30.05.2014 tarih ve sayı no: 2014/28). Ratların bakımı ve uygulanacak olan tüm cerrahi işlemler "Guide for the care and use of laboratory animals" a uygun olarak planlandı.

Ağırlıkları 180-240 gr olan 42 adet female Wistar rats Elazığ Veteriner Kontrol Araştırma Enstitüsü, Türkiye'den temin edildi. Ratlar deney yapılincaya kadar paslanmaz çelik kafeslere konularak; uygun çevre ısı (24-25 0C), nemli ortam (55-60%) ve controlled photoperiod (12.12 saat light: dark)'da standart kemirgen yemi ve su ile beslendi.

3.2. Anestezik ilaçlar

Tüm cerrahi girişimler için; Ketamin (Ketalar; Parke Davis, Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) ve Xylazine (Rompun; Bayer AG, Leverkusen Germany) kombine olarak kullanıldı.

3.3. Deney tasarımı

Toplam forty - two female Wistar rats randomize bir şekilde 6 gruba eşit olarak bölündü (n=7). Gruplar aşağıda sıralanan şekilde oluşturuldu; sham (S), torsiyon (T), torsiyon – detorsiyon (T -D), torsiyon – detorsiyon + salin (T – DT – S), torsiyon – detorsiyon + Resveratrol (20 mg/kg) (T – DT – Res) ve torsiyon – detorsiyon + n-acetylcystein (150 mg/kg) (T – DT – NAC). Deneyde kullanılan resveratrol ve n-acetylcystein dozu ve verilme yöntemi daha önce rat üzerinde yapılan çalışmalardan elde edildi [6]. Oluşturulan gruplar deneyi gerçekleştiren araştırmacılar tarafından kaydedildi. Ancak biyokimyasal ve histopatolojik incelemeyi yapan araştırmacılar çalışmanın sonuna kadar oluşturulan bu gruplardan habersiz idi (blinded).

3.4. Cerrahi yöntem

Tüm cerrahi girişimler uygun laboratuvar ortamında ve steril koşullar altında yapıldı. Ratlar tartıldıktan sonra; anestezi için Ketamin (50 mg/kg) ve Xylazine (10 mg/kg) intramusküler olarak uygulandı. Ardından ratlar dorsal recumbent pozisyonunda yerleştirildi, cerrahi alan dezenfekte edildi ve üzerleri steril örtüler ile örtüldü. Alt abdominal bölgede yaklaşık 2 cm'lik midline longitudinal insizyon yapılarak batına girildi. Bu aşamadan sonra tüm gruplara uygulanan cerrahi girişimler aşağıda tariflenen şekilde yapıldı:

Sham grubu: Nazik bir şekilde sağ uterin horn ve sağ adneks lokalize edildikten sonra abdominal duvar 4 – 0 nylon suturlerle kapatıldı. İki saat sonra relaparotomi yapılarak sağ over çıkarıldı. Ardından oksidatif stres parametrelerinin çalışılması amacıyla vena kava inferiordan yaklaşık 3 mililitre kan örneği ile uzak organ hasarının gözlenmesi amacıyla böbrek, karaciğer ve akciğerden doku örnekleri alındı. Cerrahi işlem sonrasında tüm ratlar sakrifiye edildi.

Torsiyon grubu: Ovarian torsiyon oluşturmak için sağ tuba ve overyan damarları içeren adneksiyal yapının yaklaşık 1 cm altından damar klemleri konuldu ve insizyon hattı 4 – 0 nylon ile kapatıldı. İki saat sonra relaparotomi yapılarak çalışma için gerekli olan kan ve doku örnekleri sham grubunda tariflendiği gibi alındı. Cerrahi işlem sonrasında tüm ratlar sakrifiye edildi.

Torsiyon – detorsiyon grubu: İki saatlik ovaryan torsiyonun ardından relaparotomi yapılarak damar klemleri açıldı ve insizyon hattı 4 – 0 nylon suturler ile kapatıldı. İki saat boyunca reperfüzyona izin verildi. Reperfüzyon fazı sonrasında relaparotomi yapılarak çalışma için gerekli olan kan ve doku örnekleri sham grubunda tariflendiği gibi alındı. Cerrahi işlem sonrasında tüm ratlar sakrifiye edildi.

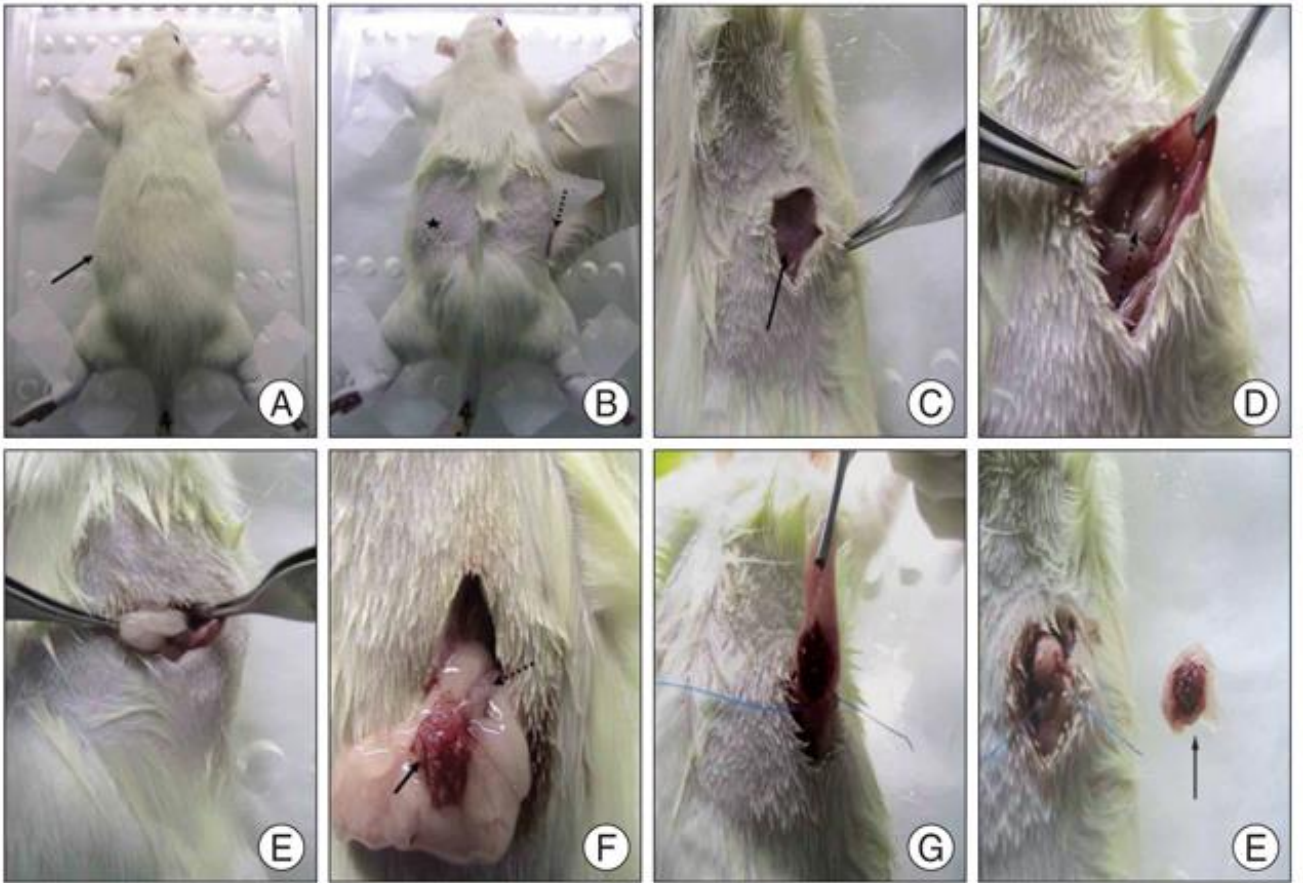
Torsiyon – detorsiyon - salin grubu: Bir buçuk saatlik ovaryan torsiyonun ardından intraperitoneal yoldan salin verildi. Yarım saat sonra relaparotomi yapılarak damar klemleri açıldı ve insizyon hattı kapatılarak iki saat boyunca reperfüzyona izin verildi. Reperfüzyon fazı sonrasında relaparotomi yapılarak çalışma için gerekli olan kan ve doku örnekleri sham grubunda tariflendiği gibi alındı. Cerrahi işlem sonrasında tüm ratlar sakrifiye edildi.

Torsiyon – detorsiyon + resveratrol (20 mg/kg) grubu: Bir buçuk saatlik ovaryan torsiyonun ardından resveratrol 20 mg/kg dozunda intraperitoneal yoldan verildi. Yarım saat sonra relaparotomi yapılarak damar klemleri açıldı ve insizyon hattı kapatılarak iki saat boyunca reperfüzyona izin verildi. Reperfüzyon fazı sonrasında relaparotomi yapılarak çalışma için gerekli olan kan ve doku örnekleri sham grubunda tariflendiği gibi alındı. Cerrahi işlem sonrasında tüm ratlar sakrifiye edildi.

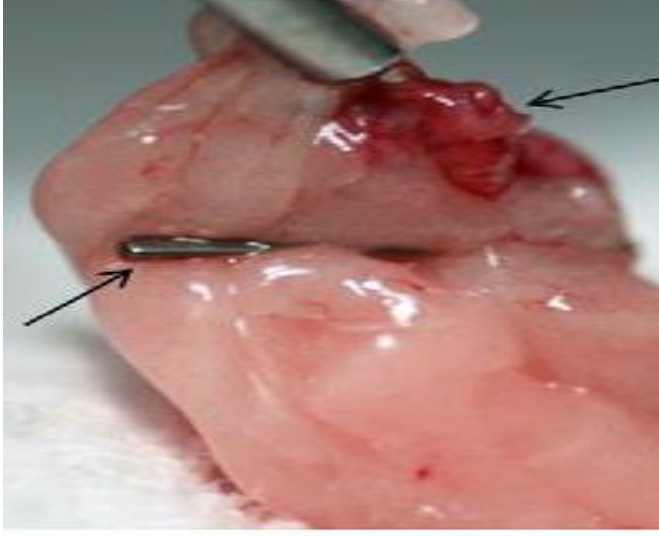
Torsiyon – detorsiyon + N-acetylcystein (150 mg/kg) grubu: Bir buçuk saatlik ovaryan torsiyonun ardından 150 mg/kg dozunda n-acetylcystein intraperitoneal yoldan verildi. Yarım saat sonra relaparotomi yapılarak damar klemleri açıldı ve insizyon hattı kapatılarak iki saat boyunca reperfüzyona izin verildi. Reperfüzyon fazı sonrasında relaparotomi yapılarak çalışma için gerekli olan kan ve doku örnekleri sham grubunda tariflendiği gibi alındı. Cerrahi işlem sonrasında tüm ratlar sakrifiye edildi.



Resim-3: Rat overinin ortaya konması



Resim-4: Rat overinin ortaya konması



Resim-5: Rat overinde deneysel olarak torsiyon oluşturulması

3.4.1. Biyokimyasal İnceleme

Kan örnekleri serumlarına ayrılıp -40 decede saklandı, daha sonra 9 ayrı parametre değerlendirildi.

Bunlar:

- 1-Total Antioksidan Seviye (TAS)
- 2- Total oksidatif Seviye (TOS)
- 3- Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)
- 4- Seruloplazmin
- 5- Arilesteraz
- 6- Paraoksonaz (Pon)
- 7-Lipit Hidroperoksit (LOOH)
- 8- Sülfhidril (Sh)
- 9-TNF-alfa

3.4.2. Patolojik İnceleme

Histopatolojik inceleme: Histopatolojik inceleme için ratlardan çıkarılan ovarian dokular %10'luk tamponlu formalin solusyonu içerisinde 48 saat boyunca fikse edildi. Ardından solusyandan çıkarılan dokular parafin bloklar içerisine gömüldü. Parafin bloklar 4 µm microtomlar kullanılarak kesildi ve hematoxylin and eosin ile boyandı. Histolojik kesitleri değerlendirmek için ışık mikroskopu (Olympus® Inc. Tokyo, Japan) kullanıldı ve fotoğrafları çekildi. Doku hasarının varlığını ve şiddetini belirlemek amacıyla en az beş mikroskopik alan incelendi. Histopatolojik değişiklikler ödem, konjesyon, hemoraji, lokosit infiltrasyonu ve

folikül dejenerasyonu şeklinde tanımlandı. Hasarın şiddetine göre 0 – 4 arasında skorlama yapıldı. 0; patolojik bulgu yok, 1, 2, 3, 4 ise patolojik bulguların sırasıyla incelenen alanın <%25, %25-50, %50-75 ve >%75 olması şeklinde belirlendi. Her parametre için elde edilen skorlar toplanarak toplam skor hesaplandı.

3.5.Verilerin Değerlendirilmesi ve Analizi

İstatistiksel analiz için SPSS 16.0 software (SPSS for Windows Chicago, IL) programı kullanıldı. Tüm veriler ortalama ve standart sapma olarak sunuldu. Verilerin dağılımını analiz etmek amacıyla Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı.Gruplar arasında karşılaştırmalar için Oneway ANOVA, posthoc test olarak Bonferroni kullanıldı. Veriler arasında korelasyon testi olarak Pearson's correlation test kullanıldı. “p” değeri 0.05'den küçük olanlar istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Biyokimyasal Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan grupların; Total Antioksidan Kapasite (TAS), Total Oksidatif Stres, Oksidatif Stres İndeksi, Arilesteraz, Paraoksonaz, Lipit Hidroperoksit, Seruloplazmin, Sülfhidril, Tümör nekrotizan faktör- alfa(TNF- α) değerleri tablo 9'da sunuldu.

Tablo-9: Çalışmaya dâhil edilen gruplardaki biyokimyasal sonuçlar

	Sham	T	T-DT	T-DT-S	T-DT-NAC	T-DT-Resveretro l	p
TAS	1.03±0.09	0.91±0.13	0.86±0.04	0.89±0.05	1.25±0.14	1.22±0.11	<0.001
TOS	56.41±3.17	53.42±7.51	84.28±11.05	85.83±9.59	61.94±11.80	59.46±8.83	<0.001
OSI	5.50±0.33	6.28±1.68	8.75±0.59	8.44±1.16	4.82±0.90	4.80±0.59	<0.001
Arilesteraz	113.13±13.34	122.64±19.53	130.55±8.68	111.32±16.55	129.80±29.81	115.12±20.27	0.259
Looh	34.80±7.65	25.29±11.14	16.72±1.71	39.49±10.19	28.30±4.88	33.56±7.07	<0.001
Pon	99.55±23.60	151.01±32.58	158.27±32.65	122.81±28.53	120.60±27.31	116.40±25.41	0.005
Seruloplazmin	744.22±35.64	685.95±47.85	707.54±62.38	691.63±38.82	695.33±40.43	704.05±22.35	0.172
Sh	0.34±0.09	0.32±0.09	0.25±0.02	0.37±0.08	0.34±0.06	0.40±0.06	0.017
TNF-α	8.08±1.87	9.68±3.18	19.14±4.64	18.27±4.85	8.68±1.88	7.85±2.08	<0.001

Tablo-10: Çalışmaya dâhil Edilen 42 Ratın Biyokimyasal Parametreleri

	TAS	TOS	OSİ	Arilesteraz	looh
sham-1	0,99	58,55	5,94	105,95	36,58
Sham-2	0,95	61,45	5,44	120	39,57
Sham-3	1,1	52,9	5,48	103,6	48,63
Sham-4	0,97	57,95	5,63	112,27	34,3
Sham-5	1,01	52,65	5,21	125,73	26,67
Sham-6	1,21	56,35	5,01	93,24	28,88
Sham-7	1,01	55,05	5,87	131,11	29,02
Torsiyon group-1	0,85	52,29	6,34	139,46	16,82
Torsiyon group-2	0,85	8,63	6,28	126,26	19,79
Torsiyon group-3	0,98	42,36	4,42	136,65	29,95
Torsiyon group-4	0,92	55,63	7,03	105,96	44,63
Torsiyon group-5	0,69	50,27	9,34	135,22	16,88
Torsiyon group-6	0,96	59,63	6,23	128,7	15,16
Torsiyon group-7	1,12	65,19	4,36	86,26	33,87
Torsiyon – detorsiyon group-1	0,85	85,48	8,55	134,65	16,02
Torsiyon – detorsiyon group-2	0,85	83,1	8,34	139,46	16,82
Torsiyon – detorsiyon group-3	0,9	92,47	8,54	126,26	19,79
Torsiyon – detorsiyon group-4	0,85	99,9	9,55	135,93	14,66
Torsiyon – detorsiyon group-5	0,89	64,63	8,53	113,7	17,73
Torsiyon – detorsiyon group-6	0,95	78,66	8,12	135,22	16,88
Torsiyon – detorsiyon group-7	0,8	85,73	9,63	128,7	15,16
Torsiyon – detorsiyon - salin group-1	0,85	92,25	8,72	86,26	33,87
Torsiyon – detorsiyon - salin group-2	0,9	82,36	7,76	136,65	29,95
Torsiyon – detorsiyon - salin group-3	0,89	79,6	8,5	105,96	44,63
Torsiyon – detorsiyon - salin group-4	0,91	85,25	7,65	125,36	30,66
Torsiyon – detorsiyon - salin group-5	0,85	85,7	9,31	116,7	32,44
Torsiyon – detorsiyon - salin group-6	0,85	72,8	6,85	107,09	50,12
Torsiyon – detorsiyon - salin group-7	0,99	102,85	10,35	101,22	54,76
Torsiyon – detorsiyon + NAC-1	1,55	78,62	4,45	105,67	20,31
Torsiyon – detorsiyon + NAC-2	1,2	43,06	3,59	133,52	24,39
Torsiyon – detorsiyon + NAC-3	1,1	50,48	5,05	129,37	28,56
Torsiyon – detorsiyon + NAC-4	1,2	67,27	5,27	147,53	29,65
Torsiyon – detorsiyon + NAC-5	1,17	61,28	6,32	110,17	29,25

Torsiyon – detorsiyon + NAC-6	1,2	67,06	5,1	97,73	30,03
Torsiyon – detorsiyon + NAC-7	1,33	65,84	4,02	184,64	35,94
Torsiyon – detorsiyon + Resveretrol-1	1,29	60,82	4,49	116,55	37,98
Torsiyon – detorsiyon + Resveretrol-2	1,2	53,44	4,86	129,15	41,13
Torsiyon – detorsiyon + Resveretrol-3	1,08	43,13	3,99	81,9	22,44
Torsiyon – detorsiyon + Resveretrol-4	1,1	64,79	5,89	110,56	33,51
Torsiyon – detorsiyon + Resveretrol-5	1,3	64,52	4,96	100,39	37,71
Torsiyon – detorsiyon + Resveretrol-6	1,2	59,63	4,97	144,6	25,17
Torsiyon – detorsiyon + Resveretrol-7	1,41	69,93	4,49	122,71	37,02

	pon	seruloplazmin	sh	TNFa
sham-1	114,66	703	0,41	6,11
Sham-2	119,2	785,33	0,4	9,78
Sham-3	119,22	746,48	0,2	9,2
Sham-4	81,91	698,38	0,23	6,89
Sham-5	61,3	758,5	0,31	5,76
Sham-6	83,46	731,68	0,45	10,55
Sham-7	117,16	786,25	0,39	8,32
Torsiyon group-1	197,77	765,9	0,24	9,2
Torsiyon group-2	125,45	625,48	0,3	7,89
Torsiyon group-3	118,93	733,53	0,47	6,25
Torsiyon group-4	164,46	666,93	0,44	10,52
Torsiyon group-5	184,68	672,29	0,27	12,18
Torsiyon group-6	149,17	680,8	0,23	6,66
Torsiyon group-7	116,61	656,75	0,35	15,12
Torsiyon – detorsiyon group-1	171,2	806,32	0,23	21,99
Torsiyon – detorsiyon group-2	197,77	765,9	0,24	21,99
Torsiyon – detorsiyon group-3	125,45	625,48	0,3	23,86
Torsiyon – detorsiyon group-4	172,5	674,42	0,26	10,55
Torsiyon – detorsiyon group-5	107,18	727,61	0,26	18,21
Torsiyon – detorsiyon group-6	184,68	672,29	0,27	15,87
Torsiyon – detorsiyon group-7	149,17	680,8	0,23	21,53
Torsiyon – detorsiyon - salin group-1	116,61	656,75	0,35	24,72
Torsiyon – detorsiyon - salin group-2	118,93	733,53	0,47	23,24
Torsiyon – detorsiyon - salin group-3	164,46	666,93	0,44	20,12

