

*Araştırma Makalesi*

## İnce Bağırsak İskemi Reperfüzyon Hasarında Tirofibanın Etkilerinin İncelenmesi

Sümevra Ercan <sup>a</sup>, İnci Turan <sup>b</sup>, Hale Sayan Özçamak <sup>b</sup>, V.Haktan Özçamak <sup>b</sup>, Meryem Akpolat Ferah <sup>c</sup>, Osman Cengil <sup>a</sup>, Kanat Güllü <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bülent Ecevit Üniversitesi, Zonguldak, Türkiye,

<sup>b</sup> Fizyoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Bülent Ecevit Üniversitesi, Zonguldak, Türkiye,

<sup>c</sup> Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Bülent Ecevit Üniversitesi, Zonguldak, Türkiye,

<sup>d</sup> Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, Türkiye.

### MAKALE BİLGİSİ

*Gönderilme Tarihi:*

05.02.2018

*Revizyon:*

13.03.2018

*Kabul:*

19.03.2018

*Sorumlu Yazar:*

İnci Turan

dr.incituran@gmail.com

*Anahtar Kelimeler:*

*Tirofiban, İntestinal İskemi,  
Reperfüzyon Hasarı*

### ÖZET

İntestinal iskemi reperfüzyon (İ/R) hasarı, çoğu uzak organ sistemini etkileyen ve yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili önemli klinik bir problemdir. Tirofiban; glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörüdür ve deneysel İ/R modellerinde koruyucu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada amacımız tirofibanın intestinal İ/R hasarındaki olası etkilerini incelemektir.

24 adet Wistar Albino sıçan rasgele 3 gruba ayrıldı. Kontrol grubundaki (n=8) sıçanlara arter oklüzyonu yapılmadan yalnızca laparotomi uygulandı. İ/R grubundaki (n=8) sıçanların süperior mezenterik arterine 30 dk oklüzyon ve ardından 3 saat reperfüzyon uygulandı. İ/R+Tirofiban grubundaki (n=8) sıçanlara İ/R uygulandı ve reperfüzyon öncesi intravenöz 200 µg/kg tirofiban verildi. Deney sonunda sıçanların ileum dokuları alındı ve histopatolojik değişiklikler ile lipid peroksidasyon düzeyleri, indirgenmiş glutasyon (GSH) düzeyleri ve miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesi değerlendirildi.

İntestinal dokunun histopatolojik hasar skoru, MPO aktivitesi, malondialdehid (MDA) düzeyleri İ/R grubunda kontrol grubuna göre önemli bir artış gösterdi. GSH düzeyi İ/R grubunda kontrol grubuna göre düşük bulundu. Ancak, İ/R+Tirofiban grubu ile İ/R grubu karşılaştırıldığında tüm parametreler için herhangi bir istatistiksel fark saptanmadı.

Sonuç olarak, tirofiban tedavisi İ/R nedenli intestinal hasarı azaltmadı veya önleyemedi.



*Research Article*

**The Investigation of Effects of Tirofiban on Small Intestine Ischemia and Reperfusion Injury**

Sümevra Ercan <sup>a</sup>, İnci Turan <sup>b</sup>, Hale Sayan Özçmak <sup>b</sup>, V.Haktan Özçmak <sup>b</sup>, Meryem Akpolat Ferah <sup>c</sup>, Osman Cengil <sup>a</sup>, Kanat Güllü <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Health Science Institute, Bülent Ecevit University, Zonguldak, Türkiye,

<sup>b</sup> Physiology Department, Medical Faculty, Bülent Ecevit University, Zonguldak, Türkiye,

<sup>c</sup> Histology and Embriology Department, Medical Faculty, Bülent Ecevit Üniversitesi, Zonguldak, Türkiye,

<sup>d</sup> Histology and Embriology Department, Medical Faculty, Süleyman Demirel University, Isparta, Türkiye.

**ARTICLE  
INFORMATION**

*Date of Submission*

05.02.2018

*Revision:*

13.03.2018

*Accepted:*

19.03.2018

*Correspondence Author:*

İnci Turan

dr.incituran@gmail.com

*Key Words:*

*Tirofiban, Intestinal Ischemia,  
Reperfusion Injury*

**ABSTRACT**

Intestinal ischemia reperfusion (I/R) injury is a significant clinical problem that impacts many remote organ systems, and associated with a high morbidity and mortality. Tirofiban, a glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitor, shows protective effects on I/R experimental models. The aim of the present study was to investigate the possible effects of tirofiban on intestinal I/R injury.

