

## İSKEMİDE ALLOPURİNOLUN YERİ (Deneysel Çalışma)\*

Dr.Mikail Yüksel\*\*, Dr.Bedri Kandemir\*\*\*, Dr.Kamuran Erk\*\*\*\*

### ÖZET

İskeminin dokularda oluşturduğu patolojik değişikliklerin saptanması amacıyla birçok deneysel çalışma yapılmaktadır. İlgili dokularda serbest hidroksi radikallerinin varlığının gösterilmesi bu konudaki önemli adımlardan biridir. Günümüzde araştırmaların çoğu serbest hidroksi radikallerinin ilgili dokulardan atılımı veya inaktivasyonu ile ilgilidir. Çalışmamızda 20 tavşan üzerinde iatrogemik olarak iskemi oluşturularak Rheomakrodeks-Mannital ve Allopurinolun iskemik patoloji üzerine etkileri araştırılmıştır.

### SUMMARY

#### THE IMPORTANCE ALLOPURINOL DURING ISCHEMIA

To understand the ischemic tissue injuries, a lot of experimental studies have been done. One of the most important improvements of this subject is take shaun. Of the existance free OH (hidroxy) radicals in the related. tissues. Nowedays, invasfigations have been directed to the clearens or the inactivations of the free hydroxyl

\* Öndokuz Mayıs Üni. Tıp Fak. çalışmalarından.

\*\* Öndokuz Mayıs Üni. Tıp Fak. Göğüs ve Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Yardımcı Doçenti.

\*\*\* Öndokuz Mayıs Üni. Tıp Fak. Patoloji Anabilim Dalı Profesörü.

\*\*\*\* Öndokuz Mayıs Üni. Tıp Fak. Göğüs ve Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Profesörü.

radicals. In this study, the effects of the Allopurinol and Rheomac, rodex - Mannitol on the ischemic pathology were investigated in the twenty rabbits underwent iatrogenic ischemia.

**Key words :** Free radicals, Allopurinol.

**Anahtar kelimeler :** Serbest radikaller, Allopurinol.

İskemi çeşitli nedenlerle meydana gelen pertüzyon bozukluğudur<sup>1-3</sup>. İskemi sonucu ortaya çıkan periferik kapiller blok ve hücresele seviyede oluşan toksik yıkım ürünleri (serbest oksijen radikalleri, laktik asit v.b) ilgili dokunun nekroz veya lizisine neden olur<sup>1-7</sup>. Bu nedenle en kısa sürede doğru cerrahi yaklaşım ve medikal tedavi gerekmektedir<sup>8-11</sup>.

Bu deneysel çalışmamızda iskemi sonucu oluşan doku hasarı ve buna allopurinolun etkisini araştırmayı planladık.

#### MATERYAL VE METOD

Çalışmamız Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma laboratuvarında 1 Aralık 1989 - 1 Şubat 1990 tarihleri arasında 20 adet Ankara Tavşanı'nın her iki alt ekstremitelele de değerlendirmeye alınarak yapılmıştır. Deney hayvanları onarlı iki gruba ayrılmıştır. Birinci grupta yer alan deney hayvanlarında oluşturulacak iskemi öncesi hiçbir lokal farmakolojik ajan verilmemiştir. 2. gruptaki 10 deney hayvanına ise Allopurinol 1 mg/cc/kg hesabı ile oluşturulacak bölge distaline intraarteryel olarak verilmiştir. Oluşturulan 8 saatlik iskemi sonrasında ilgili ekstremitelelerin disitallerinden adale biyopsilelele alınmış ve iskemi sonlandırılmıştır. Daha sonra birinci grupta yer alan 10 tavşanın yarısına 1 ml/kg Mannital, 5 cc/kg Rheo makrodeks, 1 mg/cc/kg Allopurinol intraarteryel verilerek başlangıcından 12 saat sonra bu gruptaki on tavşandan yeniden doku biyopsilelele alınmıştır.