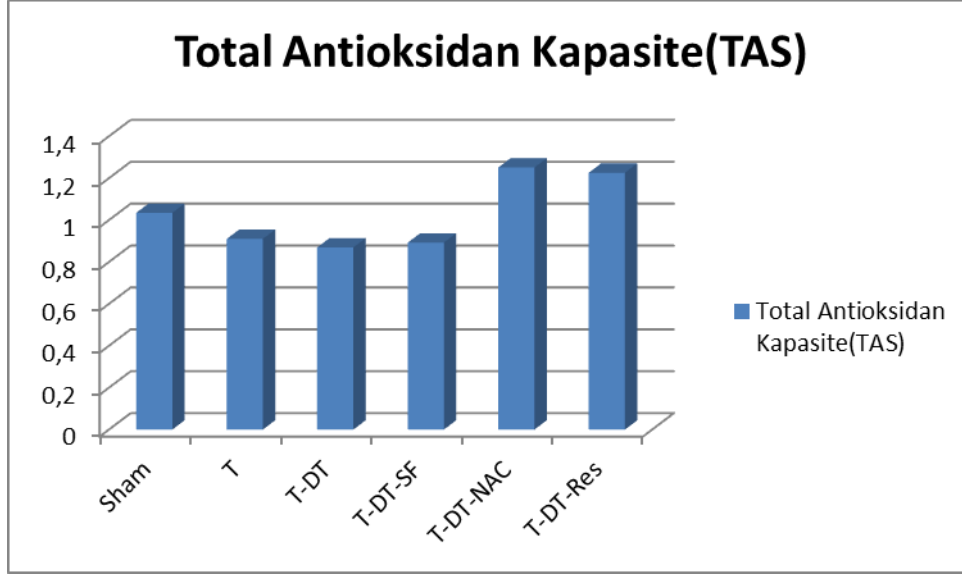
Torsiyon – detorsiyon - salin group-4	144,53	727,98	0,36	13,15
Torsiyon – detorsiyon - salin group-5	138,15	737,23	0,47	15,57
Torsiyon – detorsiyon - salin group-6	92,92	660,45	0,25	18,95
Torsiyon – detorsiyon - salin group-7	84,11	658,6	0,31	12,14
Torsiyon – detorsiyon + NAC-1	138,02	641,03	0,26	6,25
Torsiyon – detorsiyon + NAC-2	116,64	649,35	0,37	8,52
Torsiyon – detorsiyon + NAC-3	128,86	679,88	0,41	10,18
Torsiyon – detorsiyon + NAC-4	128,3	729,83	0,45	8,07
Torsiyon – detorsiyon + NAC-5	132,19	721,5	0,27	11,86
Torsiyon – detorsiyon + NAC-6	89,42	699,3	0,33	8,83
Torsiyon – detorsiyon + NAC-7	180,79	746,47	0,36	7,07
Torsiyon – detorsiyon + Resveretrol-1	96,38	696,53	0,44	6,07
Torsiyon – detorsiyon + Resveretrol-2	115,54	702,08	0,48	8,91
Torsiyon – detorsiyon + Resveretrol-3	79,98	713,18	0,44	6,66
Torsiyon – detorsiyon + Resveretrol-4	116,64	690,97	0,28	5,42
Torsiyon – detorsiyon + Resveretrol-5	147,74	746,47	0,37	7,1
Torsiyon – detorsiyon + Resveretrol-6	108,86	674,32	0,41	9,76
Torsiyon – detorsiyon + Resveretrol-7	149,69	704,85	0,43	11,07

4.1.1.Gruplara Göre Total Antioksidan Seviyesinin Kapasite (TAS) Değerlendirilmesi

TAS açısından yapılan değerlendirmede; gruplar arasında anlamlı bir farklılığın olduğu saptandı ($p < 0.001$, Tablo-11). En yüksek TAS düzeyinin NAC grubunda (1.25 ± 0.14), en düşük TAS düzeyinin ise T-DT grubunda (0.86 ± 0.04) olduğu görüldü. NAC ve Resveratrol grupları arasında yapılan değerlendirmede ise her iki ilacın TAS düzeyini arttırmada eşit etkinlikte olduğu gözlemlendi (1.25 ± 0.14 , 1.22 ± 0.11 , $p = 0.988$, Tablo-12)

Tablo-11: TAS değerleri için tek yönlü varyans analizi

Test	p değeri	Sonuç
Tek yönlü varyans analizi	<0,001	Gruplara göre TAS değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.



Tablo-12: Gruplara göre TAS düzeyi dağılımı

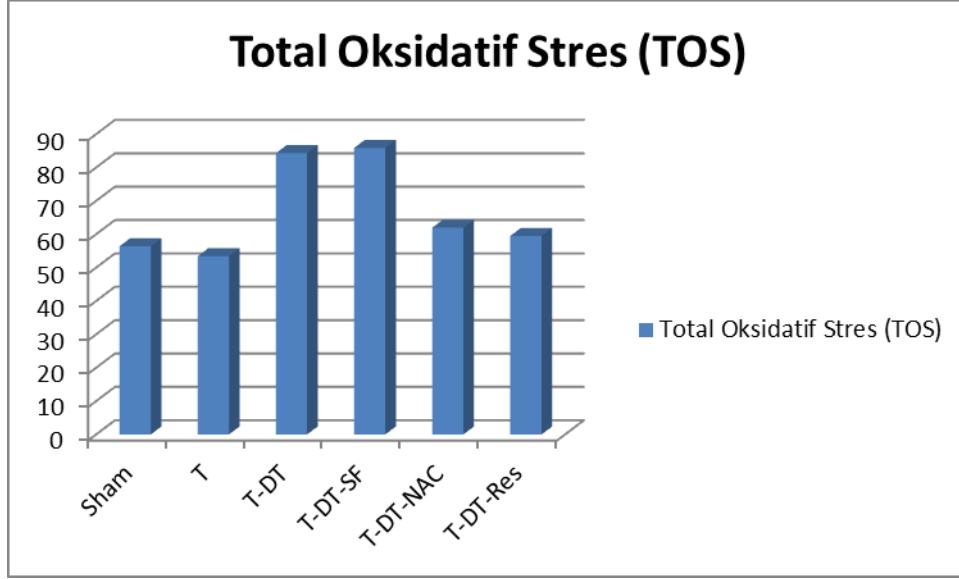
4.1.2. Gruplara Göre Total Oksidan Seviyesinin(TOS) Değerlendirilmesi:

TOS açısından yapılan değerlendirmede gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p < 0.001$, Tablo-13). En yüksek TOS düzeyi T-DT-SF grubunda izlenirken (85.83 ± 9.59). En düşük TOS düzeyi ise sham grubunda izlendi (53.42 ± 7.51). T-DT-SF grubu ile NAC ve Resveratrol grupları arasında yapılan değerlendirmede her iki ilacın TOS seviyesinin anlamlı ölçüde azalttığı tespit edildi ($p < 0.001$, $p < 0.001$). NAC ve Resveratrol grupları arasında yapılan değerlendirmede TOS düzeyi açısından anlamlı bir fark izlenmedi. (61.94 ± 11.80 , 59.46 ± 8.83 , $p = 0.995$, Tablo 14)

Değerlendirmede parametrik testlerden tek yönlü varyans analizi testi kullanıldı,

Tablo-13: TOS değerleri için tek yönlü varyans analizi

Test	p değeri	Sonuç
Tek yönlü varyans analizi	< 0.001	Gruplara göre TOS değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.



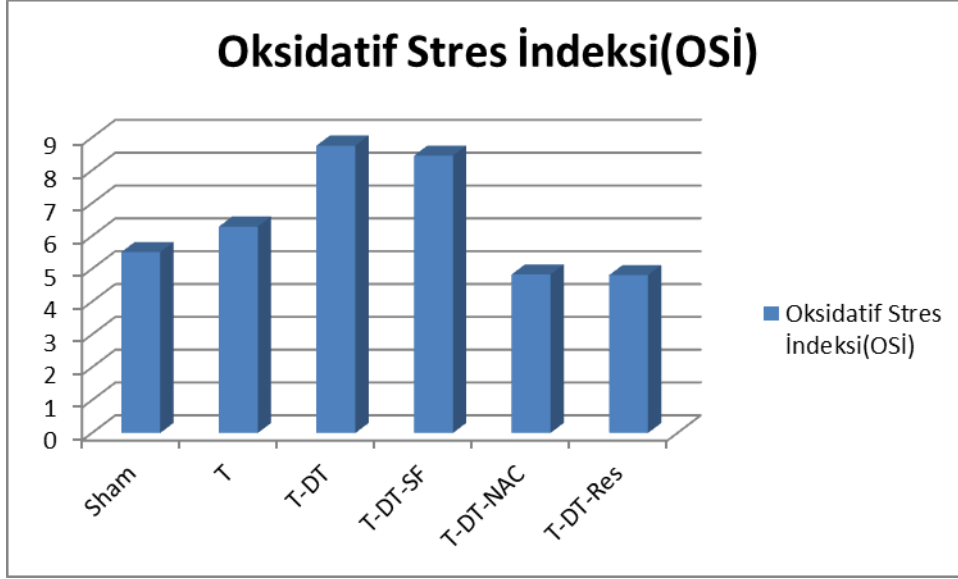
Tablo-14: Gruplara göre TOS düzeyi dağılımı

4.1.3. Gruplara Göre Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Değerlendirilmesi

OSİ açısından yapılan değerlendirmede gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu izlendi ($P < 0.001$, Tablo-15). En yüksek OSİ değeri T-DT grubunda izlenirken (8.75 ± 0.59) en düşük OSİ değeri ise Resveratrol grubunda izlendi (4.80 ± 0.59). T-DT grubu ile NAC ve Resveratrol grupları arasında yapılan değerlendirmede her iki ilacın OSİ değerini anlamlı azalttığı izlendi ($p < 0.001$, $p < 0.001$). NAC ve Resveratrol gruplarında anlamlı bir farklılık izlenmedi (4.82 ± 0.90 , 4.80 ± 0.59 , $p = 0.965$, Tablo-16).

Tablo-15: OSİ değerleri için tek yönlü varyans analizi

Test	p değeri	Sonuç
Tek yönlü varyans analizi	< 0.001	Gruplara göre OSİ değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.



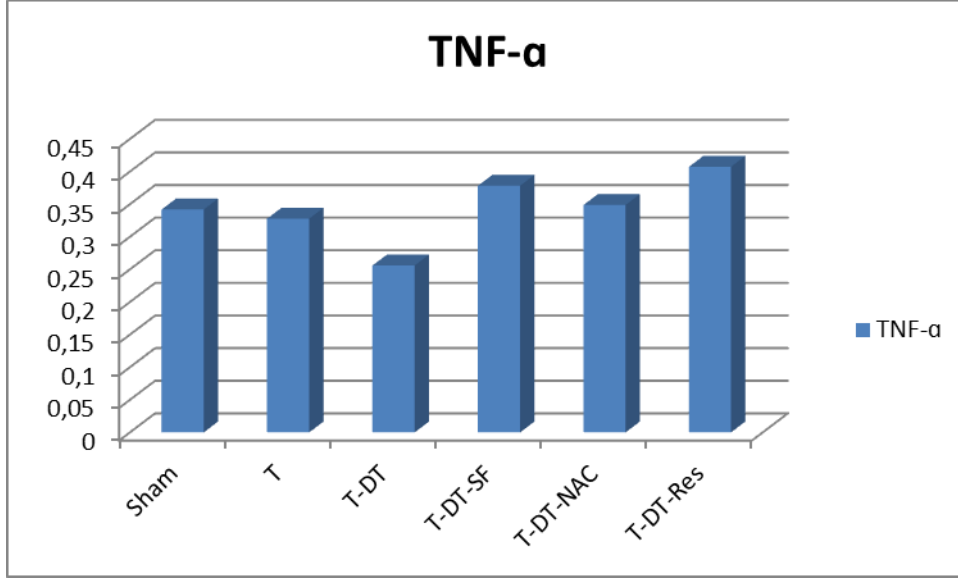
Tablo-16: Gruplara göre OSİ düzeyi dağılımı

4.1.4. Gruplara Göre TNF-alfa Değerlerinin Karşılaştırılması

TNF- α açısından yapılan değerlendirmede gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p < 0.001$). En yüksek TNF- α değeri T-DT grubunda izlendi (19.14 ± 4.64). En düşük TNF- α değeri ise Resveratrol grubunda izlendi (7.85 ± 2.08). T-DT grubu ile NAC ve Resveratrol grupları arasında yapılan değerlendirmede TNF- α değerinin ilaç kullanan grupta anlamlı azaldığı görüldü ($p < 0.001$, $p < 0.001$). NAC ve resveratrol grupları arasında TNF- α değeri açısından anlamlı bir farklılık görülmedi (8.68 ± 1.88 , 7.85 ± 2.08 , $p = 0.968$, tablo-17).

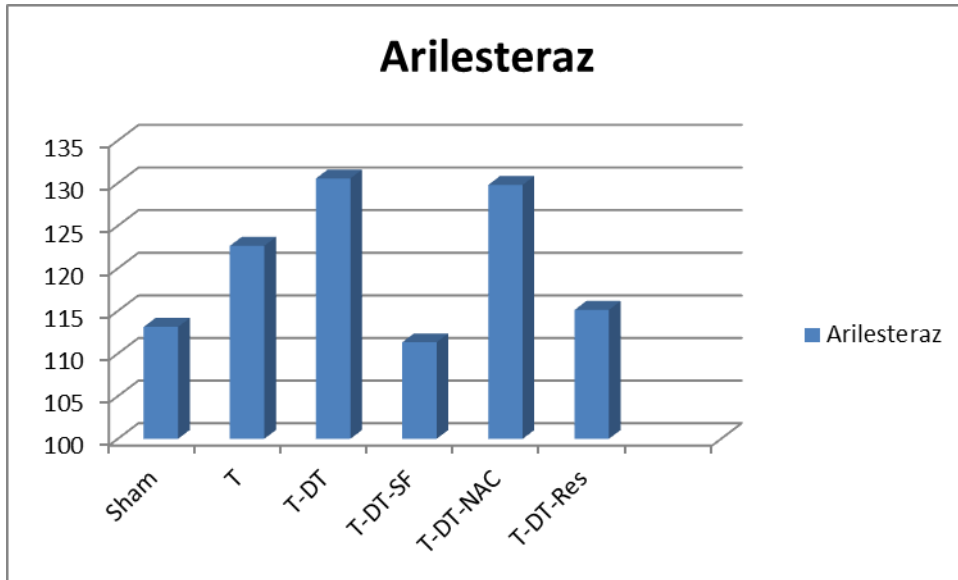
Tablo-18: TNF- α Değerleri İçin Tek Yönlü Varyans Analizi.

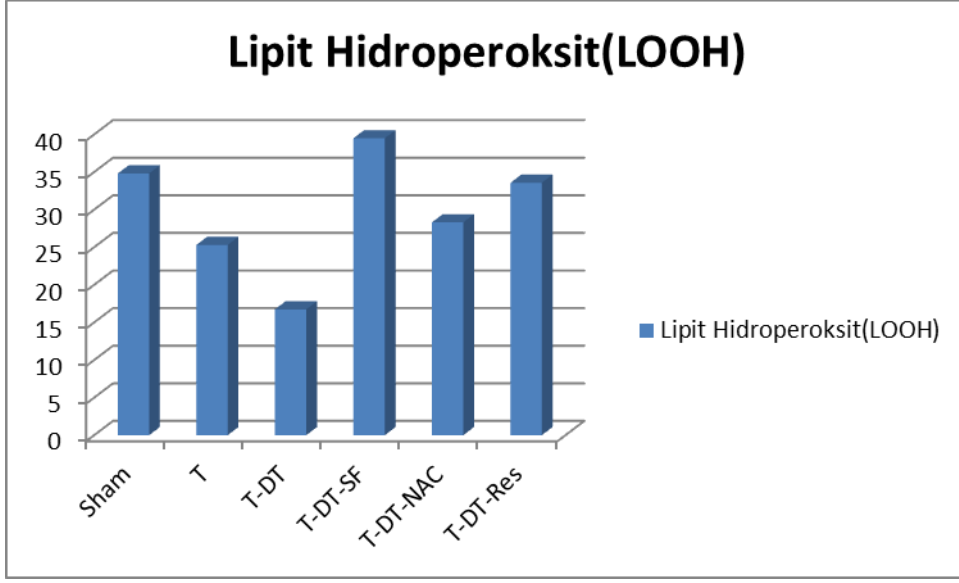
Test	p değeri	Sonuç
Tek yönlü varyans analizi	<0,001	Gruplara göre TNF-alfa değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.



Tablo-19: Gruplara göre TNF- α düzeyi dağılımı

Gruplara Göre Arilesterazın Grafik Olarak Görünümü

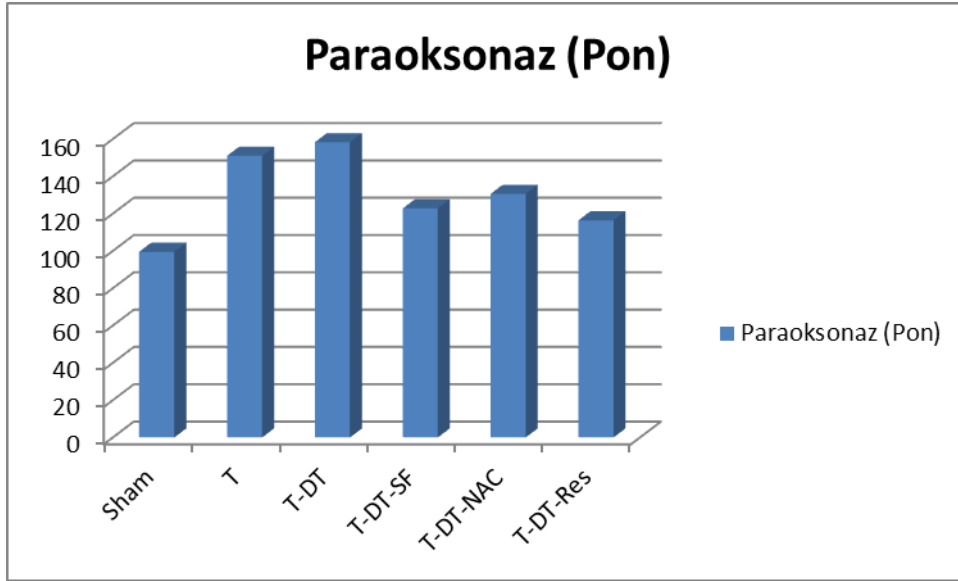




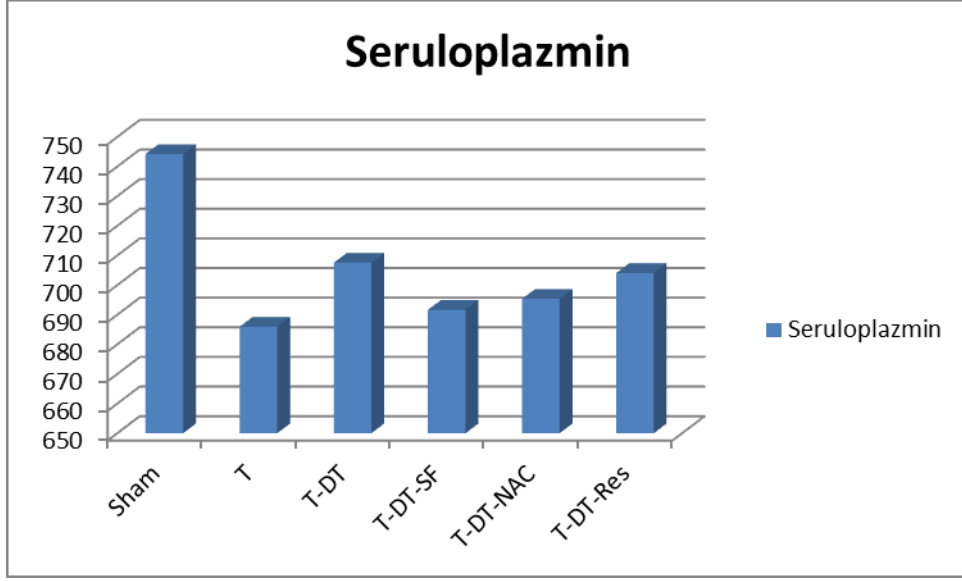
Gruplara
Göre Lipit
Hidroperoksitin
Grafik Olarak
Görünümü

Gruplara
Göre Grafik Olarak
Paraoksonazın (Pon)

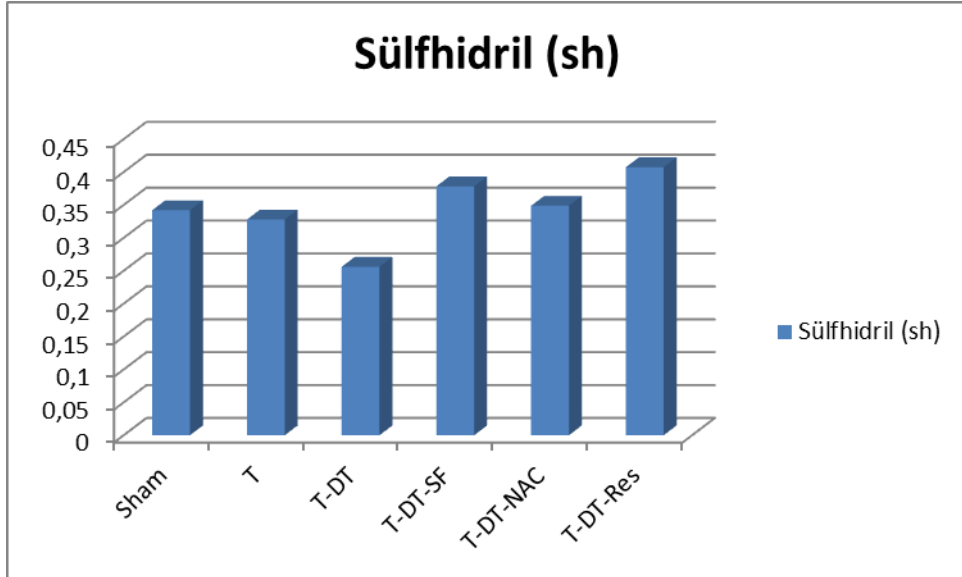
Görünümü



Gruplara Göre Grafik Olarak Seruloplazmin Görünümü



Gruplara Göre Grafik Olarak Sülfhidril (Sh) Görünümü



4.2. Gruplara ait Histopatolojik Bulguların Değerlendirmeleri

Gruplara dâhil edilen rat overlerindeki histopatolojik olarak elde edilen konjesyon, hemoraji, lökosit infiltrasyonu, foll, kül dejenerasyonu, interstisyel ödem, total skor sonuçları tablo 19’da sunulmuştur. Gruplara göre histopatolojik hasarın dağılımı ise Tabo 20’ de sunulmuştur.