24 male Wistar albino rats were divided into 3 experimental groups. Rats in the control group (n=8) were subjected to laparotomy without artery occlusion, Rats in the I/R group (n = 8) were subjected to occlusion of superior mesenteric artery for 30 min and 3h reperfusion. Rats in the I/R+Tirofiban group (n = 8) were subjected to I/R and received intravenously 200 µg/kg before reperfusion. At the end of experiment terminal ileum tissues collected and analyzed histopathological changes, lipid peroxidation levels, reduced glutathion (GSH) levels and myeloperoxidase (MPO) activity.

Intestinal tissue histopathological damage scores, the activity of MPO and the level of malondialdehyde (MDA) showed a significant increase in the I/R group as compared with the control group. GSH levels showed reduction in the I/R group as compared with the control group. However, I/R+Tirofiban group has no statistically differences as compared with the I/R group for all evaluated parameters.

In conclusion, tirofiban treatment was not able to attenuate or prevent the I/R induced intestinal injury in rats.

## Giriş

İntestinal iskemi reperfüzyon (İ/R) hasarı yüksek mortaliteye sahip, erken tanısı zor olan acil bir durumdur (1). İ/R hasarı intestinal bölgeye kan akımının azaldığı çeşitli cerrahi girişimler ile sepsis, hemorajik şok, intestinal transplantasyon ve damarsal cerrahi gibi patolojik durumlara ikincil olarak gelişir (1,2). İ/R hasarının bağırsaklarda motilite bozukluğuna, lokal ve sistemik inflamasyona ve bağırsak mukozasında hasara neden olduğu bilinmektedir (2,3). Hem lokal hasarlara hemde sistemik hasarlara neden olmasından dolayı İ/R hasarı oldukça karmaşık bir süreçtir. İskemi ile dokuya giden kan akımının azalması, anaerobik metabolizma ile hücrelerde asidozise ve hücre ölümüne neden olmaktadır (4). Reperfüzyon ile serbest oksijen radikallerinin (SOR) oluşumu, proinflamatuvar sitokinlerin ve medyatörlerin salınması ve kompleman aktivasyonu meydana gelir (5). Aktive olan bu medyatörler postkapiller venüllerde lökosit ve trombosit birikimi ve adezyonuna neden olarak mikrosirkülasyonu bozmakta ve hasarı arttırmaktadır (4,5). Trombositlerin aktive olması tromboksan A2 ve serotonin gibi trombosit ürünlerinin salınmasına neden olmaktadır. Bu ürünlerde mikrovasküler spazm ve trombozise neden olarak oklüzyonun devam ederek "no-reflow" adı verilen fenomeninin oluşmasına ve var olan hasarın şiddetlenmesine neden olmaktadır (4,6).

Trombositlerin glikoprotein IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) reseptörleriyle fibrinojen aracılı agregasyonu, trombosit birikiminin temel aşamasıdır. Tirofiban trombosit GP IIb/IIIa reseptör antagonistidir ve klinikte kullanılan bir antiplatelet ajandır (7). Çeşitli deneysel çalışmalarla tirofibanın miyokard, böbrek ve serebral iskemi gibi patolojilerde koruyucu etkileri gösterilmiştir (6, 8, 9, 10, 11). Ancak literatürde intestinal İ/R hasarında tirofibanın etkilerini gösteren bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmada amacımız tirofibanın intestinal iskemi reperfüzyon hasarındaki lökosit infiltrasyonu ve lipid peroksidasyonuna olan etkilerini ve histopatolojik değişimleri incelemektir.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada kullanılan sıçanlar Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Laboratuvarından temin edildi. Çalışmada 24 adet ağırlıkları 250-290 gr arasında değişen Wistar albino cinsi erkek sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar deney öncesi

uygun tel kafeslerde 12 saat aydınlık 12 saat karanlık sirkadiyen ritimde ve 20-22 °C sıcaklıkta tutuldular. Deneysel prosedürü için Bülent Ecevit Üniversitesi Deneysel Hayvanları Etik kurulundan onay alındı.

### *Deneysel grupları ve İntestinal İskemi Oluşturma*

24 adet sıçan her grupta 8 hayvan olacak şekilde rasgele 3 gruba ayrıldı:

-Kontrol grubu: İskemi uygulanmadan yalnızca laparotomi uygulanan grup

-İ/R grubu: Süperior mezenterik arter oklüzyonu ile 30 dk iskemi ve 3 saat reperfüzyon uygulanan grup

-İ/R+Tirofiban grubu (İ/R+Tir): İ/R uygulanırken reperfüzyon öncesinde tirofiban uygulanan grup.