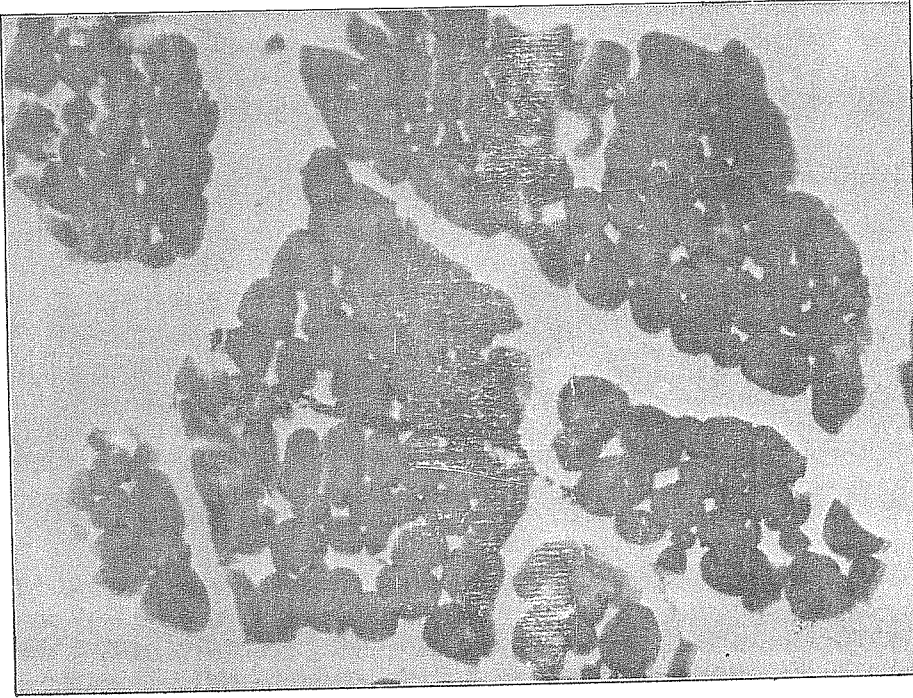
Deney hayvanlarına eter ile anestezi uygulanmıştır. Yapılan mini laparotomi ile abdominal aorta, her iki femoral bölge eksplorasyonu ile de alt ekstremite arter ve venlelelele hazırlanmıştır. İskemi abdominal aorta ligasyonu ve her iki alt ekstremite damarlarının ligasyonu ayrıca her iki alt ekstremiteye uygulanan kompresyonla sağlanmıştır.

Alınan doku biyopsileri Patoloji Anabilim Dalınca ışık mikroskobu altında değerlendirilmiştir.

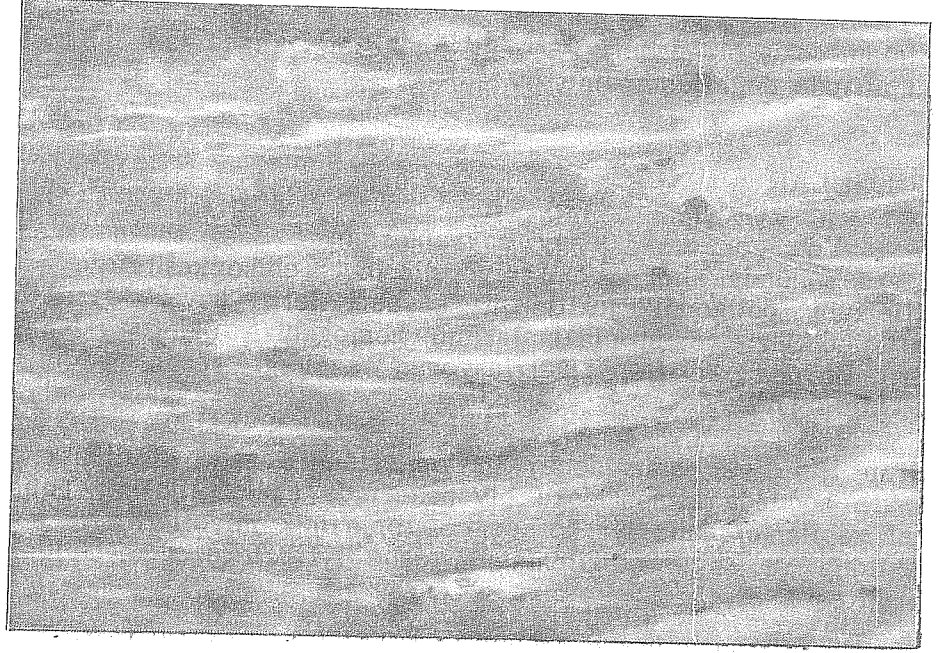
## BULGULAR

Grup I'de yer alan deney hayvanlarının 8 saat süreli iskemik devre sonunda alınan doku biyopsilerinde; enine kesitlerde adale liflerinin poligonal şekillerini kaybettikleri, yuvarlaklaştıkları, genişledikleri ve stoplazmalarının homogenize olduğu izlenmiştir. Boyuna kesitlerde striasyonun azaldığı tesbit edilmiştir (Resim 1, 2).