Tablo-20: Gruplara göre histopatolojik hasarın dağılımı

	Sham	T	T-DT	T-DT-S	T-DT-NAC	T-DT-Resveretro l	p
Konjesyon	0.28±0.48	1.85±0.37	2.85±0.37	2.57±0.53	1.57±0.53	1.28±0.48	0.001
Hemoraji	0.28±0.48	2.14±0.37	3.00±0.00	2.85±0.37	1.14±0.37	1.76±1.05	0.001
Lökosit infiltrasyonu	0.28±0.48	0.42±0.53	1.57±0.53	1.42±0.78	0.42±0.53	0.42±0.53	0.001
Folikül dejenerasyonu	0.00±0.00	0.28±0.48	0.85±0.37	0.71±0.75	0.14±0.37	0.57±0.78	0.031
Interstisyel ödem	0.14±0.37	2.00±0.57	2.71±0.48	2.14±0.37	0.71±0.75	0.57±0.53	0.001
Total skor	1.00±0.81	6.71±1.38	11.00±1.15	9.71±1.25	3.85±0.89	3.85±0.89	0.001

Tablo-21: Gruplara dâhil edilen rat overlerindeki histopatolojik olarak elde edilen konjesyon, hemoraji,

lökosit infiltrasyonu, follikül dejenerasyonu, interstisyel ödem, total skor sonuçları

	Konjesyon	Hemoraji	Lökosit İnfiltrasyonu
sham-1	Skor 0	Skor 0	Skor 0
Sham-2	Skor 1	Skor 0	Skor 1
Sham-3	Skor 1	Skor 1	Skor 0
Sham-4	Skor 0	Skor 0	Skor 0
Sham-5	Skor 0	Skor 1	Skor 0
Sham-6	Skor 0	Skor 0	Skor 1
Sham-7	Skor 0	Skor 0	Skor 0
Torsiyon group-1	Skor 2	Skor 2	Skor 1
Torsiyon group-2	Skor 2	Skor 2	Skor 0
Torsiyon group-3	Skor 2	Skor 2	Skor 0
Torsiyon group-4	Skor 2	Skor 3	Skor 1
Torsiyon group-5	Skor 2	Skor 2	Skor 0
Torsiyon group-6	Skor 2	Skor 2	Skor 0
Torsiyon group-7	Skor 1	Skor 2	Skor 1
Torsiyon – detorsiyon group-1	Skor 3	Skor 3	Skor 2
Torsiyon – detorsiyon group-2	Skor 2	Skor 3	Skor 2
Torsiyon – detorsiyon group-3	Skor 3	Skor 3	Skor 1
Torsiyon – detorsiyon group-4	Skor 3	Skor 3	Skor 2
Torsiyon – detorsiyon group-5	Skor 3	Skor 3	Skor 1
Torsiyon – detorsiyon group-6	Skor 3	Skor 3	Skor 2
Torsiyon – detorsiyon group-7	Skor 3	Skor 3	Skor 1
Torsiyon – detorsiyon - salin group-1	Skor 3	Skor 3	Skor 2
Torsiyon – detorsiyon - salin group-2	Skor 3	Skor 3	Skor 1
Torsiyon – detorsiyon - salin group-3	Skor 3	Skor 3	Skor 1
Torsiyon – detorsiyon - salin group-4	Skor 2	Skor 3	Skor 1
Torsiyon – detorsiyon - salin group-5	Skor 3	Skor 2	Skor 3
Torsiyon – detorsiyon - salin group-6	Skor 2	Skor 3	Skor 1
Torsiyon – detorsiyon - salin group-7	Skor 2	Skor 3	Skor 1

Torsiyon – detorsiyon + NAC-1	Skor 2	Skor 1	Skor 0
Torsiyon – detorsiyon + NAC-2	Skor 1	Skor 1	Skor 1
Torsiyon – detorsiyon + NAC-3	Skor 1	Skor 1	Skor 1
Torsiyon – detorsiyon + NAC-4	Skor 2	Skor 1	Skor 0
Torsiyon – detorsiyon + NAC-5	Skor 1	Skor 1	Skor 1
Torsiyon – detorsiyon + NAC-6	Skor 2	Skor 1	Skor 0
Torsiyon – detorsiyon + NAC-7	Skor 2	Skor 2	Skor 0
Torsiyon – detorsiyon + Resveretrol-1	Skor 1	Skor 1	Skor 0
Torsiyon – detorsiyon + Resveretrol-2	Skor 1	Skor 1	Skor 1
Torsiyon – detorsiyon + Resveretrol-3	Skor 1	Skor 2	Skor 0
Torsiyon – detorsiyon + Resveretrol-4	Skor 1	Skor 1	Skor 1
Torsiyon – detorsiyon + Resveretrol-5	Skor 1	Skor 1	Skor 0
Torsiyon – detorsiyon + Resveretrol-6	Skor 2	Skor 1	Skor 1
Torsiyon – detorsiyon + Resveretrol-7	Skor 2	Skor 1	Skor 0

	Folikül Dejenerasyonu	Ödem	Toplam Skor
sham-1	Skor 0	Skor 0	Skor 0
Sham-2	Skor 0	Skor 0	Skor 2
Sham-3	Skor 0	Skor 0	Skor 2
Sham-4	Skor 0	Skor 1	Skor 1
Sham-5	Skor 0	Skor 0	Skor 1
Sham-6	Skor 0	Skor 0	Skor 1
Sham-7	Skor 0	Skor 0	Skor 0
Torsiyon group-1	Skor 1	Skor 2	Skor 8
Torsiyon group-2	Skor 0	Skor 2	Skor 6
Torsiyon group-3	Skor 0	Skor 1	Skor 5
Torsiyon group-4	Skor 0	Skor 3	Skor 9
Torsiyon group-5	Skor 0	Skor 2	Skor 6
Torsiyon group-6	Skor 0	Skor 2	Skor 6
Torsiyon group-7	Skor 1	Skor 2	Skor 7
Torsiyon – detorsiyon group-1	Skor 1	Skor 3	Skor 12
Torsiyon – detorsiyon group-2	Skor 1	Skor 3	Skor 11
Torsiyon – detorsiyon group-3	Skor 0	Skor 2	Skor 9
Torsiyon – detorsiyon group-4	Skor 1	Skor 3	Skor 12
Torsiyon – detorsiyon group-5	Skor 1	Skor 2	Skor 10
Torsiyon – detorsiyon group-6	Skor 1	Skor 3	Skor 12
Torsiyon – detorsiyon group-7	Skor 1	Skor 3	Skor 11
Torsiyon -detorsiyon - salingroup-1	Skor 1	Skor 3	Skor 12
Torsiyon – detorsiyon - salin group-2	Skor 1	Skor 2	Skor 10
Torsiyon – detorsiyon - salin group-3	Skor 0	Skor 2	Skor 9
Torsiyon – detorsiyon - salin group-4	Skor 2	Skor 2	Skor 10
Torsiyon – detorsiyon - salin group-5	Skor 0	Skor 2	Skor 10
Torsiyon – detorsiyon - salin group-6	Skor 1	Skor 2	Skor 9
Torsiyon – detorsiyon - salin group-7	Skor 0	Skor 2	Skor 8
Torsiyon – detorsiyon + NAC-1	Skor 1	Skor 0	Skor 4
Torsiyon – detorsiyon + NAC-2	Skor 0	Skor 2	Skor 5
Torsiyon – detorsiyon + NAC-3	Skor 0	Skor 0	Skor 3
Torsiyon – detorsiyon + NAC-4	Skor 0	Skor 1	Skor 4
Torsiyon – detorsiyon + NAC-5	Skor 0	Skor 0	Skor 3
Torsiyon – detorsiyon + NAC-6	Skor 0	Skor 1	Skor 3
Torsiyon – detorsiyon + NAC-7	Skor 0	Skor 1	Skor 5

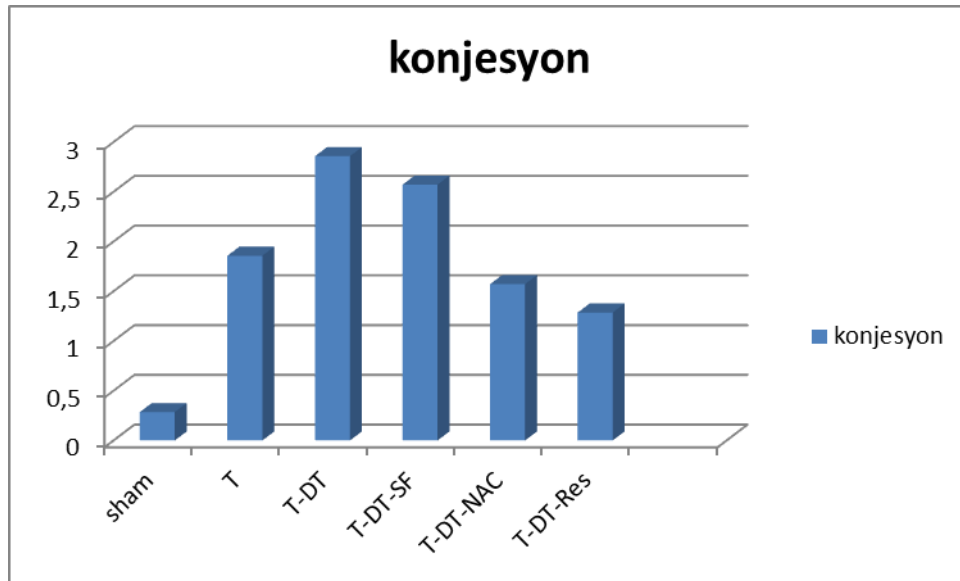
Torsiyon – detorsiyon + Resveretrol-1	Skor 2	Skor 0	Skor 4
Torsiyon – detorsiyon + Resveretrol-2	Skor 0	Skor 0	Skor 3
Torsiyon – detorsiyon + Resveretrol-3	Skor 1	Skor 1	Skor 4
Torsiyon – detorsiyon + Resveretrol-4	Skor 1	Skor 1	Skor 5
Torsiyon – detorsiyon + Resveretrol-5	Skor 0	Skor 1	Skor 3
Torsiyon – detorsiyon + Resveretrol-6	Skor 0	Skor 1	Skor 5
Torsiyon – detorsiyon + Resveretrol-7	Skor 0	Skor 0	Skor 3

4.2. Patolojik Verilerin Değerlendirilmesi

Histopatolojik hasar açısından kullanılan konjesyon parametresi açısından yapılan değerlendirmede; gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p<0.001$). En az konjesyon hasarının sham grubunda (0.28 ± 0.48), buna karşın en yüksek hasar skorunun ise T-DT grubunda (2.85 ± 0.37) olduğu görüldü. T-DT grubu ile NAC ve Resveratrol grupları arasında yapılan değerlendirmede ise; ilaç kullanılan gruplarda konjesyon hasarının istatistiksel açıdan önemli oranda azaldığı saptandı ($p<0.001$, $p<0.001$, Tablo-5). NAC ve Resveratrol grupları arasında yapılan değerlendirmede ise her iki ilacın konjesyon hasarını azaltmada eşit etkinlikte olduğu görüldü (1.57 ± 0.53 , 1.28 ± 0.48 , $p=0.978$).

Tablo-22: Konjesyon değerleri için tek yönlü varyans analizi

Test	p değeri	Sonuç
Tek yönlü varyans analizi	$<0,001$	Gruplara göre konjesyon değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.



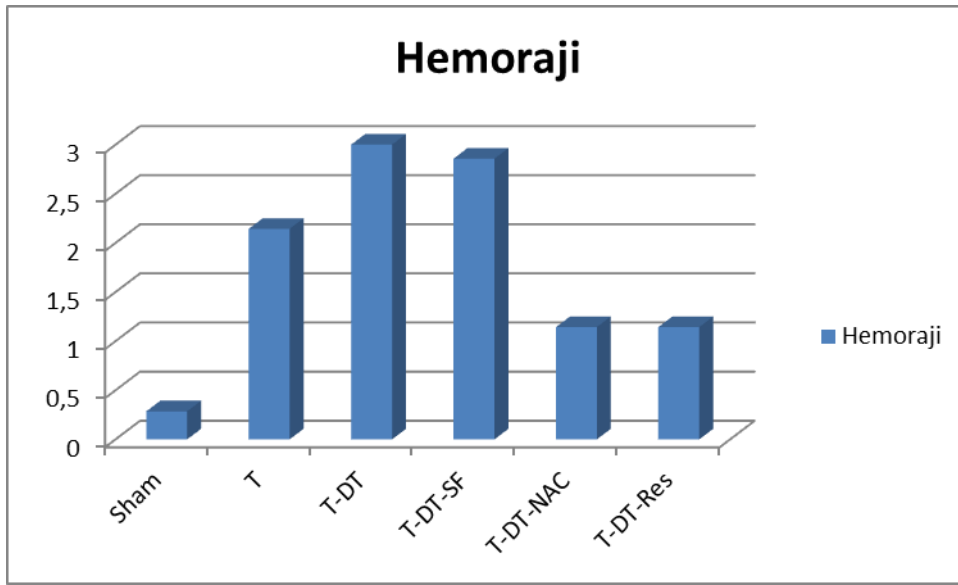
Tablo-23: Gruplara Göre Konjesyon Düzeyi Dağılımı

Hemoraji açısından yapılan histopatolojik değerlendirmede; gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p<0.001$). En az hemoraji hasarının sham grubunda (0.28 ± 0.48), buna karşın en yüksek hasar skorunun ise T-DT grubunda (2.85 ± 0.37) olduğu görüldü. T-DT grubu ile NAC ve Resveratrol grupları arasında yapılan değerlendirmede ise; ilaç kullanılan gruplarda hemoraji hasarının istatistiksel açıdan önemli

oranda azaldığı saptandı ($p<0.001, p<0.001$, Tablo-5). NAC ve Resveratrol grupları arasında yapılan değerlendirmede ise her iki ilacın hemoraji hasarını azaltmada eşit etkinlikte olduğu görüldü ($1.14\pm 0.37, 1.14\pm 0.37, p=0.998$).

Tablo-24: Hemoraji değerleri için tek yönlü varyans analizi

Test	p değeri	Sonuç
Tek yönlü varyans analizi	$<0,001$	Gruplara göre hemoraji değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.



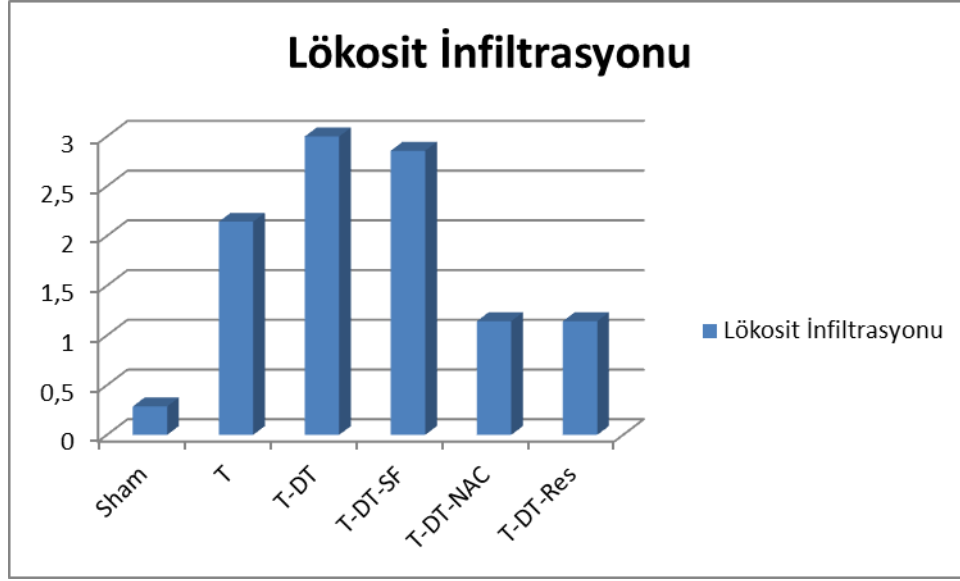
Tablo-25: Gruplara Göre Hemoraji Düzeyi Dağılımı

Lökosit infiltrasyonu açısından yapılan histopatolojik değerlendirmede; gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0.001$). En az lökosit infiltrasyonu hasarı sham grubunda (0.28 ± 0.48), buna karşın en yüksek hasar skorunun ise T-DT grubunda (1.57 ± 0.53) olduğu görüldü.

T-DT grubu ile NAC ve Resveratrol grupları arasında yapılan değerlendirmede ise; ilaç kullanılan gruplarda lökosit infiltrasyonu hasarının istatistiksel açıdan önemli oranda azaldığı saptandı ($p=0.01, p=0.011$, Tablo-5). NAC ve Resveratrol grupları arasında yapılan değerlendirmede ise her iki ilacın lökosit infiltrasyonu hasarını azaltmada eşit etkinlikte olduğu görüldü ($0.42\pm 0.53, 0.42\pm 0.53, p=0.998$).