Tüm hayvanlar deneyden 12 saat önce aç bırakıldı, ancak su içmelerine izin verildi. Hayvanlar intraperitoneal sodyum tiyopental (90mg/kg) enjeksiyonu ile anestezi edildiler. Hipotermiyi önlemek için cerrahi girişim ısıtıcı lamba altında yapıldı. Karın orta hattı temizlenerek açıldı ve süperior mezenterik arter izole edildi. Arter 3/0 ipek iplikle bağlandı ve 30 dk iskemi uygulandı. Daha sonra iplik çözülerek 3 saat boyunca reperfüzyon sağlandı. Tirofiban tedavisi kuyruk veni aracılığıyla reperfüzyonun hemen öncesinde 200 µg/kg dozunda uygulandı. Reperfüzyon bitiminde terminal ileum dokuları alınarak bir kısmı histolojik çalışmalar için formaldehit içinde bir kısımda biyokimyasal incelemeler için -80 °C' de saklandı.

### *Biyokimyasal incelemeler:*

#### *Malondialdehid tayini:*

Lipid peroksidasyonunun göstergesi olan malondialdehid (MDA) düzeyi Casini ve arkadaşlarının metodu esas alınarak çalışıldı (12). Kısaca dokular %10'luk triklorasetik asit ile homojenize edildikten sonra homojenat 3000g de 15 dk santrifüj edildi. Elde edilen süpernatanın üzerine %1' lik butilhidroksitoluen ve %0,67'lik tiyobarbitürik asit eklenerek 15 dk kaynatıldı. Ortaya çıkan renk 535 nmde spektrofotometrik olarak okundu.

#### *İndirgenmiş glutatyon tayini:*

Endojen antioksidan düzeyi gösteren indirgenmiş glutatyon (GSH), Aykaç ve arkadaşlarının spektrofotometrik metoduna göre çalışıldı (13).

### Miyeloperoksidaz tayini:

Nötrofil infiltrasyonu miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesi ölçülerek belirlenebilmektedir. Dokularda MPO aktivitesi Bradley metoduna göre çalışıldı (14). Kısaca dokulara potasyum fosfat tamponu eklenerek homojenize edildi. Homojenat 40000 g'de 15 dk santrifüj edildi. Süpernatant döküldü ve altta kalan pelet HETAB içeren fosfat tamponu ile homojenizasyon sonrası sonike edildi. Örnekler 3 kere dondurulup çözülürken her çözülmede sonikasyon yapıldı. Ardından 10dk santrifüj sonrası reaksiyon karışımı eklenerek 460 nm'de spektrofotometrik olarak aktivite ölçüldü.

### Histopatolojik inceleme:

%10'luk formalin solüsyonunda fikse edilen ileum dokuları parafin bloklara gömüldü. Bloklardan 4-5 µm kalınlığında kesitler alındı ve kesitler deparafinize edilerek histopatolojik skorlama için hematoxilen-eozin ile boyandı. Hazırlanan örnekler kör olarak Hierholzer ve arkadaşlarının (1999) tarif ettiği bağırsak mukozal hasar skorlaması (0-4) esas alınarak ışık mikroskopunda değerlendirildi (15).

0: Normal yapıya sahip mukozal villi, kript, lamina propria ve muscularis externa,

1: hafif mukozal hasar, villi epitelinde kayıp dışında patolojik bulgu olmaması,

2: Orta dereceli hasar, mukozada konjesyon, hemoraji ve inflamasyonla birlikte villus yüksekliğinin kaybı ve epitelyal soyulma,

3: Ağır dereceli hasar, villusların çoğunda soyulma ve submukoza ile muscularis tabakasında granüloamatöz doku varlığı,

4: Şiddetli hasar ve nekroz, intestinal duvarın tüm katlarında inflamasyon ve nekroz.

### İstatistiksel Analiz

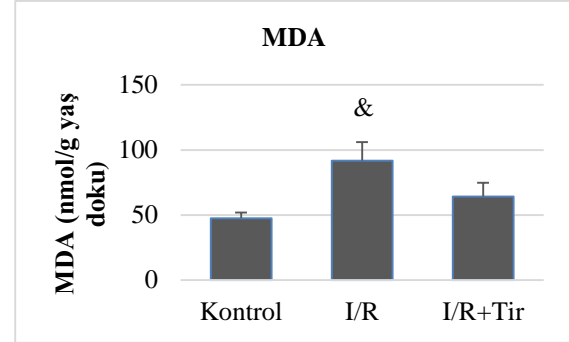
İstatistiksel analiz SPSS 22 programı kullanılarak yapıldı. Elde edilen veriler için istatistikler ortalama±standart hata olarak ifade edildi. Gruplar arasında fark olup olmadığı Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi. Grup içindeki farklılıklar ise LSD testi ile yapıldı. P değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