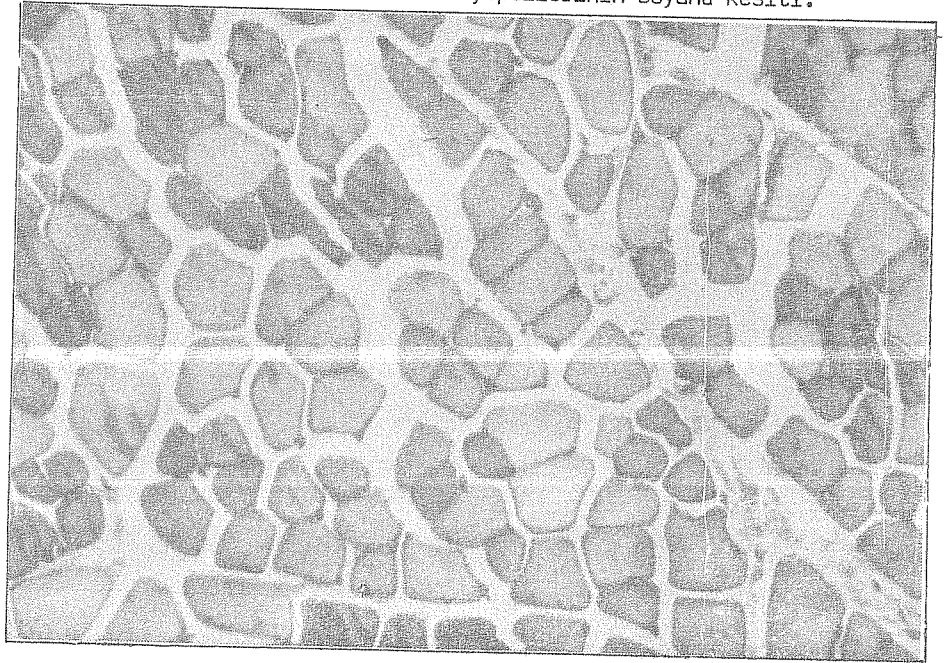
Grup II'de yer alan deney hayvanlarının 8 saat süreli iskemik devre sonunda alınan doku biyopsilerinde adale liflerinin poligonal yapılarını daha iyi koruduğu, stoplazmik miyofibrillerin seçilebildiği ve enine çizgilenmenin daha iyi izlendiği kaydedilmiştir (Resim 3, 4).



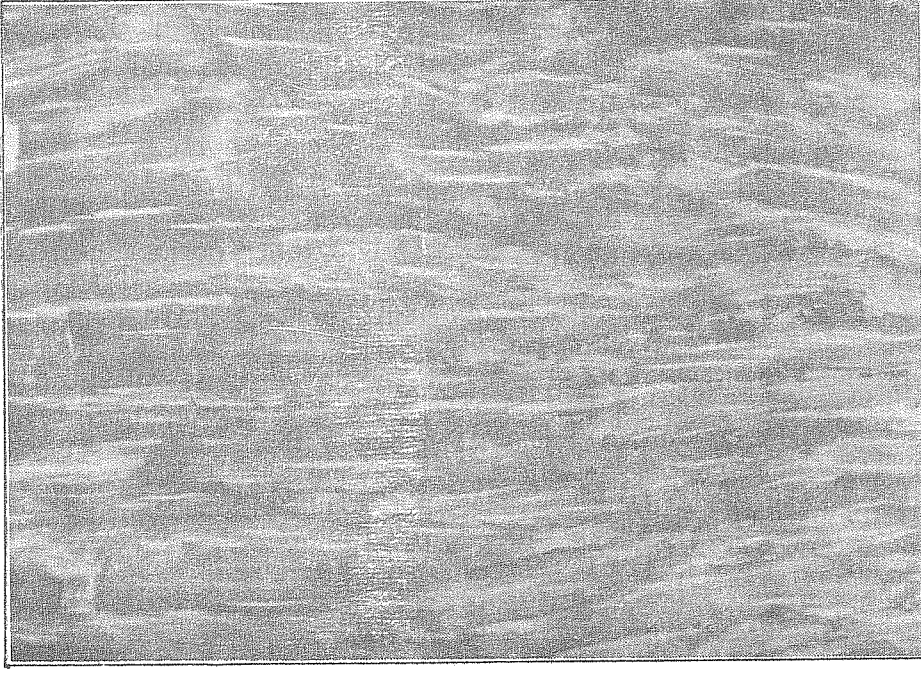
**Resim 1.** Grup I'de 8 saatlik iskemik devreden sonra alınan adale biyopsilerinin enine kesiti.