Tablo-26: Lökosit İnfiltrasyonu değerleri için tek yönlü varyans analizi

Test	p değeri	Sonuç
Tek yönlü varyans analizi	<0,001	Gruplara göre lökosit infiltrasyonu değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

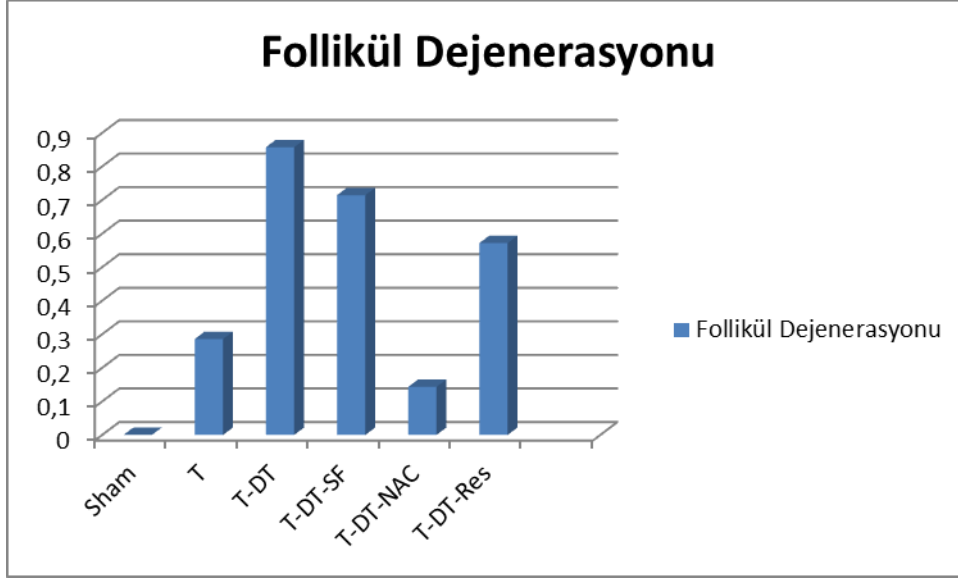


Tablo-27: Gruplara Göre Lökosit İnfiltrasyonu Düzeyi Dağılımı

Folikül Dejenerasyonu açısından yapılan histopatolojik değerlendirmede; gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0.031$). En az follikül dejenerasyonu hasarı sham grubunda (0.00 ± 0.00), buna karşın en yüksek hasar skorunun ise T-DT grubunda (0.87 ± 0.37) olduğu görüldü. T-DT grubu dışında geriye kalan tüm gruplarda follikül dejenerasyonun eşit olarak oluştuğu görüldü.

Tablo-28: Follikül Dejenerasyonu Değerleri İçin Tek Yönlü Varyans Analizi

Test	p değeri	Sonuç
Tek yönlü varyans analizi	0.031	T-DT grubu dışında diğer gruplar arasında follikül dejenerasyonu değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

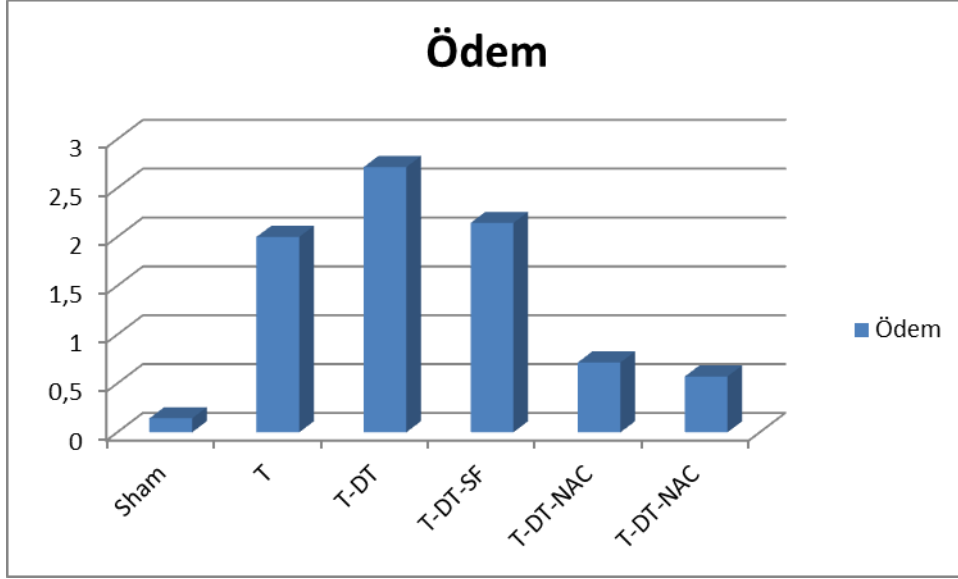


Tablo-29: Gruplara Göre Folikül Dejenerasyonu Düzeyi Dağılımı

Ödem açısından yapılan histopatolojik değerlendirmede; gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p < 0.001$). En az ödem hasarının sham grubunda (0.14 ± 0.37), buna karşın en yüksek hasar skorunun ise T-DT grubunda (2.71 ± 0.48) olduğu görüldü. T-DT grubu ile NAC ve Resveratrol grupları arasında yapılan değerlendirmede ise; ilaç kullanılan gruplarda ödem hasarının istatistiksel açıdan önemli oranda azaldığı saptandı ($p < 0.001, p < 0.001$, Tablo-5). NAC ve Resveratrol grupları arasında yapılan değerlendirmede ise her iki ilacın ödem hasarını azaltmada eşit etkinlikte olduğu görüldü ($0.71 \pm 0.75, 0.57 \pm 0.53, p = 0.978$).

Tablo-30: Ödem Değerleri İçin Tek Yönlü Varyans Analizi

Test	p değeri	Sonuç
Tek yönlü varyans analizi	$< 0,001$	Gruplara göre ödem değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

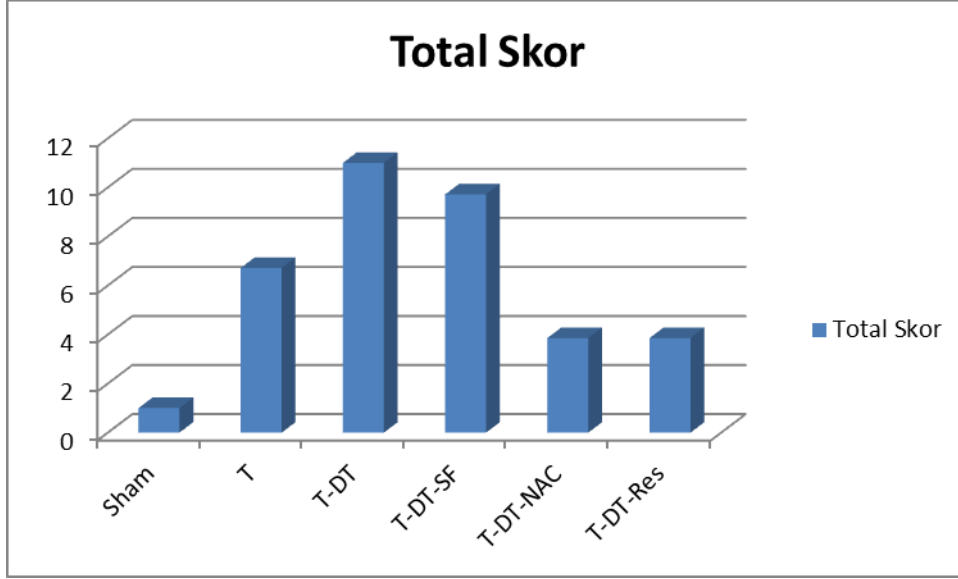


Tablo-31: Gruplara Göre Ödem Düzeyi Dağılımı

Total skor açısından yapılan histopatolojik değerlendirilmede; gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p < 0.001$). En az total skor hasarının sham grubunda (1.00 ± 0.81), buna karşın en yüksek hasar skorunun ise T-DT grubunda (11.00 ± 1.15) olduğu görüldü. T-DT grubu ile NAC ve Resveratrol grupları arasında yapılan değerlendirmede ise; ilaç kullanılan gruplarda total skor hasarının istatistiksel açıdan önemli oranda azaldığı saptandı ($p < 0.001, p < 0.001$, Tablo-5). NAC ve Resveratrol grupları arasında yapılan değerlendirmede ise her iki ilacın total hasar skorunu azaltmada eşit etkinlikte olduğu görüldü ($3.81 \pm 0.89, 3.85 \pm 0.89, p = 0.997$).

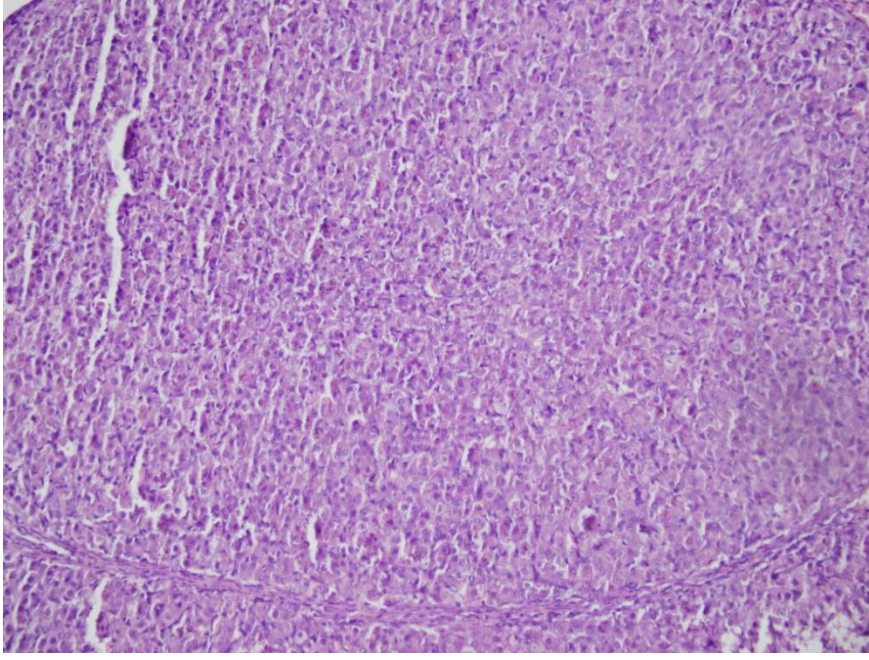
Tablo-32: Total skor değerleri için tek yönlü varyans analizi

Test	p değeri	Sonuç
Tek yönlü varyans analizi	$< 0,001$	Gruplara göre total skor değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

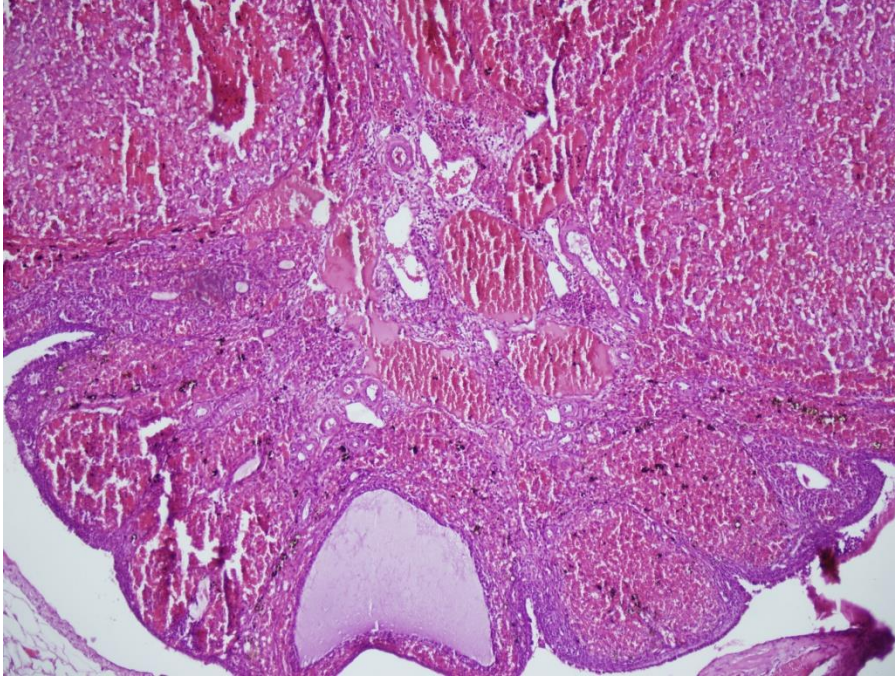


Tablo-33: Gruplara Göre Total Skor Düzeyi Dağılımı

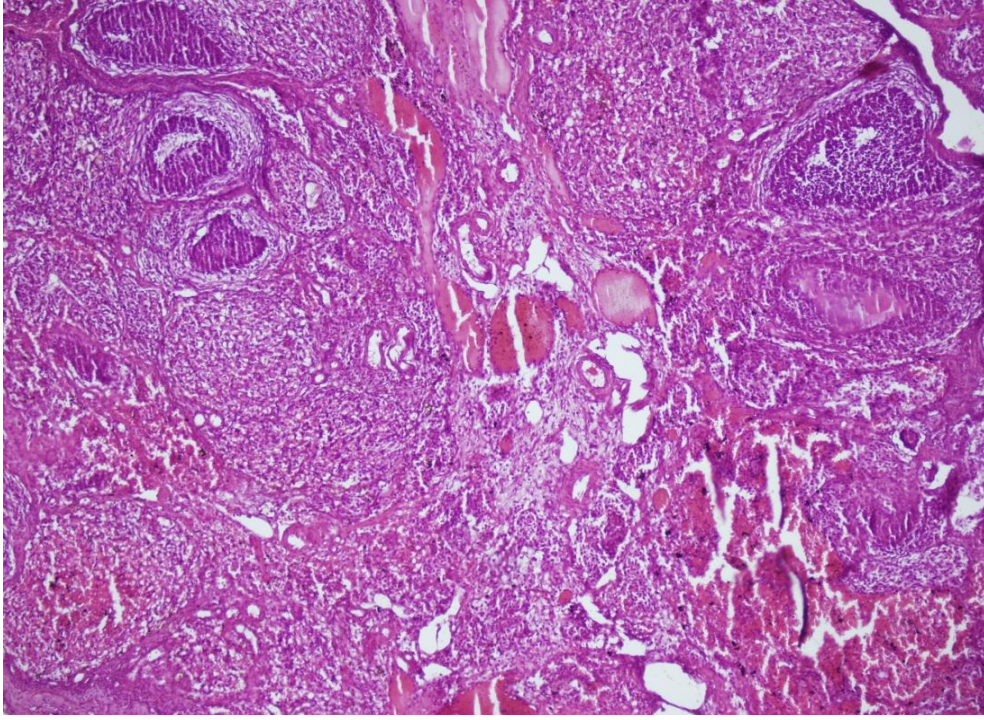
Deney grupları makroskopik olarak değerlendirildiğinde, Sham grubu dışındaki overlerin, ödem, konjesyon, hemoraji ve PMNL artışı bulguları gözlenmiştir. Kontrol grubuna ait ratlardan elde edilen ovaryum örneklerinden alınan 4µm'lik kesitlerin, Hematoksilen&Eozin (H&E) ile boyanarak ışık mikroskop altında değerlendirilmesinde, en dışta tek sıralı kübik epitel yapısında germinal epitel ve epitelin hemen altında yer alan bağ dokusu yapısında tunika albuginea tabakası izlendi. Ovaryumun dış kısmında farklı gelişim aşamasında gelişmekte olan follikülleri içeren korteks ve içte gevşek bağ dokusu yapısında, kollajen ve retiküler lifleri içeren, damar ve sinir dokudan zengin medulla olmak üzere iki kısımdan oluştuğu gözlemlendi. Germinal epitelin ve tunika albugineanın hemen altında, yassı follikül epitel hücreleri ile çevrili, ortasında primer oositin gözlendiği primordiyal folliküller izlendi. Gelişmekte olan primer oositlerde follikül epitel hücrelerinin kübik şekilde gözlendiği, oositin büyümekte olduğu ve çok tabakalı primer oosit yapısında oosit etrafında asidofilik homojen yapıda zona pellusidanın şekillenmiş olduğu izlendi. Antrumun belirmesi ile oluşan sekonder follikül (antral follikül) ve Graff follikülü (Tersiyer follikül) izlendi. Büyüyen oositin etrafında zona pellusida yapısı, granuloza hücrelerinin oositi çevrelemesiyle oluşan korona radiata hücreleri, granuloza hücreleri ile devam eden kumulus ooforus yapısı ve gelişmekte olan büyük antrum izlendi. Follikülün bağ dokusuna komşu kısmında gevşek bağ dokusu yapısında, kan damarlarından zengin teka interna yapısı ve bunun dışında daha yoğun ve sıkı bir bağ dokusu yapısında teka eksterna yapısı gözlemlendi



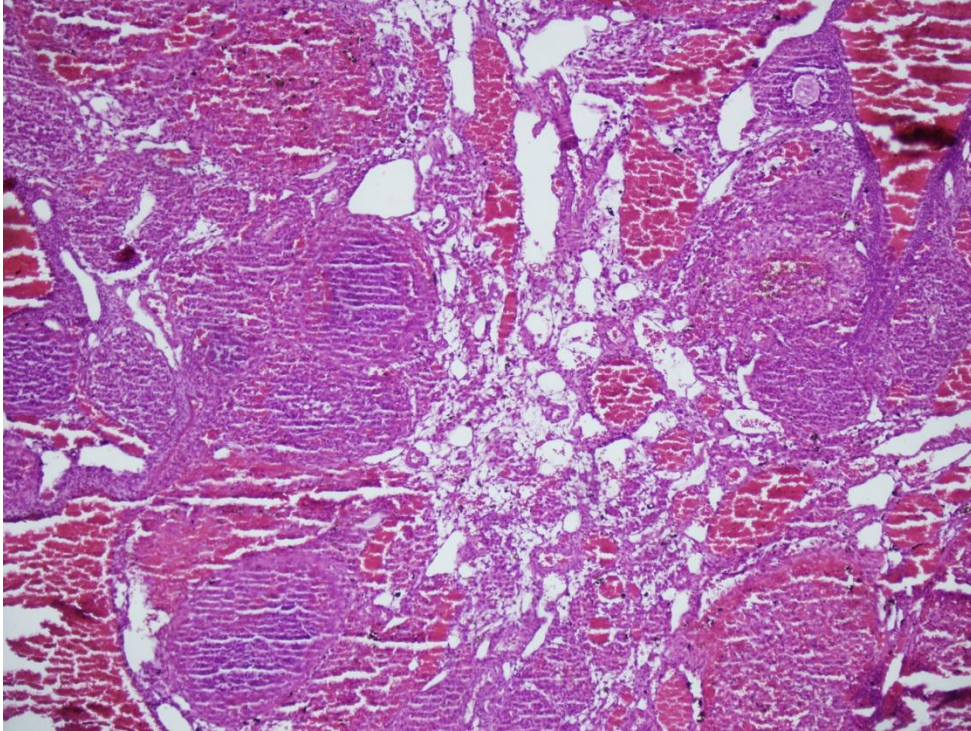
Resim-6: Sham grubuna ait rat overlerinin histopatolojik kesitlerinde düzenli histolojik yapıda over parankimi izlenmektedir (Hematoksilen & Eozin x200)



Resim-7: Torsiyon- detorsiyon grubuna ait rat overlerinin histopatolojik kesitlerinde yaygın alanlarda hemoraji, konjesyon ve fokal alanlarda interstisyel ödem ve folikül dejenerasyonu izlenmektedir (Hematoksilen & Eozin x100)



Resim-8: N-Asetil sistein grubuna ait rat overlerinin histopatolojik kesitlerinde fokal alanlarda hemoraji ve konjesyon alanları ile hafif yoğunlukta interstisyel ödem izlenmektedir (Hematoksilen & Eozin x100)



Resim-9: Resveratrol grubuna ait rat overlerinin histopatolojik kesitlerinde fokal alanlarda hemoraji ve konjesyon alanları ile orta derece yoğunlukta interstisyel ödem izlenmektedir (Hematoksilen & Eozin x100)

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu randomize kontrollü deneysel çalışmamızda; ovaryan torsiyon – detorsiyon uygulanan rat modelinde resveretrol ile N-asetil sistein tedavisinin etkinliğini araştırmayı amaçladık. Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar iskemi – reperfüzyon hasarına bağlı gelişen hem biyokimyasal hem de histopatolojik hasarın azaltılmasında resveretrol ile N-asetil sistein tedavisinin etkili olabileceğini göstermektedir.

Ovaryan vasküler pedikülün kendi ekseninde torsiyonu arteriyal kan akımının azalması ile venöz ve lenfatik drenajın obstrüksiyonu ile sonuçlanır (381). Ovaryan iskemi olarak tanımlanan bu durum over boyutunda artış, hemoraji ve venöz konjesyon ile karakterizedir (386). Torsiyona bağlı olarak kan akımının azalması; ovaryan dokuda laktik asit, hipoksantin ve lipid peroksit düzeyinde artışa neden olur (384,386). Tedavi olarak fertilitenin korunması arzu edilen hastalarda nekrotik görünümde ovaryan doku görünse dahi detorsiyon prosedürü uygulanmalıdır (383). Ancak detorsiyon prosedürü sonrasında ovaryan dokuda; nötrofil infiltrasyonu - aktivasyonu, nitrik oksit, tümör nekrotizan faktör alfa gibi sitokinler ve serbest oksijen radikallerinin üretiminde artış oluşur (380,384,385). İskemi – reperfüzyon hasarı olarak adlandırılan bu durum iskemiden daha fazla doku hasarının oluşumuna neden olur (379,380). Dolayısıyla iskemi - reperfüzyon hasarından korunmak amacıyla reperfüzyon sırasında veya öncesinde antioksidan farmakolojik ajanların kullanımının yararlı olabileceği ileri sürülmektedir (385).

Oksidatif denge serbest oksijen radikallerinin üretimi ve eliminasyonu arasındaki uygunluk, oksidatif stres ise serbest oksijen radikallerinin üretimi ile inaktivasyonunda görevli antioksidanların üretimi arasındaki dengesizlik olarak tanımlanır (382). Ovaryan detorsiyon uygulanan olgularda reperfüzyona sekonder olarak dokudaki oksijen konsantrasyonu artar. Artan oksijen iskemik dokudaki hypoxanthine ve ksantin oksidaz ile tepkimeye girer. Sonuçta doku hasarına yol açan serbest oksijen radikallerinin oluşumu tetiklenir. Artmış serbest oksijen radikallerinin üretimi; hücre membranı ve mitokondrial lipidlerin peroksidasyonuna yol açarak iskemik dokudaki hasarın daha da artmasına neden olur (312).

NAC, 1960'lı yıllardan bu yana, akciğer hastalıklarında mukolitik bir ajan ve asetaminofen hepatotoksitesinde bir antidot olarak kullanılan, tiyol türevi bir amino asittir (312). Son yıllarda, insanlarda ve deneysel hayvan çalışmalarında bir antioksidan olarak kullanımı, giderek yaygınlaşmaktadır (313, 384).

Sun ve ark (396), NAC ve indometazinin intestinal reperfüzyon modeline olan etkilerini gösteren çalışmalarında NAC'ın endotelial ve epitelyal bariyer bütünlüğünü sağladığını göstermişlerdir. Ayrıca çalışmalarında NAC kullanımının proteaz inhibitörlerini ve retikuloendotelial sistem aktivasyonunu azalttığını göstermişlerdir. Yine NAC'ın reperfüzyon zedelenmesini engellemede efektif olduğunu belirlemişlerdir. Başka bir deneysel çalışmada NAC'ın reperfüzyon zedelenmesini önlemek için adezyon

molekül inhibisyonu yaptığını peroksinitriti inhibe ettiğini ve nötrofillerin azalmasını sağladığı gösterilmiştir. Çay A. ve ark (398), testiküler torsiyon nedeniyle gelişen İ-R hasar üzerine yaptıkları çalışmada NAC etkili bulunmuştur. Karaciğer İ-R hasar üzerine yapılan başka bir çalışmada NAC'ı n dokuda trombosit agregasyonu azaltıp, cAMP düzeylerini artırarak İ-R hasarını azalttığı gösterilmiştir (399). Demir ve arkadaş lar (400), İ-R hasarında karaciğerde lipid peroksit düzeylerinin arttığını ve NAC uygulamasının doku lipid peroksit seviyelerinde azalmaya yol açtığını öne sürmüşlerdir. Yapılan diğer bir çalışmada koroner arter injurisine bağlı gelişen İ-R hasarında NAC'ın olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Barsak anastomozlarında iyileşme mekanik, biyokimyasal veya histopatolojik olarak değerlendirilebilir. Mekanik değerlendirme anastomozun patlama veya kopma kuvvetine bakılarak yapılırken biyokimyasal değerlendirme anastomoz bölgesindeki kollajenin yapım hızına, miktarına ve özelliklerine bakılarak yapılır (401).

Resveratrol; 3, 4', 5 trihidroksistilben ve 3, 4', 5 stilbenetriol adları ile bilinir. Cis- ve trans-izomerik formlarında bulunur, ancak cis-izomeri üzüm ekstrelerinde bulunamamıştır. Resveratrol viniferinler isimli polifenol ailesinin ana molekülüdür. Resveratrol'ün doğal antioksidan rolü üç farklı antioksidan mekanizma ile açıklanmaktadır. Bunlar, koenzim Q ile yarışmak ve SOR oluşum yerinde oksidatif zincir kompleksini azaltmak, mitokondride oluşan O_2^- radikalini yakalamak, fenton reaksiyonu ürünleri tarafından indüklenen lipid peroksidasyonunun inhibe etmektir. Birçok çalışmada resveratrol'ün hem O_2^- hem de OH^- radikalini yakalama yeteneğinin olduğu gösterilmiştir. Resveratrol in vitro koşullarda SOR'un zayıf yakalayıcısı olmasına rağmen in vivo olarak güçlü bir antioksidan işlevini görür.

Hoch ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ise İ/R uygulanan köpek alt ekstremitelerinde mannitol ve SOD enziminin nöromusküler koruyucu etkinliği olduğunu saptamışlardır. Bhalodia ve arkadaşları renal arter okluzyonu ile gerçekleştirdikleri İ/R deneysel çalışmasında İ/R gurubunda MDA, BUN ve kreatinin seviyesinin yükseldiğini, SOD, katalaz ve GSHpx enzim aktivitelerinin azaldığını belirttiler (403). Yuan ve arkadaşları, Gedik ve arkadaşları hepaik İ/R hasarını araştırdıkları deneysel çalışmalarda İ/R gurubunda MDA düzeylerinin yükseldiğini, SOD, katalaz ve GSHpx enzim aktivitelerinin azaldığını gösterdiler (404, 405). Diğer bir değerlendirme enzimi olan eritrositlerde ve diğer dokularda, prostetik grup olarak selenyum içeren GSHpx enzimi, indirgenmiş glutatyon tarafından H_2O_2 ve lipid peroksitlerinin parçalanmasını katalize eder; böylece membran lipidlerini ve hemoglobini, peroksidlerin oksidasyonuna karşı korur. Gedik ve arkadaşlarının hepatik İ/R hasarına resveratrol'ün etkisini araştırdıkları deneysel çalışmada İ/R gurubunda MDA düzeylerinin yükseldiğini, SOD, katalaz ve GSHpx enzim aktivitelerinin azaldığını gösterdiler. Resveratrol verilen gurupda değerlerin kontrol gurubuyla benzer olduğunu belirterek resveratrol'ün hepatik İ/R hasarında yararlı olduğunu göstermişlerdir (405).

Literatürde resveratrol dozu 10^{-6} mg/kg ile 20 mg/kg arasında değişmektedir. Huang ve arkadaşlarının serebral iskemide resveratrolün etkinliğini araştırdıkları çalışmada resveratrolü 10^{-6} ile 10^{-3}

mg/kg aralığında değişen farklı dozlarda uygulamışlar ve en etkili dozun o çalışmada kullanılan en yüksek dozlar olan 10^{-4} ve 10^{-3} mg/kg olduğunu saptamışlardır(159). Hassan-Khabbar ve arkadaşlarının'nın yaptığı bir çalışmada karaciğer İ/R hasarında resveratrol 0.02, 0,2, 2 ve 20 mg/kg olmak üzere 4 farklı dozda uygulanmıştır. Düşük dozda resveratrol uygulamasının sitoprotektif olduğu saptanırken, 20 mg/kg dozda resveratrol uygulamasının karaciğerdeki hasarı arttırdığı ve yüksek dozda resveratrolün bir prooksidan madde gibi davrandığı saptanmıştır (132). Gedik ve arkadaşlarının'nın yaptığı diğer bir karaciğer İ/R hasarı çalışmasında resveratrol 10 mg/kg dozda uygulanmış ve bu dozda resveratrolün sitoprotektif etki gösterdiği saptanmıştır (21).

Vücuttaki oksidatif stres düzeyi ile TAS, TOS ile OSI arasında önemli bir korelasyon daha önceden gösterildiğinden dolayı (410, 412), çalışmamızda kan oksidatif stres düzeyini ölçmek amacıyla yukarıda bahsedilen ölçüm yöntemlerini kullanıldı. Torsiyon – detorsiyon uygulanan grupta TOS ve OSI düzeyinin diğer gruplarla kıyaslandığında anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu (84.28 ± 11.05 , 8.75 ± 0.59 , $p<0.001$, $p<0.001$, sırasıyla), buna karşın resveretrol ile N-asetil sistein kullanımının ise kan oksidatif stres parametrelerinde belirgin azalmaya neden olduğunu tespit edildi (1.25 ± 0.14 , 61.94 ± 11.80 , 4.82 ± 0.90 , $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, sırasıyla) değerlerini ve p değerini yaz). Buna karşın resveretrol ile N-asetil sistein kullanımının kan oksidatif stres parametrelerini azaltmada eşit etkinlikte oldukları tespit edildi (4.82 ± 0.90 , 4.80 ± 0.59 , $p=0.965$).

Detorsiyon prosedürü uygulanan olgularda ovaryan dokuda aktive lökosit birikimi ve buna bağlı olarak ta tümör nekrotizan faktör alfa ile serbest oksijen radikallerinin üretiminde artış meydana geldiği ileri sürülmektedir (410, 415). Anti oksidanlar ile inaktive edilemeyen serbest oksijen radikallerinin; direkt sellüler hasar oluşturarak ovaryan dokudaki morfolojik hasarın oluşumunda katkıda bulunduğu bilinmektedir (413,415). Çalışmamızda iskemi – reperfüzyona bağlı gelişen ovaryan histopatolojik hasarı tespit etmek amacıyla Kara M ve ark'nın 2012 yılında tanımladıkları skorlama sistemi kullanıldı (413). Beklenildiği gibi sham grubunda histopatolojik hasar tespit edilmedi. En yüksek doku hasar skoru torsiyon – detorsiyon yapılan grupta izlenirken (11.00 ± 1.15), resveretrol ile N-asetil sistein tedavilerinin ise doku hasar skorunu azaltmada etkin olduğu görüldü (3.85 ± 0.89 , 3.85 ± 0.89 , $p<0.001$, $p<0.001$, sırasıyla). Tümör nekrotizan faktör alfa düzeyinin beklenildiği gibi en yüksek olarak torsiyon detorsiyon grubunda olduğu gözlemlendi (19.14 ± 4.64). Resveretrol ile N-asetil sistein tedavisi uygulanan gruplarda ise ortalama tümör nekrotizan faktör alfa düzeyinin torsion detorsion grubundan anlamlı olarak düşük düzeyde olduğu tespit edildi (7.85 ± 2.08 , 8.68 ± 1.88 , $p<0.001$, $p<0.001$, sırasıyla).

Sonuç olarak bu çalışma; resveretrol ile N-asetil sistein tedavisinin ovaryan reperfüzyona bağlı gelişen doku ve biyokimyasal hasarın azaltılmasında etkili olabileceğini düşündürmektedir. Resveretrol ile N-asetilsistein gibi anti – oksidan ve anti inflamtuvar farmakolojik ajanların ovaryan detorsiyon uygulanan olgularında kullanımı doku hasarının azaltılmasında yararlı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Hibbard LT. Adnexal torsion. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 456-61.
2. Anteby SO, Schenker JG, Polishuk WZ. The value of laparoscopy in acute pelvic pain. *Ann Surg* 1974; 181:484-6.
3. Taskin O, Birincioglu M, Aydin A, Buhur A, Burak F, Yilmaz I, Wheeler JM. The effects of twisted ischaemic adnexa managed by detorsion on ovarian 57 viability and histology, an ischaemia-reperfusion rodent model. *Hum Reprod* 1998; 13: 2823-7.
4. Graif M, Shalev J, Engelberg S, Mashiach S, Itzhak Y. Torsion of the ovary: sonographic features. *Am J Roentgenol* 1984; 143: 1331-4.
5. Berek JS, Novak's Gynecology, Lippincott Williams & Wilkins, 13th edition 2002; 144-16.
6. Gökmen G. Sistemik Anatomi, İzmir Güven Yayınevi. 2003; 45-51.
7. Hasiakos D, Papakonstantinou K, Kontoravdis A, Gogas L, Aravantinos L, Vitoratos N: Adnexal torsion during pregnancy, Report of four cases and review of the literature. *J Obstet Gynaecol Res* 2008; 34: 683-7.
8. Mage G, Canis M, Mahnes H, et al. Laparoscopic management of adnexal torsion. A review of 35 cases. *J Reprod Med* 1989; 34: 520-4.
9. Porpora MG, Gomel V. The role of laparoscopy in the management of pelvic pain in women of reproductive age. *Fertil Steril* 1997; 68: 765-79.
10. Cohen SB, Wattiez A, Seidman DS, et al. Laparoscopy versus laparotomy for detorsion and sparing of twisted ischemic adnexa. *Jsls* 2003; 7 (October- December) 4: 295-9.
11. Decadt B, Sussman L, Lewis MP, et al. Randomized clinical trial of early laparoscopy in the management of acute non-specific abdominal pain. *Br J Surg* 1999; 86: 1383-6.
12. Meyer JS, Harman CM, Harty MP, Markowitz RI, Hubba AM, Bellah RD. Ovarian torsion: Clinical and imaging presentation in children. *J Pediatr Surg* 1995; 30: 1433-6.
13. Celik O, Turkoz Y, Hascalik S, Hascalik M, Cigremis Y, Mizrak B, Yologlu S. The protective effect of caffeic acid phenethyl ester on ischemia-reperfusion injury in rat ovary *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2004; 117:183-8.
14. Halici Z, Karaca M, Keles ON, Borekci B, Odabasoglu F, Suleyman H, Cadirci E, Bayir Y, Unal B. Protective effects of amlodipine on ischemia-reperfusion injury of rat ovary, biochemical and histopathologic evaluation. *Fertil Steril* 2008; 90: 2408-15.
15. Sahin FK, Cosar E, Koken G, Toy H, Basarali K, Buyukbas S. Protective effect of aprotinin on ischemia-reperfusion injury in rat ovary. *J Obstet Gynaecol Res* 2008; 34: 794-800.
16. Karaca M, Odabasoglu F, Kumtepe Y, Albayrak A, Cadirci E, Keles ON. Protective effects of erythropoietin on ischemia/reperfusion injury of rat ovary. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 144: 157-62.
17. Somuncu S, Çakmak M, Dikmen G, Akman H, Kaya M. Ischemia-reperfusion injury of rabbit ovary

- and protective effect of trapidil: an experimental study. *Pediatr Surg Int* 2008; 24: 315-318.
18. Soleas GJ, Diamandis EP, Goldberg DM. Wine as a biological fluid: history, production, and role in disease prevention. *J Clin Lab Anal* 1997; 11: 287-313.
 19. Bertelli A, Bertelli AA, Gozzini A, et al. Plasma and tissue resveratrol concentrations and pharmacological activity. *Drugs Exp Clin Res* 1998; 24(3):133-8.
 20. Lin JK, Tsai SH. Chemoprevention of cancer and cardiovascular disease by resveratrol. *Proc Natl Sci Counc Repub China B*. 1999 Jul;23(3):99- 106.
 21. Leikert JF, Rathel TR, Wohlfart P, et al. Red wine polyphenols enhance endothelial nitric oxide synthase expression and subsequent nitric oxide release from endothelial cells. *Circulation* 2002 Sep 24; 106(13): 1614-7.
 22. Pellegatta F, Bertelli AA, Staels B, et al. Different short- and long-term effects of resveratrol on nuclear factor-kappaB phosphorylation and nuclear appearance in human endothelial cells. *Am J Clin Nutr* 2003 May; 77(5): 1220-8.
 23. Frémont L Biological effects of resveratrol. *Life Sci*. 2000 Jan 14;66(8):663-73.
 24. Burkitt MJ, Duncan J. Effects of trans-resveratrol on copper-dependent hydroxyl-radical formation and DNA damage: evidence for hydroxyl-radical scavenging and a novel, glutathione-sparing mechanism of action. *Arch Biochem Biophys*. 2000 Sep 15; 381(2): 253-63.
 25. Yen GC, Duh PD, Lin CW. Effects of resveratrol and 4-hexylresorcinol on hydrogen peroxide-induced oxidative DNA damage in human lymphocytes. *Free Radic Res*. 2003 May; 37(5): 509-14.
 26. Yousuf S, Atif F, Ahmad M, et al. Resveratrol exerts its neuroprotective effect by modulating mitochondrial dysfunctions and associated cell death during cerebral ischemia. *Brain Res*. 2009 Jan 23; 1250: 242-53.
 27. Gedik E, Girgin S, Ozturk H, et al. Resveratrol attenuates oxidative stress and histological alterations induced by liver ischemia/reperfusion in rats. *World J Gastroenterol*. 2008 Dec 14; 14(46): 7101-6.
 28. Elmali N, Esenkaya I, Karadağ N, et al. Effects of resveratrol on skeletal muscle in ischemia-reperfusion injury. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2007 Oct; 13(4): 274-80.
 29. Ozkan OV, Yuzbasioglu MF, Ciralik H, et al. Resveratrol, a natural antioxidant, attenuates intestinal ischemia/reperfusion injury in rats. *Tohoku J Exp Med*. 2009 Jul; 218(3): 251-8.
 30. Slusser SO, Grotyohann LW, Martin LF, Scaduto RC. Glutathione catabolism by the ischemic rat kidney. *Am J Physiol*. 1990; 258:1546- 53.
 31. Cotgreave IA. N-acetylcysteine: pharmacological considerations and experimental and clinical applications. *Advances in Pharmacology*. 1997;38: 205-27.
 32. Tepel M, Van Der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *New England Journal of Medicine*. 2000; 343: 180-4.

33. Bailey B, McGuigan MA. Management of anaphylactoid reactions to intravenous N-acetylcysteine. *Annals of Emergency Medicine*. 1998; 31: 710-5.
34. Bakan V, Çıralık H, Tolun F, Protective effect of erythropoietin on torsion/detorsion injury in rat model *Journal of Pediatric Surgery* 2009; (44), 1988–94.
35. Ergun Y, Koç A, Dolapçioğlu K, The protective effect of erythropoietin and dimethylsulfoxide on ischemia-reperfusion injury in rat ovary, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2010; (152) 186–90.
36. Kır Şahin F, Coşar E, Koken G, Protective effect of aprotinin on ischemia reperfusion injury in rat ovary, *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2008; 34, No. 5: 794–800.
37. Waugh A, Grant A., Ross and Wilson *Anatomy and Physiology in Health and Illness*, 9th edition, Churchill Livingstone 2001; 9: 121-6.
38. Standring S. *Gray's Anatomy, The Anatomical Basis of Clinical Practice*, 39th edition, Elsevier Churchill Livingstone 2005; 39: 134-7.
39. Saksouk FA, Johnson SC. Recognition of the ovaries and ovarian origin of pelvic masses with CT. *Radiographics*.2004; 1: 133-6.
40. Auersperg N, Wong AS, Choi KC, Kang SK, Leung PC. Ovarian surface epithelium, biology, endocrinology, and pathology. *Endocrine Reviews*. 2001; 22: 255-88.
41. Liu JP, Li H. Telomerase in the ovary. *Reproduction* 2010; 140: 215-22.
42. Nishida T, Nishida N. Reinstatement of "germinal epithelium" of the ovary. *Reprod Biol Endocrinol* 2006; 4: 42-3.
43. Bukovsky A, Caudle MR, Svetlikova M, Upadhyaya NB. Origin of germ cells and formation of new primary follicles in adult human ovaries. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2004; 2: 20.
44. Espey LL. Current status of the hypothesis that mammalian ovulation is comparable to an inflammatory reaction. *Biology of Reproduction* 1994; 50: 233- 8.
45. Hassa H, İnfertil Olgulara Klinik Yaklaşım ve IVF Laboratuvar Uygulamaları, Osmangazi Üniversitesi Yayınları 2003; 9: 84-91.
46. Hardy K, Wright CS, Franks S, Winston RM.: *In vitro* maturation of oocytes.
47. Ganong WF, *Review of Medical Physiology*, 20th edition, McGraw-Hill 2001; 20: 131-6.
48. Hawkins SM, Matzuk MM. The menstrual cycle: basic biology. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1135: 10-8.
49. Uzun M, Zachow R. Developmental exposure to environmental endocrine disruptors: consequences within the ovary and on female reproductive function. *Reprod Toxicol* 2007; 23: 337-52.
50. Shier D, Butler J, Lewis R, *Human Anatomy and Physiology*, 9th edition, The McGraw-Hill 2001; 9: 34-9.
51. Vicdan K, Işık AZ, *İn Vitro Fertilizasyon ve Mikromanipulasyon Uygulamalarında Laboratuvar*, 1. Baskı, Çağdaş Medikal Yayın Dağıtım 1999; 5: 34-40.