Resim 2. Grup I'de 8 saatlik iskemik devreden sonra alınan adale biyopsilerinin boyuna kesiti.



Resim 3. Grup II'de allopurinol enjeksiyonunu takiben oluşturulan 8 saatlik iskemik devreden sonra alınan adale biyopsilerinin enine kesiti.



Resim 4. Grup II'de allopurinol enjeksiyonunu takiben oluşturulan 8 saatlik iskemik devreden sonra alınan adale biyopsilerinin boyuna kesiti.

Grup I'de; 12 saatte alınan doku biyopsilerinin değerlendirilmesinde iskemi sonlandırıldıktan sonra hiçbir destek uygulanmayan deney hayvanlarında 8. saatteki patolojik bulgulara ek olarak striasyonlardaki silinmenin daha da arttığı, medikal destek uygulanan hayvanların biyopsilerinde ise striasyondaki silinmenin düzelmeye başladığı tespit edilmiştir.

#### TARTIŞMA

İskemi çeşitli nedenlerle ilgili dokunun perfüzyon bozukluğudur. Doku oksijenasyonun akut olarak sonlanması hücresel seviyede öncelikle aerobik metabolizmanın yerini anaerobik metabolizmaya bırakmasına neden olur. Hücrenin bu pahalı enerji yolunu sürdürebilmesi için ortamda yeterli substrat bulunması gerekir, bu da hücre içerisinde glukoz ve yüksek enerjili fosfat depolarının varlığı ile devam eder. Bir süre sonra mitokondrilerde başlayan bir dizi lizis sonucu istenmeyen birçok toksik madde

anoksik veya hipoksik dokuda birikir. bu maddeler dejenerasyonu daha da hızlandırır. Dokunun nekrozu ile hızlı lizis sona erer <sup>1-3</sup>, saatler hatta dakikalar içerisinde oluşan bu reaksiyonlar zinciri içerisinde cerrahi düzeltilir veya elektif olarak uygulanan damar, klempajlarının en uygun zamanlarda yapılmasını ve sonlandırılmasını gerekli kılar.

Haimovici, uzun süreli iskemilerden sonra ortaya çıkan Revaskularizasyon Sendromu veya "Hainovici-tegrain-Cooriner sendromu ile iskemide serum potasyum seviyesinin, laktik asit seviyesinin yükselmesi, protein katabolizmasının artması, myoglobulinlerin açığa çıkması, kan pıhtılaşma faktörlerinin artması sonucu iskemik dokunun kaybı yanında hayati tehlikenin sözkonusu olduğunu bildirmiştir <sup>1-8</sup>. Bu nedenle iskemi süresi uzun olgularda cerrahi esnasında toksik maddelerin istenmeyen etkilerini ortadan kaldırmak amacıyla arteryel ve venöz sistemin çeşitli solusyonlarla yıkanması bir yöntem olarak uygulanmaktadır <sup>8,10</sup>.

İskeminin oluşturduğu metabolik değişikliklerin saptanmasında şüphesiz açık kalp ameliyatlarında myokardiyal korunmanın en iyi yapılabilmesi, iskemik periyodun en az myokardiyal hasarla kapatılmasına yönelik çalışmaların büyük payı vardır. Yapılan araştırmalarda iskemik dokuda serbest OH (hidroksil) radikallerinin varlığının saptanması çok önemli bir aşamadır.

Serbest radikaller dış yörüngelerinde bir elektron bulunduran atom veya moleküldür <sup>4-12</sup>.