52. Moore KL, Persaud TVN. Before We Are Born, 7th edition, Saunders Elsevier 2008; 7: 101-3.
53. Laven JS, Fauser BC. What role of estrogens in ovarian stimulation. *Maturitas* 2006; 54: 356-62.
54. Despopoulos A, Silbernagl S. Color Atlas of Physiology, 3th edition, Thieme 2003; 3: 69-73.
55. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology, 11th edition, Elsevier Saunders 2006; 11: 32-8.
56. Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francis-West PH, Larsen's Human Embryology, Churchill Livingstone, 4th edition 2009; 4: 46-51.
57. Oktem O, Oktay K. The ovary. *New York Academy of Sciences*, 2008; 1127: 1-9.
58. Delilbaşı L. İn vitro Fertilizasyon (IVF) Laboratuvar Yöntemleri, Güneş Tıp Kitabevleri 2008; 3: 121-126.
59. Hillier SG. Paracrine support of ovarian stimulation. *Molecular Human Reproduction* 2009; 15: 843-50.
60. Palermo R. Differential actions of fsh and lh during folliculogenesis. *Reproductive BioMedicine* 2007; 15: 326 – 37.
61. Hoyer PB. Damage to ovarian development and function. *Cell Tissue Research*, 2004; 322: 99- 106.
62. Gardner DK İn Vitro Fertilizasyon Pratik Yaklaşım, (Çev: Serdaroğlu H.), Hayat Tıp Kitapçılık 2008; 4: 15-8.
63. Yıldırım, Klinik İnfertilite, 2. Baskı, Eryılmaz Ofset 2000; 2: 76-9.
64. Kahraman S, Karlıkaya G, Ovülasyon İndüksiyonu, Serono Yayınları 2009; 1: 32-5.
65. Messinis IE, Messini CI, Dafopoulos K.: The role of gonadotropins in the follicular phase. *Ann NY Acad Sci* 2010; 1205: 5-11.
66. Hassa H. İnfertil Olgulara Klinik Yaklaşım ve IVF Laboratuvar Uygulamaları, Osmangazi Üniversitesi Yayınları 2003; 8: 87-9.
67. Shier D, Butler J, Lewis R., Human Anatomy and Physiology, 9th edition, The McGraw-Hill 2001; 9: 65-9.
68. Widmaier EP, Raff H, Strang KT, Vander et al's Human Physiology, The Mechanisms of Body Function, 9th edition, McGraw-Hill 2004; 9: 131-9.
69. Scanlon VC, Sanders T. Essentials of Anatomy and Physiology, 5th edition, F. A. Davis 2007; 5: 45-57.
70. Yıldırım M, Klinik İnfertilite, 2. Baskı, Eryılmaz Ofset 2000; 2: 54-61.
71. Devoto L, Kohen P, Muñoz A, Strauss JF 3rd. Human corpus luteum. physiology and the luteal-phase dysfunction associated with ovarian stimulation. *Reprod Biomed Online* 2009; 18: 19-24.
72. Dudek RW. High-Yield Histology, 2nd edition, Lippincott Williams and Wilkins 2000; 2: 43-51.
73. Moore KL, Persaud TVN, Before We Are Born, 7th edition, Saunders Elsevier 2007; 7: 130-4.
74. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO, Basic Histology, 8th edition, Appleton & Lange 1995; 8: 54-8.
75. Ross MH, Romrell LJ, Kaye GI, Histology A Text And Atlas, 3rd edition, Williams and Wilkins

- 1995; 3: 45-50.
76. Katori M, Berne RM. Release of adenosine from anoxic hearts: Relationship to coronary flow. *Circ Res* 1966; 19: 420-5.
77. Mubagwa K, Flameng W. Adenosine, adenosine receptors and myocardial protection, an updated overview. *Cardiovasc Res* 2001; 52: 25-39.
78. Guido M, Isabella J, Ovid. *Cells, Tissues and Disease, Principles of General Pathology*, 2nd edition, Oxford University Press 2004; 2: 91-9.
79. Sadler TW, Langman's Medikal Embriyolojisi (Çev.A.C Başaklar, K Sönmez) 7. Basım, Palme Yayıncılık İstanbul, 2007; 1-20.
80. Karabulut o, Delilbaşı L, Oogenezis, Oosit Toplama Prosedürü, Oosit Morfolojisi in vitro Maturasyon, In: Delilbaşı L.(Ed). IVF laboratuvar Yöntemleri, 2007, 85-6.
81. Eroschenko VP. Di Fiore, Prof. Dr. Ramazan Demir Histoloji atlası; Fonksiyonel ilişkileriyle, 2001;9: 300-9.
82. Gosden RG, Oogenesis as a foundation for embryogenesis, *Mol Cell Endocrinol*, 2002, 186; 149-53.
83. http://scienceblogs.com/neurotopia/2010/02/basic_set_femalereproduction.php
84. Russel DL and Robker RL. Molecular mechanism of ovulation; coordination through the cumulus complex. *Human Reproduction Update*, 2007; 13(3); 289-312
85. <http://www.endotext.org/female/female/femaleframe1.htm>
86. De La Fuente R, Eppig JJ. Transcriptional activity of Mouse oocyte genom: companion granulosa cell modulate transcription and chromatin remodeling. *Dev Biol*, 2001; 229: 224-36.
87. Wu YL, Chuang H, Kou YR et. Al. Regulation of LH Receptor and PGF2 α Receptor Signaling by the Regulator of G Protein Signaling 2 (RGS2),n Human and Mouse Granulosa Cells. *Chinese Journal of Physiology*, 2008; 51(5); 282-91.
88. Sela AS, Chorev E et al. Mitogen-activated protein kinase mediates luteinizing hormone-induced breakdown of communication and oocyte maturation in rat ovarian follicles, *Endocrinology*, 2005; 146; 1236-44.
89. Cottom J, Slavador LM and Maizels ET et al. Follicle-stimulating hormone activates extracellular signal-regulated kinase but not extracellular signal-regulated kinase kinase through a 100-kda phosphotyrosine phosphatase. *J Biol Chem*, 2003; 278; 7167-79.
90. MacLean JA, Wilkinson MF. The RhoX genes. *Ann NY Acad Sci*, 2010; 1120: 72-83.
91. Cha KY and Chian RC. Maturation in vitro of immature human oocytes for clinical use. *Hum Reprod. Update*, 1993; 4; 103-20.
92. Sriraman V, Sharma SC and Richards Js Transactivation of progesterone receptor gene in granulosa cells: evidence that Pp1/Sp3 binding sites in the proximal promoter play a key role in LH inducibility. *Mol Endocrinol*, 2003; 17: 436-49.
93. Russel DL, Doyle KMh and Gonzales RI et al. Egr-1 induction in rat granulosa cells by FSH and

- luteinizing hormone: combinatorial regulation by transcription factors cyclic adenosine 3,5-monophosphate regulatory binding protein, serum response factor, spl, and early growth response factor-1. *Mol Endocrinol*, 2003; 17: 520-33.
94. Telfer E. Natural history of the mammalian oocyte. *Reproductive BioMedicine Online*. 2007; 15: 288-95.
 95. Ohnishi J, Ohnishi E and Shibuya H, Takahashi. Functions for proteinases in the ovulatory process. *Biochim Biophys Acta, Protein Proteomics*, 2005; 10: 119-33.
 96. Mazaud S, Guigon C.J, Lozach A, Coudouel N, Forest M.G, Coffigny H. et. al. Establishment of the reproductive function and transient fertility of female rats lacking primordial follicle stock after fetal gamma-irradiation. *Endocrinology* 2002; 143(12): 4775-87.
 97. McGee E.A. , Hsueh A.J. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endocr Rev* 2000; 21(2): 200-14.
 98. Gaytan F, Morales C, Bellido C, Aguilar E, Sanchez-Criado J.E. Ovarian Follicle Macrophages: Is Follicular Atresia in the Immature Rat a Macrophage-Mediated Event? *Biol Reprod* 1998; 58: 52-9.
 99. Allen E. The oestrous cycle in the Mouse. *Amer J Anat* 1922; 30: 297-371.
 100. Nelson J.F, Felicio L.S, Randall P.K, Sims C, Finch C.H. A longitudinal study of estrous cyclicity in aging C57BL/6J Mice: I. Cycle frequency, Length and vaginal cytology. *Biol Reprod* 1982; 27: 327-39.
 101. Safranski T.J, Lamberson W.R, Keisler D.H. Correlations among three measures of puberty in mice and relationships with estradiol concentration and ovulation. *Biol Reprod* 1993; 48: 669-73.
 102. Snell GD. Reproduction. In: Snell GD(Ed). *Biology of Mouse*. Second edition. USA. Dover Publications; 1956: 55-89.
 103. Petroianu A, Vasconcellos L.S, Alberti L.R, Nunes M.B. The influence of venous drainage on autologous ovarian transplantation. *J Surg Res* 2005; 124:175-9.
 104. Champlin A. K., Dorr D.L. Determining the stage of the estrous cycle in the Mouse by the appearance of the vagina. *Biol Reprod* 1973, 8: 491-4.
 105. Rao R.P, Kaliwal B.B. Monocrotophos induced dysfunction on estrous cycle and follicular development in mice. *Ind Health* 2002; 40: 237-44.
 106. Campbell CS, Ryan KD, Schwartz NB. Estrous cycles in the Mouse: relative influence of continuous light and the presence of male. *Biol. Reprod* 1976; 14: 292-9.
 107. Spornitz U.M., Socin C.D. , Dravid A.A. Estrous stage determination in rats by means of scanning electron microscopic images of uterine surface epithelium. *Anat Rec* 1999; 254:116- 26.
 108. Bayer AI, Wiskind AK. Adnexal Torsion: can the adnexa be saved? *Am J Obstet Gynecol* 1994;171(6):1506-10.
 109. Bayer AI, Wiskind AK. Adnexal torsion: can the adnexa be saved. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1506-11.

110. Graif M, Itzehak Y. Sonographic evaluation of ovarian torsion in childhood and adolescence. *AJR* 1988; 150:647-9.
111. Haskins T, Shull B. Adnexal torsion: a mind-twisting diagnosis. *Southern Med J* 1986; 79: 576-7.
112. Ozcan C, Celik A, Ozok G, Erdener A, Balik E. Adnexal torsion in children may have a atastrophic sequel: asynchronous bilateral torsion. *J Pediatr Surg* 2002; 37 (November (11)): 1617-20.
113. Bouguizane S, Bibi H, Farhat Y, et al. Adnexal torsion: a report of 135 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2003;32 (October (6)): 535-40.
114. Pena JE, Ufberg D, Cooney N, Denis AL. Usefulness of Doppler sonography in the diagnosis of ovarian torsion. *Fertil Steril* 2000; 73(5): 1047-50.
115. Warner MA, Fleischer AC, Edell SL, et al. Uterine adnexal torsion: sonographic findings. *Radiology* 1985;154:773-5.
116. Comerci Jr JT, Licciardi F, Bergh PA, Gregori C, Breen JL. Mature cystic teratoma: a clinicopathologic evaluation of 517 cases and review of the literature. *Obstet Gynecol* 1994; 84 (July (1)): 22-8.
117. Bernardus RE, Van der Slikke JW, Roex AJ, Dijkhuizen GH, Stolk JG. Torsion of the alloopian tube: some considerations on its etiology. *Obstet Gynecol* 1984; 64(November (5)): 675-8.
118. Sommerville M, Grimes DA, Koonings PP, Campbell K. Ovarian neoplasms and the risk of adnexal torsion. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164 (February (2)): 577-8.
119. Dietrich JE, Heard MJ, Edwards C. Uteroovarian ligament torsion of the due to a paratubal cyst. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2005; 18(April (2)): 125-7.
120. Harmon JC, Binkovitz LA, Binkovitz LE. Isolated fallopian tube torsion: sonographic and CT features. *Pediatr Radiol* 2008; 38(February (2)): 175-9.
121. Antoniou N, Varras M, Akrivis C, Kitsiou E, Stefanaki S, Salamalekis E. Isolated torsion of the fallopian tube: a case report and review of the literature. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2004; 31(3): 235-8.
122. Ding DC, Hsu S, Kao SP. Isolated torsion of the hydrosalpinx in a postmenopausal woman. *Jsls* 2007; 11(April-June (2)): 252-4.
123. Krissi H, Shalev J, Bar-Hava I, Langer R, Herman A, Kaplan B. Fallopian tube torsion: laparoscopic evaluation and treatment of a rare gynecological entity. *J Am Board Fam Pract* 2001; 14(July-August (4)): 274-7.
124. Baker TE, Copas PR. Adnexal torsion. A clinical dilemma. *J Reprod Med* 1995; 40(June (6)): 447-9.
125. Sasso RA. Intermittent partial adnexal torsion after electrosurgical tubal ligation. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1996; 3(May (3)): 427-30.
126. Shapiro HI, Hughes WF, Adler DH. Torsion of the oviduct following laparoscopic sterilization. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 126(November (6)): 733-4.

127. Sozen I, Kadako R, Fleischman S, Arici A. Diagnosis and laparoscopic management of a fallopian tube torsion following Irving tubal sterilization: a case report. *Surg Endosc* 2002; 16(January (1)): 217-8.
128. Ottesen B, Shokouh-Amiri MH, Hoffmann J. Torsion of the fallopian tube following tubal sterilization by electrocoagulation via a laparoscope. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1985;19(May (5)):297-300.
129. Bider D, Mashiah S, Mordechai D, Kokia E, Lipitz S, Ben-Rafael Z. Clinical, surgical and pathologic findings of adnexal torsion in pregnant and non pregnant women. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 173: 363-5.
130. Hibbard LT. Adnexal torsion. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 456-61-2.
131. Oelsner G, Bider D, Goldenberg M et al. Long-term follow-up of the twisted ischemic adnexa managed by detorsion. *Fertil Steril* 1993; 60: 976-9.
132. Shalev E, Peleg D. Laparoscopic treatment of adnexial torsion. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176: 448-50.
133. Kumari I, Kaur S, Mohan H, Huria A. Adnexal masses in pregnancy: a 5-year review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006; 52: 4-5.
134. Houry D, Abbott JT. Ovarian torsion: a fifteen-year review. *Ann Emerg Med* 2001; 38: 156-9.
135. Gabbe S, et al. *Obstetrics: normal and problem pregnancies*, 6th edn. Saunders, Philadelphia 2012; 6:400-49
136. Kemmann E, Ghazi DM, Corsan GH. Adnexal torsion in menotropin-induced pregnancies. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 403-6.
137. Mashiah S, Bider D, Moran O, et al. Adnexal torsion of hyperstimulated ovaries in pregnancies after gonadotropin therapy. *Fertil Steril* 1990; 53: 76-80.
138. Lee CH, Raman S, Sivanesaratnam V. Torsion of ovarian tumors; a clinicopathological study. *Int Gyneacol Obstet*. 1989; 28: 21-5.
139. Argenta PA, Yeasley Ti, Ott G, Sondheimer SI. Torsion of the uterine adnexa. Pathologic correlations and current management trends. *J Reprod Med* 2000; 45: 8314-5.
140. Goldstein DP. Acute and chronic pelvic pain. *Pediatr Clin N Am* 1989; 36: 573- 80. Mazouni C, Bretelle F, Menard JP, et al. Diagnosis of adnexal torsion and predictive factors of adnexal necrosis. *Gynecol Obstet Fertil* 2005; 33: 102-6.
141. Abbott J. Pelvic pain: lesson from anatomy and physiology. *J Emerg Med* 1990; 8: 441-7.
142. Lomano JM, Trelford JD, Ullery JC. Torsion of the uterine adnexa causing an acute abdomen. *Obstet Gynecol* 1970; 35: 221-5.
143. McWilliams GD, Hill MJ, Dietrich 3rd CS. Gynecologic emergencies. *Surg Clin North Am* 2008;88.
144. Oelsner G, Shashar D. Adnexal torsion. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49: 459-63.

145. Chiou SY, Lev-Toaff AS, Masuda E, et al. Adnexal torsion: new clinical and imaging observations by sonography, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Ultrasound Med* 2007; 26: 1289- 301.
146. Descargues G, Tinlot-Mauger F, Gravier A, et al. Adnexal torsion: a report on forty-five cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 98: 91-6.
147. Breech LL, Hillard PJ. Adnexal torsion in pediatric and adolescent girls. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17(5):483-9.
148. Kimura I, Togashi K, Kawakami S, Takakura K, Mori T, Konishi J. Ovarian Torsion: CT and MR imaging appearances. *Radiology* 1994; 190(2): 337-41.
149. Albayram F, Hamper UM. Ovarian and adnexal torsion: spectrum of sonographic findings with pathologic correlation. *J Ultrasound Med* 2001; 20(10): 1083-9.
150. Chapron C, Capella-Allouc S, Dubuisson IB. Treatment of adnexal torsion using operative laparoscopy. *Hum. Reprod* 1996; 11: 998-1003.
151. Quillin SP, Siegel MI. Transabdominal color doppler ultrasonography of the painful adolescent ovary. *J. Ultrasound Med* 1994; 13: 549-55.
152. Ben Rafael Z, Bider D, Mashiach S. Laparoscopic unwinding of twisted ischemic hemodutgic adnexum after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1990; 53: 569-71.
153. Osmanağaoğlu MA, Kesim M, Yuluğ E, et al. Ovarian- protective effects of clotrimazole on ovarian ischemia/reperfusion injury in a rat ovarian-torsion model. *Gynecol Obstet Invest.* 2012; 74: 125-30.
154. Nagel TC, Sebastian J, Malo JW. Oophoropexy to prevent sequential or recurrent torsion. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1997; 4: 495-8.
155. Abes M, Sarihan H. Oophoropexy in children with ovarian torsion. *Eur J Pediatr Surg* 2004; 14: 168-71.
156. Tsafirir Z, Hasson J, Levin I, et al. Adnexal torsion: cystectomy and ovarian fixation are equally important in preventing recurrence. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 162: 203-5.
157. Fuchs N, Smorgick N, Tovbin Y, et al. Oophoropexy to prevent adnexal torsion: how, when, and for whom? *J Minim Invasive Gynecol* 2010; 17: 205-8.
158. Weitzman VN, DiLuigi AJ, Maier DB, Nulsen JC. Prevention of recurrent adnexal torsion. *Fertil Steril* 2008; 90:2008,8
159. Thakore SS, Chun MJ, Fitzpatrick K. Recurrent ovarian torsion due to paratubal cysts in an adolescent female. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2012; 25: 85- 7.
160. Beaunoyer M, Chapdelaine J, Bouchard S, et al. Asynchronous bilateral ovarian torsion. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 7469-70.
161. Zimmerman BJ, Granger DN. Reperfusion injury. *Surg Clin North Am* 1992; 72: 65-83.
162. Kukan M. Emerging roles of proteasomes in ischemia-reperfusion injury of organs. *J Physiol*

- Pharmacol 2004; 55: 3-15.
163. Stokes KY, Granger DN. Hypercholesterolemia, its impact on ischemia reperfusion injury. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2005; 3: 1061-70.
 164. Dorweiler B, Pruefer D, Andrasi TB, Maksan SM, Schmiedt W, Neufang A, Vahl CF. Ischemia-Reperfusion Injury Pathophysiology and Clinical Implications. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2007; 33: 600-12.
 165. Pignataro G, Scorziello A, Di Renzo G, Annunziato L. Post-ischemic brain damage, effects of ischemic preconditioning and postconditioning and identification of potential candidates for stroke therapy. *FEBS J* 2009; 276: 46- 57.
 166. Krnjevic K. Early effects of hypoxia on brain cell function. *Croat Med J* 1999; 40: 375-80.
 167. Asano G, Takashi E, Ishiwata T, Onda M, Yokoyama M, Naito Z, Ashraf M, Sugisaki Y. Pathogenesis and protection of ischemia and reperfusion injury in myocardium. *J Nippon Med Sch* 2003; 70: 384-92.
 168. Mishra OP, Delivoria-Papadopoulos M. Cellular mechanisms of hypoxic injury in the developing brain. *Brain Res Bull* 1999; 48: 233-8.
 169. Ozat M, Gungor T, Barun S, Demirogullari B, Sokmensuer LK, Gulbahar O, Gursoy D, Muftuoglu S. The effects of iloprost, a prostacyclin analogue, in experimental ischaemia/reperfusion injury in rat ovaries. *Exp Toxicol Pathol* 2009; 61: 519-27.
 170. Cerqueira NF, Hussni CA, Yoshida WB. Pathophysiology of mesenteric ischemia/reperfusion: a review. *Acta Cir Bras* 2005; 20: 336-43.
 171. Çağlı K, Özeke Ö, Aras D, Çağlı K. Miyokardiyal Reperfüzyon Hasarı. *Türk J Cardiol* 2007; 10: 131-40.
 172. Piper HM, Meuter K, Schafer C. Cellular mechanisms of ischemia-reperfusion injury. *Ann Thorac Surg.* 2003; 75: 644-8.
 173. Akkoç H. İskemik Önkoşullama Mekanizmaları. *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi* 2007; 27: 165-76.
 174. Hausenloy DJ, Yellon DM. New directions for protecting the heart against ischaemia-reperfusion injury: targeting the Reperfusion Injury Salvage Kinase (RISK)-pathway. *Cardiovasc Res* 2004; 61: 448-60.
 175. Das M, Das D. Molecular mechanism of preconditioning. *IUBMB Life* 2008; 60: 199-203.
 176. Riksen NP, Smiths P, Rongen GA. Ischaemic preconditioning: from molecular characterisation to clinical application-part I. *Neth J Med* 2004; 62: 353-63.
 177. Davies KJ. Oxidative stress, antioxidant defenses, and damage, removal, repair and replacement systems. *IUBMB Life* 2000; 50: 279-89.
 178. Flaherty, J.T. Myocardial injury mediated by oxygen free radicals. *Am. J. Med.* 1991; 91: 79-80.
 179. Kazui M, Andreoni K A, Williams G M, Perler B A, Bulkley G B, Beattie C, Donham R T, Sehnert

- S S, Burdick J F, Risby T H. Visceral lipid peroxidation occurs at reperfusion after supraceliac aortic cross-clamping. *J. Vasc. Surg.* 1994;19: 473-4.
180. Parmley L F. *Can. J. Cardiol.* 1992; 8: 280-1.
181. Coghlan J.G, Flitter WD, Clutton S M, Panda R, Daly R, Wright G, Ilsey C D, Slater T F. Allopurinol pretreatment improves postoperative recovery and reduces lipid peroxidation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J. Thorac. Cardiovas. Surg* 1994; 107: 248-56.
182. Rashid M A and W-O. Goran. Influence of allopurinol on cardiac complications in open heart operations. *Ann. Thorac. Surg* 1991; 52: 127-8.
183. J Vanhaecke, F Van de Werf, A Ronaszeki, W Flameng, E Lesaffre, and H De Geest. Effect of superoxide dismutase on infarct size and postischemic recovery of myocardial contractility and metabolism in dogs. *J. Am. Coll. Cardiol* 1991; 18: 224-30.
184. Euler D E. Role of oxygen-derived free radicals in canine reperfusion arrhythmias. *Am J. Physiol* 1995; 268: 95.
185. Pollak R, Andrisevic J H, Maddux M S, Gruber S A, Paller M S. A randomized double-blind trial of the use of human recombinant superoxide dismutase in renal transplantation. *Transplantation* 1993; 55: 57-60.
186. Land, W, Schneeberger H, schleibner S, Illner W D, Abendroth D, Rutili G, Arfors K E, Messmer K. The beneficial effect of human recombinant superoxide dismutase on acute and chronic rejection events in recipients of cadaveric renal transplants. *Transplantation* 1994; 57: 211-2.
187. Flaherty, J. T, Pitt B, Gruber J W, Heuser R R, Rothbaum D A, Burwell L R, George B S, Kereiakes D J, Deitchman D, Gustafson N. Recombinant human superoxide dismutase fails to improve recovery of ventricular function in patients undergoing coronary for acute myocardial infarction. *Circulation* 1994; 89: 1982-3.
188. Formigli, J.T. Lombardo L D, Adembri C, Brunelleschi S, Ferrari E, Novelli G P. Neutrophils as mediators of human skeletal muscle ischemia-reperfusion syndrome. *Human Path* 1992; 23: 627-34
189. Fabiani, J.N. Farah B, Vuilleminot A, Lecompte T, Emerit I, Chardigny C, Carpentier A. Chromosomal aberrations and neutrophil activation induced by reperfusion in the ischaemic human heart. *Eur. Heart. J* 1993; 14: 12-7.
190. Seekamp, A. J S Warren J S, Remick D G, Till G O, Ward P A. Requirements for tumor necrosis factor alfa and interleukin-1 in limb ischemia reperfusion injury and associated lung injury. *Am J. Pathol* 1993; 143: 453-4.
191. Hartman J C, Anderson D C, Wiltse A L, Lane C L, Rosenbloom C L, Manning A M, Humphrey W R, Wall T M, Shebuski R J. Protection of ischemic/reperfused canine myocardium by CL18/6, a monoclonal antibody to adhesion molecule ICAM-1. *Cardiovasc. Res* 1995; 30: 47-54.
192. Nakano H, Kuzume M, Namatame K, Yamaguchi M K. Efficacy of intraportal injection of anti-ICAM-1 monoclonal antibody against liver cell injury following warm ischemia in the rat. *Am J*

- Surg 1995; 170: 64-9.
193. J W Horton, N M Garcia, D J White and J Keffer. Postburn cardiac contractile function and biochemical markers of postburn cardiac injury. J Am. Coll. Surg. 1995; 181: 289-98.
194. Mitchell RN, Cotran RS (Çeviri: U. Çevikbaş). Hücre zedelenmesi, ölümü ve adaptasyonu. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL (Eds.). Temel patoloji'de. 6. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi (WB Saunders Co. izniyle), 2000; 3-24.
195. <http://med.ege.edu.tr/~saisen/ogrenci/hucre.html>
196. Türkyılmaz Z. Karaciğer İskemi-Reperfüzyon Zedelenmesinde Pentoksifilin, Dimetilsülfoksit ve Eksojen Melatoninin Koruyucu Etkilerinin Karşılaştırılması (tez). Edirne: TÜ Tıp Fak; 2003.
197. Taşkıran A. Koroner By-Pass Yapılan Olgularda Lipid Hidroperoksit, Antioksidan Kapasite ve Oksidan Strese Duyarlılık (tez). Edirne: TÜ Tıp Fak; 2002.sayfa no
198. Akpolat M. Alkolün Oluşturduğu Serbest Radikaller Üzerine İbuprofen ve Erusik Asidin Etkileri (tez). Edirne: TÜ Sağlık Bilimleri Enst; 2000.sayfa no:103
199. Cuzzocrea S, Reiter RJ. Pharmacological action of melatonin in shock, inflammation and ischemia/reperfusion injury. Eur J Pharmacol 2001; 426: 1-10.
200. http://www.genetikbilimi.com/gen/serbest_radikaller.htm
201. Söyük S. Anjiyografik Olarak Saptanan Arter Darlığının Derecesi ile Lipid- Lipoprotein, Lp(A), Apo A-I, Apo B ve MDA Düzeyleri Arasındaki İlişki (tez). Edirne: TÜ Tıp Fak.; 2001.47
202. <http://www.gata.edu.tr/temelbilimler/biyokimya/seminer>
203. Guven S, Muci E, Unsal MA, et al. The effects of carbon dioxide pneumoperitoneum on ovarian blood flow, oxidative stress markers, and morphology during laparoscopy: a rabbit model. Fertil Steril 2010; 93: 1327-32.
204. Campbell EJ, Senior RM, McDonald JA. Proteolysis by neutrophils. Relative importance of cell substrate contact and oxidative inactivation of proteinase inhibitors in vitro. J Clin Invest 1982; 70: 845-52.
205. Barry, M.C, and Grace, P.A., Ischemia-reperfusion injury. Surgery, 1997; 11: 68-72.
206. Kumar V, Cotran R., Robbins. L. Basic Pathology. 6th edition. 2000; 6:1030-6
207. Çelebi S., Dilsiz, N., Yılmaz T., ve Kukner, A.S., Effects of melatonin, vitamin E and octreotide on lipid peroxidation during ischemia- reperfusion in the guinea pig. Eur J, 2002; 12(2): 77-83.
208. Baykal, Y, ve Kocabalkan F., Serbest radikaller ve hücre hasarı yapma mekanizmaları. Sendrom, 2000: 31-8.
209. Aydemir, O, ve Çelebi, S., Deneysel retinal iskemi ve reperfüzyon oluşturulan kobaylarda vitamin E türevlerinin glutasyon düzeyine etkisi. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2002; 16(3-4): 257-61.
210. Poli, G, Albano E, and Dianzani M.U, Free Radicals: From Basic Science to Medicine. Birkhauser,

- Basel (Switzerland), 1993: 47-8.
211. Otamiri T. Oxygen radicals, lipid peroxidasyon, and neutrophil infiltration after small intestinal ischemia and reperfusion. *Surgery* 1989; 105: 593-7.
212. Musemeche CA, Henning SJ, Baker L. İnflamatory enzyme composition of the neonatal rat intestine: İmplications for susceptibility to ischemia. *J PedSurg* 2000; 28: 778- 91.
213. Koltuksuz U., Özen S., Uz E., Aydınç M., Karaman A., Gültek A., Akyol Ö., Gürsoy MH., Aydın E. CAPE prevents reperfusion injury in rats. *J Ped Surg.* 1999; 34(10): 1458- 62.
214. Schoenberg MH. Reperfusion injury after intestinal ischemia. *Crit Care Med* 1993; 21: 1376- 86.
215. Van Ye TM., Roza AM., Pieper GM. İnhibition of intestinal lipid peroxidation does not minimize morphologic damage. *J Surg Res.* 1993; 55: 553-8.
216. Kupeli E, Karnak D, Sak SD, Kayacan O. Hazards of the 'hard cash': Hypersensitivity pneumonitis. *Can Respir J* 2010; 17: 102-5.
217. McCord JM. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem.* 1993; 26(5):351-7.
227. Weiseger R.A. Oxygen Radicals and ishemic tissue injury. *Gastroenterology* 1986; 90, 494-6.
228. Kılınc A, Kılınc K. Nitrik Oksit Biyolojik Fonksiyonları ve Toksik Etkileri. *Palme Yayıncılık*,1. Baskı, Ankara, 2003; 1-68.
229. Breimer L. Repair Of DNA Damage. Induced By Reactive Oxygen Species. *Free Rad. Res. Commun* 1991; 14(3): 159-71.
230. Thomas M.J. The Role Of Free Radicals And Antioxidants: How Do We Know That They Are Working? *Critical Rew. Food. Sci. And Nutr.* 1995; 35(1-2): 21-39.
231. Kılınc K, Kılınc A. Oksijen toksisitesinin aracı molekulleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp dergisi*, 2002; 33(2): 110-8.
232. Scandalios JG: The rise of ROS. *Trends in Biochemical Sciences*, 2002; 27(9): 483-6.
233. Kremer TM, Rinne ML, Xu Y et al: Protection of pulmonary epithelial cells from oxidative stress by hMYH adenine glycosylase. *Respiratory Research*, 2004; 5: 16-7.
234. Hegyi T, Goldie E, Hiatt M. The protective role of bilirubin in oxygen-radical diseases of the preterm infant. *J Perinatol*, 1994; 14: 296-300.
235. Asad SF, Singh S, Ahmad A et al. Prooxidant and antioxidant activities of bilirubin and its metabolic precursor biliverdin: a structure-activity study. *Chem Biol Interact*, 2001;137: 59- 74.
236. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyoterapik Etkileri. *Mimoza Basım*, Konya, 2001; 4-113
237. Cros CE, Halliwell B, Borish E et al. Oxygen Radicals And Human Disease. *Ann Intern. Med.* 1987; 107(4): 526 – 45.
238. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull.* 1993; 49: 481-93.
239. Mead J. Free radical mechanisms in lipid peroxidation and prostaglandins. *Free radical in moleculer*

- biology. *J. Aging and disease*. 1984; 65: 53-66.
240. Serbest Oksijen Radikalleri Ve Antioksidanlar, **Hata! Köprü başvurusu geçerli değil.**
241. Minetti M, Mallozzi C, Di Stasi AM, Pietraforte D.: Bilirubin is an effective antioxidant of peroxynitrite-mediated protein oxidation in human blood plasma. *Arch Biochem Biophys*, 1998; 352(2):165-74.
242. Otani K, Shimizu S, Chijiwa K et al. Increased Urinary Excretion of Bilirubin Oxidative Metabolites in Septic Patients: A New Marker for Oxidative Stress in Vivo¹. *Journal of Surgical Research*, 2001; 96(1): 44-9.
243. Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF et al. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science*, 1987; 235:1043-6.
244. Stocker R: Antioxidant activities of bile pigments. *Antioxid Redox Signal*, 2004; 6(5): 841-9.
245. Gopinathan V, Miller NJ, Milner AD et al. Bilirubin and ascorbate antioxidant activity in neonatal plasma. *FEBS Lett*. 1994; 349:197-200.
246. Raha S, Robinson BH. Mitochondria, oxygen free radicals, disease and ageing. *Trends Biochem Sci*. 2000; 25(10): 502-8.
247. Gutteridge J.M. Lipid Peroxidation And Antioxidants As Biomarkers Of Tissue Damage. *Clin Chem* 1995; 41, 1819-28.
248. Maddipati KR, Marnet LJ. Characterization Of The Major Hydroperoxide Reducing Activity Of Human Plasma. Purification And Properties Of A Selenium-Dependent Glutathione Peroxidase. *J Biol Chem* 1987; 262(36): 17398-403.
249. Gutteridge JM, Peterson SK, Segal AW, Halliwell B. Inhibition Of Lipid Peroxidation By The Iron Binding Protein Lactoferrin. *Biochem J* 1981; 199(1): 259-61.
250. Kiely M, Morrissey PA, Cogan PF et al. Low molecular weight plasma antioxidants and lipid peroxidation in maternal and cord blood. *Eur J Clin Nutr*, 1999; 53(11):861-4.
251. Bolisetty S, Naidoo D, Lui K et al. Postnatal changes in maternal and neonatal plasma antioxidant vitamins and the influence of smoking. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, 2002; 86(1):36-40.
252. sRomay C, Pascual C, Lissi EA. The reaction between ABTS radical cation and antioxidants and its use to evaluate the antioxidant status of serum samples. *Braz J Med Biol Res*, 1996; 29(2): 175-83.
253. Stocker R, Peterhans E. Synergistic interaction between vitamin E and the bile pigments bilirubin and biliverdin. *Biochim Biophys Acta*, 1989; 1002(2): 238-44.
254. Harma M, Erel O: Oxidative stres in women with preeclapsia. *Am J Obstet Gynecol*, 2005; 192(2): 656-7.
255. Harma M, Erel O: Measurement of the total antioxidant response in preeclampsia with a novel automated method. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; 2005; 118(1): 47-51.
256. Erol MK. Yoğun bakım hastalarında propofol, deksmedetomidin ve midazolam infüzyonlarının

- sedasyon, oksidan - antioksidan sistem üzerine etkilerinin karşılaştırılması. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Uzmanlık tezi. Şanlıurfa. 2011. Sayfa no
257. Lindley, P., Card , G., Zaitseva, I., Zeitsev, V., Reinhammer, B., Selin-Lindgren, E. et. al. J. Biol. Inorg. Chem., h1997; 2, 454 - 63.
258. Harris, Z.L., Durley, A.P., Man, T.K. and Gitlin, J.D. Med. Sci., 1999; 96: 10812-7.
259. Mouithys-Mickalad, A., Deby, C., Deby-Depont, C. and Lam, M. Biometals 1998; 11: 81- 8.
260. Harris, E.D. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., (1991) 196, 130 – 40.
261. Morita, H., Ikeda, S., Yamamoto, K., Morita, S., Yoshida, K., Nomoto et. al. Ann.Neurol., 1995; 37, 64 - 5.
262. Frieden, E. and Hsieh, H.S. Adv. Enzymol., 1976; 44: 187 – 236.
263. Musci, G., Bellenchi, G.C., and Calabrese, L. Eur. J. Biochem., 1999; 265: 589-90.
264. Burkitt, M.J. Prog. Reac. Kin. Mech., 2003; 28: 75-103.
265. Cha, M.K. and Kim, I.H. Biochemistry, 1999; 38: 12104 – 10.
266. Park, Y.S., Suzuki, K., Taniguchi, N. and Gutteridge, J.M.C. F.E.B.S. Lett., 1999; 458: 13-136.
267. Mukhopadhyay, C.K., Mazumder, B., Lindley, P. and Fox, PL. Proc. Natl. Acad. Sci., USA 1997; 94: 11546-51.
268. Musci, G., Di Marco, S., Bonaccorsi di Patti ,M.C. and Calabrese, L. Biochemistry, 1991; 30: 9866 -72.
269. Nina Konstantinivna R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, oncology and Radiobiology of Ukraine- Medline
270. Hosking G. Special forms: variants of migraine in childhood. In: Hockaday JM, ed. Migraine in childhood. Boston: Butterworths, 1988: 35-53.
271. Marks As, Casselman J, Brown D et al. Ophthalmoplegic migraine: reversible enhancement and thickening of the cisternal segment of the oculomotor nerve on contrast-enhanced MR images. Am J Neuroradiol 1988; 19: 1887-91.
272. Bradshaw P, Parsons M. Hemiplegic migraine, a clinical study. Q J Med 1965: 133: 65-85.
273. Ekmekçi Ö. Donma O. Ekmekçi H. Paraoksonaz Cerrahpaşa Tıp Dergisi 2004: 35(2) sayfa no
274. D'Amico D, Moschiano F, Usai S, Bussone G. Treatment strategies in the acute therapy of migraine: stratified care and early intervention Neurol Sci 2006; 27: 117- 22.
275. Mathew NT Akut migren ataklarının tedavisi. Başağrısı El kitabı Evans RW, Mathew NT Lippincott williams and Wilkins Phidalphia 2005; 2. Baskı: 60-87.
276. Rapoport AM, Tepper SJ, Sheftell FD, Kung E, Bigal ME. Which triptan for which patient? Neurol Sci 2006; 27: 123-9.
277. P.N. Durrington, B. Mackness, M.I. Mackness Paraoksonase and Atherosclerosis Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001; 21: 473-80.