Dış yörüngesindeki bu elektronla çeşitli reaksiyonlara girerek reaksiyona girdiği dokunun denatürasyonunu sağlar. Repefüzyon fazında ATP, AMP, adenosine, hipoksantin ve diğer enzimlerin değişimlerine etki ederler. Bu maddeler özellikle DNA, fibrinogen, mitokondrial ve lizozomal membranları oluşturan doymamış yağ asitlerini perokside ederler ve hücre yıkımını hızlandırırlar <sup>4,5,12</sup>. Myokardiyal korunma ile ilgili çalışmalarda belirgin olmak üzere, superokside dismutaz, glutation peroksidaz, Allopurinol ve katalazın serbest (OH(Hidroksil)) radikallerini iskemik dokudan uzaklaştırdığı saptanmıştır. Bu nedenle son yıllarda experimental olarak bu maddeler kardiyolojik solusyonlara konarak myokardiyal değişiklikler değerlendirilmeye başlanmıştır <sup>6,7,11</sup>.

Biz çalışmamızda, 8 saatlik iskemi sonrasında grup I ve grup II'deki deney hayvanlarının adale biyopsilerinin patolojik değişiklikleri arasında belirgin farklılıklar saptadık. Olanaklı, daha dinamik çalışmalarla bu farklılığın daha da açık gösterilebileceğini

sanyyoruz. Allopurinol iskemi öncesi distal dokuya perfüze edilebildiğinde iskemiye tolerans önemli derecede artmaktadır. Şüphesiz bu özellik Allopurinolun xantine oksidazı inhibe etmesi sonucu serbest OH radikallerinin etkisini azaltmasından kaynaklanmaktadır<sup>4,12</sup>.

Ayrıca grup I'de 8 saatlik iskemik devre sonunda Rheomakrodeks, Mannital ve Allopurinol enjekte edilen deney hayvanları ile hiçbir destek uygulanmayanlar arasında 12 saatte alınan doku biyopsilerinin karşılaştırılmaları arasında patolojik farklılıklar saptanmıştır. Bu da iskemisi olan bilhassa travma, akut damar trombozu gibi olgularda serbest OH radikallerini nötralize edebilen maddelerin distal dokuya perfüz edilebileceğini göstermektedir.

Gerek herhangi bir nedenle gerekse istemli oluşturulan iskemilerde serbest OH (hidroksi) radikallerinin inaktivasyonu önemli bir noktadır. halen eksperimental olarak yapılmakta olan bu çalışmaların pek yakın bir gelecekte iskemiye toleransı artırmak amacıyla düzenli olarak uygulanma alanına gireceği kanaatini taşımaktayız.

#### KAYNAKLAR

1. Rutherford R. In: Vascular Surgery. Synder W. **Chaptre 44 Peripheral and Abdominal Vascular Injuries** Second ed W B Saunders Company, Philadelphia, 1984.
2. Perry MD, Fantini G. Ischemia: Profile of an enemy. **J Vasc Surg G: 231**, 1987.
3. Synder WH. Popliteal and shank arterial injury. **The Surg Clin North Am**, 68-787, 1988.
4. Goddio AS. Oxygen derived free radicals in plastic surgery. Therapeutic interest of fighting free radicals the superoxide dismutases. **Eur J Plast Surg**, 12: 111-116, 1989.
5. Boll R. Oxygen derived free radicals and post ischemic myocardial dysfunction. **J Am Coll Cardiol**, 12: 239-249, 1988.
6. Greenfield DT, Greenfield LJ, Hess ML. Enhance ment of crystalloid cardioplegic protection against global normothermic ischemia by superoxyde dismutase plus catalase but not diltiazem in the isolated. Working rat. **Heart J Thorac Cardiovasc Surg** 95: 789-713, 1988.

7. Jurmann MJ, Schaeffers HJ, Dammerkayn L, Haverich A. Oxygen-derived free radical scavengers for amelioration of reperfusion damage in heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 95: 368-377, 1988.
8. Bozer AY, Güney İİ. **Damar Hastalıkları ve Cerrahisi.** 182-186, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara, 1984.
9. Buchbinder D, Allastail MD, Teather RP, et al. Hypertonic mannitol. *Arch Surg* 116: 444, 1981.
10. Peck JJ, Fitzgibbons TJ, Gaspar MR. Devastating distal arterial infusion of Tolazoline. *Am J Surg* 146: 562, 1983.
11. Gharogozloo F, Melendez FJ, Hein RA, Shemir RJ, Diessa VJ. The effect of superoxide dismutase and katalaz on the extended preservation of the ex vivo heart for transplantation. *Les Journees de la Pitié*, 1988.
12. Villemont JP, Carteaux JP, Zamorano J, et al. Protection et conservation myocardiques: aspect spécifiques lies aux transplantations cardiaques. *Les Journees de la Pitié*, s. 221, October 1988.