278. Mazur A. An enzyme in animal tissues capable of hydrolyzing the phosphorus- fluorine bond of alkyl fluorophosphates. *J Biol Chem* 1946; 164: 271-89.
279. Aldridge WN. Serum esterases. II. An enzyme hydrolysing diethyl pnitrophenyl phosphate (E600) and its identity with the A-esterase of mammalian sera. *Biochem J* 1953; 53: 117-24.
280. Aldridge WN. Serum esterases. Two types of esterase (A and B) hydrolysing pnitrophenyl acetate, propionate and butyrate, and a method for their determination. *Biochem J* 1953; 53: 110-7.
281. Uriel, A. Characterisation des cholinesterases et d'autres esterases carboxylique apres electrophorese en gelose. *Am instit Pasteur.* 1961; 101: 104-5.
282. Mackness M.I., Halam S. D. The Separation Of Sheep And Human Serum "A- Esterase Activity Into The Lipoprotein Fraction By Ultracentrifugation. *Comp Biochem Physiol B*, 1985; 82: 675-7.
283. Mackness M.I., Walker C.H. : Multiple Forms Of Sheep Serum A-Esterase Activity Associated With The High-Density Lipoprotein. *Biochem J.* 1988; 250: 539-45.
284. Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett* 1991; 286: 152-4.
285. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised Trial Of Cholesterol Lowering In 4444 Patient With Coronary Heart Disease. *Lancet*: 1994; 344: 1383-9
286. Jay W. Heinecke¹ and Aldons J. Lusis Paraoxonase-Gene Polymorphisms Associated with Coronary Heart Disease: Support for the Oxidative Damage Hypothesis? *Am. J. Hum. Genet.* 1998; 62: 20-4.
287. Schmidt H., Schmidt, R. PON1 polymorphism leu-Met54 is associated with carotid atherosclerosis: results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Stroke* 1998; 29: 2043-8.
288. Serrato M, Marian AJ. A variant of the human paraoxonase/arylesterase (HUMPONA) gene is a risk factor for coronary artery disease. *J Clin Invest* 1995; 96: 3005-8.
289. Aviram M. Does paraoxonase play a role in susceptibility to cardiovascular disease? *Mol Med Tod* 1999; 5: 381-6.
290. Başkol G., Köse G. Paraoksonaz: Biyokimyasal özellikleri, fonksiyonları ve klinik önemi *Erciyes Tıp Dergisi* 2004; 26(2): 75-80.
291. Harel, M., Aharoni, A., Gaidukov, L. et al. Structure and evolution of the serum paraoxonase family of detoxifying and anti-atherosclerotic enzymes. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2004; 11: 412-9.
292. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Connelly PW, Hegele RA. Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7: 69-76.
293. Balcı Ekmekçi Ö, Donma O, Ekmekçi H. Paraoksonaz. *Cerrahpaşa Tıp Derg* 2004; 35: 78-82.
294. Draganov DI, La Du BN. Pharmacogenetics of paraoxonases: a brief review. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2004; 369: 78-88.
295. Blatter Garin, M.-C., Abbot, C., Messmer, S., Mackness, M. I., Durrington, P., Pometta, D., James,

- R. W., "Quantification of Human Serum Paraoxonase by Enzyme Linked Immunoassay: Population Differences in Protein Concentrations". *Biochem. J.*, 1994; 304: 549-54.
296. Feingold, K.R., Memon, R. A., Moser, A. H., Grunfeld, C., "Paraoxonase Activity in The Serum and Hepatic mRNA Levels Decrease During The Acute Phase Response". *Atherosclerosis*, 1998; 139: 307-15
297. Van Lenten, B.J., Wagner, A. C., Nayak, D. P., Hama, S, Navab, M., Fogelman, A. M., "High-density lipoprotein loses its anti-inflammatory properties during acute influenza A infection". *Circulation*, 2001; 103: 2283-88.
298. Cabana, V.G., Reardon, C. A., Feng, N., Neath, S., Lukens, J., Getz, G. S., "Serum Paraoxonase: Effect of The Apolipoprotein Composition of HDL and The Acute Phase Response". *J. Lipid Res.*, 2003; 44: 780-92.
299. Sinan, M.S.T.S., "İnsan Serum Paraoksonaz Enziminin (PON1) Expressiyonu, Saflastırılması ve Bazı İlaçların Enzim Uzerine Etkilerinin Araştırılması." Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, (2005);23
300. Martoglio, B.D., B., "Signal sequences: more than just greasy peptides". *Trends Cell Biol.* 1998: 8: 41041-5.
301. Hassett, C., Richter, R. J., Humbert, R., Chapline, C., Crabb, J. J., Omiecinski, C. J., Furlong, C., "Characterisation of cDNA Clones Encoding Rabbit and Human Serum Paraoxonase: The Mature Protein Retains Its Signal Sequence". *Biochemistry*, 1991; 30: 10141-9.
302. Deakin, S., Leviev, I., Gomaschi, M., Calabresi, L., Franceschini, G., James, R. W., "Enzymatically Active Paraoxonase- 1 Is Located at The External Membrane of Producing Cells and Released by A High Affinity, Saturable, Desorption Mechanism". *J. Biol. Chem.*, 2002; 277: 4301-8.
303. Sorenson, R.C.B., C. L.; Aviram, M.; Hsu, C.; Billecke, S.; La Du, B. N., "Human serum paraoxonase/arylesterase's retained hydrophobic N-terminal leader sequence associates with HDLs by binding phospholipids: apolipoprotein A-I stabilizes activity". *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1999; 19: 2214- 25.
304. Oda, M.N.B., J. K.; Berger, T.; Forte, T. M., "Cysteine substitutions in apolipoprotein A-I primary structure modulate paraoxonase activity". *Biochemistry*, 2001; 40: 1710- 8.
305. Deakin S., James R. W., Genetic and Environmental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-I *Clinical Science* 2004; 107: 435-47.
306. Aviram M., Billecke S., Sorenson R., Bisgaier C., Newton R., Rosenblat M., Erogul J., Hsu C., Dunlop C., Paraoxonase Active Site required for protection against LDL oxidation involves its free sulfhydryl group and is different from that required for its arylesterase/paraoxonase activities. *Arterioscler Thromb Vasc. Biol.* 1998; 18: 1617- 24
307. Navab M, Hama-Levy S, Van Lenten BJ, et al. Mildly oxidized LDL induces an increased

- apolipoprotein J/paraoxonase ratio. *J Clin Invest* 1997; 99: 2005-19.
308. Shih DM, Xia Y-R, Wang Y-P, et al. Combined serum paraoxonase knockout/ apolipoprotein E knockout mice exhibit increased lipoprotein oxidation and atherosclerosis. *J Biol Chem* 2000; 275: 17527-35.
309. Berliner JA, Navab M et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995; 91: 2488-96.
310. Aviram M, Rosenblat M et al. Human serum paraoxonase (PON1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Radic Biol Med* 1999; 26: 892-904.
311. De Vries N, De Flora S. N-acetylcysteine. *J Cell Biochem* 1993; 17: 270-7. 378
312. Yılmaz H, Şahin S, Sayar N, et al. Effects of folic acid and N-acetylcysteine on plasma homocysteine levels and endothelial function in patients with coronary artery disease. *Acta Cardiol* 2007; 62: 579-85.379
313. Millea PJ. N-Acetylcysteine: Multiple clinical applications. *Am Fam Physician* 2009; 80: 265-9.
314. Flora SJS. Structural, chemical and biological aspects of antioxidants for strategies against metal and metalloid exposure. *Oxidative medicine and cellular longevity* 2009; 2: 191-206.
315. Matteucci E, Giampietro O. Thiol signalling network with an eye to diabetes. *Molecules* 2010; 15: 8890-903.
316. Prakash M, Shetty MS, Tilak P, Anwar N. Total thiols: Biomedical importance and their alteration in various disorders. *Journal of Health and Allied Sciences* 2009; 8: 1-9.
317. Sen S, Chakraborty R, Sridhar C, Reddy YSR, De B. Free radicals, antioxidants, diseases and phytomedicines: Current status and future prospect. *Int J Pharm Sci Rev Res* 2010; 3: 91-100.
318. Gillissen A, Nowak D. Characterization of N-acetylcysteine and ambroxol in anti-oxidant therapy. *Respir Med* 1998; 92: 609-23.387
319. Kelly GS. Clinical applications of N-acetylcysteine. *Altern Med Rev* 1998; 3: 114-27.
320. Atkuri KR, Mantovani JJ, Herzenberg LA, Herzenberg LA. N-acetylcysteine - a safe antidote for cysteine/glutathione deficiency. *Curr Opin Pharmacol* 2007; 7: 355-9.
321. Bank MF, Stipanuk MH. The utilization of N-acetylcysteine and 2- oxothiazolidine-4-carboxylate by rat hepatocytes is limited by their rate of uptake and conversion to cysteine. *J Nutr* 1994; 124: 378-87.
322. Mirja-Liisa A. N-acetylcysteine - passe - partout or much ado about nothing? *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61: 5-15.
323. Aruoma OI, Halliwell B, Hoey BM, Butler J. The antioxidant action of N- acetylcysteine: Its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochlorous acid. *Free Radic Biol Med* 1989; 6: 593-7.
324. Ohno H, Matsuura N, Ishikawa M. Serum Mn-SOD in patients with Diabetes Mellitus/Thyroid Dysfunction Judged by an ELISA. *Horm. Metab. Res.* 1991; 23: 449-51.

325. Sugawara M., Kita T. Deficiency of Superoxide Dismutase endemic goiter Tissue. *J Clin Endoc and Metabol.* 1988; 67(6): 1156-61.
326. Wheeler CR., Salzman JA. Automated Assay for Superoxide Dismutase, Catalase, Glutathione Peroxidase and Glutathione Reductase Activity. *Anal Biochem.* 1990; 184:193-9.
327. Fernandez V., Simitzu K. Effects of hyperthyroidism on rat liver Glutathione Metabolism. 1991; 129(1): 85-91.
328. Osborne, N.N., Casson, R.J., Wood, J.P.M., Chidlow, G., Graham, M, and Melena, J, Retinal ischemia: mechanism of damage and potential therapeutic strategies. *Prog. in Retinal and Eye Research* 2004; 23: 91-147.
329. Halliwell B, Oksidative stress, nutrition and health. Experimental strategies for optimization of nutritional antioxidant in take in humans. *eFree Radical Res.* 1996; 25: 57-74.
330. Tamer L, Polat G, Eskanderi G., Ercen B., ve Atik U, Serbest radikaller. *Mersin Üniversitesi Tıp Fak. Dergisi*, 2000; 1: 52-8.
331. Bruckdorfer K.R, Lipids and Cancer. *Procx. Roy. Soc. Med.* 1987; 80: 713-4.
332. Uysal M., Serbest radikaller, lipid peroksidleri ve organizmada prooksidan antioksidan dengeyi etkileyen koşullar. *Klinik Gelişim*, 1998; 11: 336-41.
333. Halliwell B, Reactive Oxygen Species in Living System: Source, Biochemistry and Role in Human Disease. *The Am. J. Med.* 1991; 91: 145-215.
334. Erden M. Serbest Radikaller. *T.Klin. Tıp Bilimleri Dergisi.* 1992; 12: 2017.
335. Beckman JS., Chen J., Ischiropoulos H., Crow JP. Oxidative chemistry of peroxynitrite *Meth Enzymol* 1994; 233: 229-40.
336. Carden D.L., Granger D.N. Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury. *J Pathol* 2000; 190:255-66.
337. Collard C.D, Gelman S. Pathophysiology, clinical manifestations and preventations of ischemia-reperfusion injury. *Anesthesiology* 2001; 94: 1133-8.
338. Cantürk N.Z., Sayek İ. Cerrahi araştırma kitabı. Nobel tıp kitabevleri 2005. Sayfa no:98
338. Signorelli P, Ghidoni R. Resveratrol as an anticancer nutrient: molecular basis, open questions and promises. *J Nutr Biochem.* 2005; 16: 449-66.
339. de la Lastra CA, Villegas I. Resveratrol as an antioxidant and pro-oxidant agent: mechanisms and clinical implications. *Biochem Soc Trans.*2007; 35: 1156-60.
340. Das DK, Maulik N. Resveratrol in cardioprotection: a therapeutic promise of alternative medicine. *Mol Interv.* 2006; 6: 36-47.
341. WalleT, Hsieh F, Delege M. High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans. *Drug Metab Dispos.* 2004; 32: 1377-82.
342. Frankel EN, Waterhouse AL, Kinsella JE. Inhibition of human LDL oxidation by resveratrol. *Lancet* 1993; 34: 1103-4.

343. Belguendouz L, Fremont L, Linard A. Resveratrol inhibits metal ion-dependent and independent peroxidation of porcine low-density lipoproteins. *Biochem Pharmacol* 1997; 53: 1347-55.
344. Laden BP, Porter TD. Inhibition of human squalene monooxygenase by tellurium compounds: evidence of interaction with vicinal sulfhydryls. *J Lipid Res* 2001; 42: 235-40.
345. Chanvitayapongs S, Draczynska-Lusiak B, Sun AY. Amelioration of oxidative stress by antioxidants and resveratrol in PC12 cells. *Neuroreport* 1997; 8: 1499-502.
346. Burkitt, M.J. *Prog. Reac. Kin. Mech.*, 2003; 28: 75-103.
347. de la Lastra CA, Villegas I. Resveratrol as an antioxidant and pro-oxidant agent: mechanisms and clinical implications. *Biochem Soc Trans.* 2007; 35: 1156-1160.
348. Das DK, Maulik N. Resveratrol in cardioprotection: a therapeutic promise of alternative medicine. *Mol Interv.* 2006; 6: 36-47.
349. Li HF, Chen SA, Wu SN. Evidence for the stimulatory effect of resveratrol on Ca(2+)-activated K⁺ current in vascular endothelial cells. *Cardiovasc Res* 2000; 45: 1035-45.
350. Hsieh TC, Juan G, Darzynkiewicz Z, Wu JM. Resveratrol increases nitric oxide synthase, induces accumulation of p53 and p21(WAF1/CIP1), and suppresses cultured bovine pulmonary artery endothelial cell proliferation by perturbing progression through S and G2. *Cancer Res* 1999; 59: 2596-601.
351. Ray PS, Maulik G, Cordis GA, Bertelli AA, Bertelli A, Das DK. The red wine antioxidant resveratrol protects isolated rat hearts from ischemia reperfusion injury. *Free Radic Biol Med* 1999; 27: 160-9.
352. Naderali EK, Doyle PJ, Williams G. Resveratrol induces vasorelaxation of mesenteric and uterine arteries from female guinea-pigs. *Clin Sci (Lond)* 2000 May; 98(5): 537-43.
353. Naderali EK, Smith SL, Doyle PJ, Williams G. The mechanism of resveratrol-induced vasorelaxation differs in the mesenteric resistance arteries of lean and obese rats. *Clin Sci (Lond)* 2001; 100: 55-60.
354. Budak A B. Resveratrolün aortik kros klemp sonrası uzak organ hasarı üzerine etkileri. T.C. sağlık bakanlığı Türkiye yüksek ihtisas eğitim ve araştırma hastenesi kalp ve damar cerrahisi kliniği. Tıpta uzmanlık tezi. Ankara. 2007. Sayfa no
355. Csiszar A, Smith K, Labinsky N. Resveratrol attenuates TNF- α induced activation of coronary arterial endothelial cells: role of NF- κ B inhibition *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;291:1694-9.
356. Ungvari Z, Orosz Z. Resveratrol increases vascular oxidative stress resistance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007; 292: 2417-24.
357. Swarnalatha G, Ram R, Neela P, Naidu MUR, Dakshina Murty KV. Oxidative stress in hemodialysis patients receiving intravenous iron therapy and the role of N-acetylcysteine in preventing oxidative stress. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010; 21: 852-8.
358. Whillier S, Raftos JE, Chapman B, Kuchel PW. Role of N-acetylcysteine and cystine in glutathione

- synthesis in human erythrocytes. *Redox Rep* 2009; 14: 115-24.
359. Galicia-Moreno M, Rodriguez-Rivera A, Reyes-Gordillo K, et al. N-acetylcysteine prevents carbon tetrachloride-induced liver cirrhosis: Role of liver transforming growth factor-beta and oxidative stress. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 908-14.
 360. Chesney RW. Taurine: Its biological role and clinical implications. *Adv Pediatr* 1985; 32: 1-42.
 361. Roysommuti S, Azuma J, Takahashi K, Schaffer S. Taurine cytoprotection: From cell to system. *J Physiol Sci* 2003; 16: 17-27.
 362. Devi SL, Anuradha CV. Oxidative and nitrosative stress in experimental rat liver fibrosis: Protective effect of taurine. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 2010; 29: 104-10.
 363. Gillissen A, Nowak D. Characterization of N-acetylcysteine and ambroxol in anti-oxidant therapy. *Respir Med* 1998; 92: 609-23.
 364. Kelly GS. Clinical applications of N-acetylcysteine. *Altern Med Rev* 1998; 3: 114-27.
 365. Sun Z, Lasson A, Olanders K, Deng X, Andersson R. Gut barrier permeability, reticuloendothelial system function and protease inhibitor levels following intestinal ischaemia and reperfusion effects of pretreatment with N-acetyl-L-cysteine and indomethacin. *Dig Liver Dis.* 2002; 34: 560-9.
 366. Cuzzocrea S, Mazzon E, Costantino G, Serraino I, De Sarro A, Caputi AP. Effects of n-acetylcysteine in a rat model of ischemia and reperfusion injury. *Cardiovasc Res.* 2000; 47: 537-48.
 367. Çay A, Alver A, Küçük M, İ k O, Emina o lu MS, Karahan SC, De er O. The Effects of N-Aceeylcystein on Antioxidant Enzyme Activities in Experimental Testicular Torsion. *J Surg Res.* 2006;10:20-18
 368. Smyrniotis V, Arkadopoulos N, Kostapanagiotou G et al. Attenuation of ischemic injury by N-acetylcysteine preconditioning of the liver. *J Surg Res.*2005; 129: 31-7.
 369. Demir S, nal-Erden M. Pentoxifylline and N-acetylcysteine in hepatic ischemia/reperfusion injury. *Clin Chim Acta.* 1998; 275: 127-35.
 370. Rodrigues AJ, Evora PRB, Schaff HV. Protective effect of Nacetylcysteine against oxygen radical-mediated coronary artery injury. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.* 2004; 37: 1215-24.
 371. Hoch JR, Stevens RP, Keller MP, Silver D. Recovery of neuromuscular function during reperfusion of the ischemic extremity: effect of mannitol and superoxide dismutase. *Surgery.* 1991; 110: 656-62.
 372. Bhalodia Y, Kanzariya N, Patel R, Patel N, Vaghasiya J, Jivani N, Raval H. Renoprotective activity of benincasa cerifera fruit extract on ischemia/reperfusion-induced renal damage in rat. *Iran J Kidney Dis.* 2009; 3: 80-5.
 373. Yuan GJ, Ma JC, Gong ZJ, Sun XM, Zheng SH, Li X. Modulation of liver oxidant-antioxidant

- system by ischemic preconditioning during ischemia/reperfusion injury in rats. *World J Gastroenterol.* 2005; 11: 1825-8.
374. Huang SS, Tsai MC, Chih CL, et al. Resveratrol reduction of infarct size in Long-Evans rats subjected to focal cerebral ischemia. *Life Sci.* 2001 Jul 20; 69(9): 1057-65.
375. Hassan-Khabbar S, Cottart CH, Wendum D, et al. Postischemic treatment by trans-resveratrol in rat liver ischemia-reperfusion: a possible strategy in liver surgery. *Liver Transpl.* 2008 Apr; 14(4): 451-9.
376. Noda T, Iwakiri R, Fujimoto K, Matsuo S, Aw TY. Programmed cell death induced by ischemia-reperfusion in rat intestinal mucosa. *Am J Physiol* 1998 Feb 1; 274(2 Pt 1): 270-6.
377. Sak, M.E., et al., The protective effect of curcumin on ischemia-reperfusion injury in rat ovary. *Int J Surg*, 2013. 11(9): 967-70.
378. Ozkisacik S, Y.M., GURSOY H, CULHACI N., Does gradual detorsion protect the ovary against ischemia-reperfusion injury in rats? *Pediatr Surg Int*, 2014. Feb 12.
379. Aksin M, I.A., VURAL M, GUL HILALI N, CAMUZCUOGLU A, CAMUZCUOGLU H, AKSOY N., Does a risky outcome of antenatal screening test indicate oxidative stress? *J Matern Fetal Neonatal Med.*, Early Online: 2013; 1-5.
380. Kara, M., et al., The effect of edaravone on ischemia-reperfusion injury in rat ovary. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012; 162(2): 197-202.
381. Abali, R., et al., Protective effect of infliximab on ischemia/reperfusion injury in a rat ovary model: biochemical and histopathologic evaluation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2013; 171(2): 353-7.
382. Bozkurt, S., et al., Selenium has a protective effect on ischemia/reperfusion injury in a rat ovary model: biochemical and histopathologic evaluation. *Journal of Pediatric Surgery*, 2012; 47(9): 1735-41.
383. Sayyah-Melli, M., et al., The effect of erythropoietin against oxidative damage associated with reperfusion following ovarian detorsion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012; 162(2): 182-6.
384. Buyukhatipoglu, H., et al., Oxidative stress increased in healthcare workers working 24-hour on-call shifts. *Am J Med Sci*, 2010; 340(6): 462-7.
385. Mareta M, T.Š., Bujdoš M, Tóth Š Jr, Jonecová Z, Veselá J., Alterations of epithelial layer after ischemic preconditioning of small intestine in rats. *J Mol Histol*, 2012; 43(2): 171-8.
386. Sahin, F.K., et al., Protective effect of aprotinin on ischemia-reperfusion injury in rat ovary. *J Obstet Gynaecol Res*, 2008; 34(5): 794-800.