#### MDA düzeyi

Grupların ortalama MDA düzeyleri kontrol grubu: 47.47±4.54, İ/R grubu: 91.75±14.30 ve

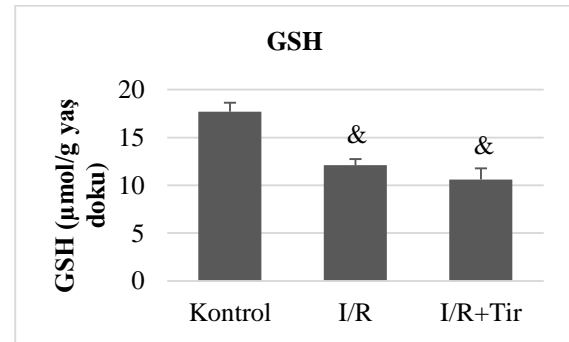
İ/R+Tirofiban grubu: 64.10±10.81'dir. İ/R grubu MDA seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). İ/R+Tirofiban grubunda ise yükselen MDA düzeylerinde azalma tespit edilmesine rağmen bu azalış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). Gruplara ait MDA düzeyleri Şekil 1'de gösterildi.



Şekil 1. Doku MDA düzeyleri. Tirofiban tedavisi ile MDA düzeylerinde anlamlı bir azalma gözlenmemiştir. &  $p<0,05$  Kontrol grubuna göre farklılığı göstermektedir. Sonuçlar ortalama ±SE şeklinde verilmiştir.

#### GSH düzeyi

Grupların ortalama GSH düzeyleri kontrol grubu: 17.71±0.92, İ/R grubu: 12.11±0.64 ve İ/R+Tirofiban grubu: 10.61±1.16'dır. İ/R hasarı GSH düzeylerinin anlamlı bir şekilde azalmasına neden olmuştur ( $p<0,05$ ). Tirofiban uygulaması ise GSH düzeylerinde İ/R grubuna göre anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır. Dokulara ait GSH düzeyleri Şekil 2'de gösterildi.

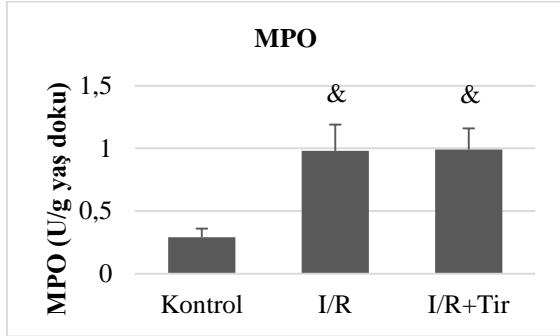


Şekil 2. Doku GSH düzeyleri. Tirofiban tedavisi ile GSH düzeylerinin düşmesi önlenememiştir. &  $p<0,05$  Kontrol grubuna göre farklılığı göstermektedir. Sonuçlar ortalama ±SE şeklinde verilmiştir.

#### MPO aktivitesi

Grupların ortalama MPO aktiviteleri kontrol grubu: 0.29±0.07, İ/R grubu: 0.98±0.21 ve

İ/R+Tirofiban grubu:  $0.99 \pm 0.17$ 'dir. İ/R hasarı bağırsak dokusunda MPO aktivitesi kontrol grubuna göre önemli bir şekilde arttırmıştır ( $p < 0,05$ ). Ancak tirofiban tedavisi MPO aktivitesinde anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır ( $p > 0,05$ ). Dokulara ait MPO enzim aktivitesi Şekil 3'de gösterildi.



Şekil 3. Doku MPO aktivitesi. Tirofiban tedavisi MPO düzeylerinde İ/R grubuna göre değişikliğe neden olmamıştır. &  $p < 0,05$  Kontrol grubuna göre farklılığı göstermektedir. Sonuçlar ortalama  $\pm$ SE şeklinde verilmiştir.

#### Histopatolojik sonuçlar

İleum dokularının mikroskopik incelemelerinde; kontrol grubunda düzenli, normal villüs yapısı izlenmiştir (Resim 1A ve 1B). İ/R grubunda villusların lamina epitelyalisinde soyulma ve hücrelerde dökülme, lamina propriyada hemoraji ve villusların yıkımı izlenmektedir (Resim 1C ve 1D). Tirofiban uygulamasıyla İ/R ile oluşan bu hasarda iyileşme veya düzelme gözlenmemiştir (Resim 1E ve 1F). Histopatolojik değerlendirme skorları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Deney gruplarına ait histopatolojik değerlendirme sonuçları

Gruplar	Histopatolojik skorlama
Kontrol	$0 \pm 0$
İ/R	$2,30^a \pm 0.33$
İ/R+Tir	$2,16^a \pm 0.30$

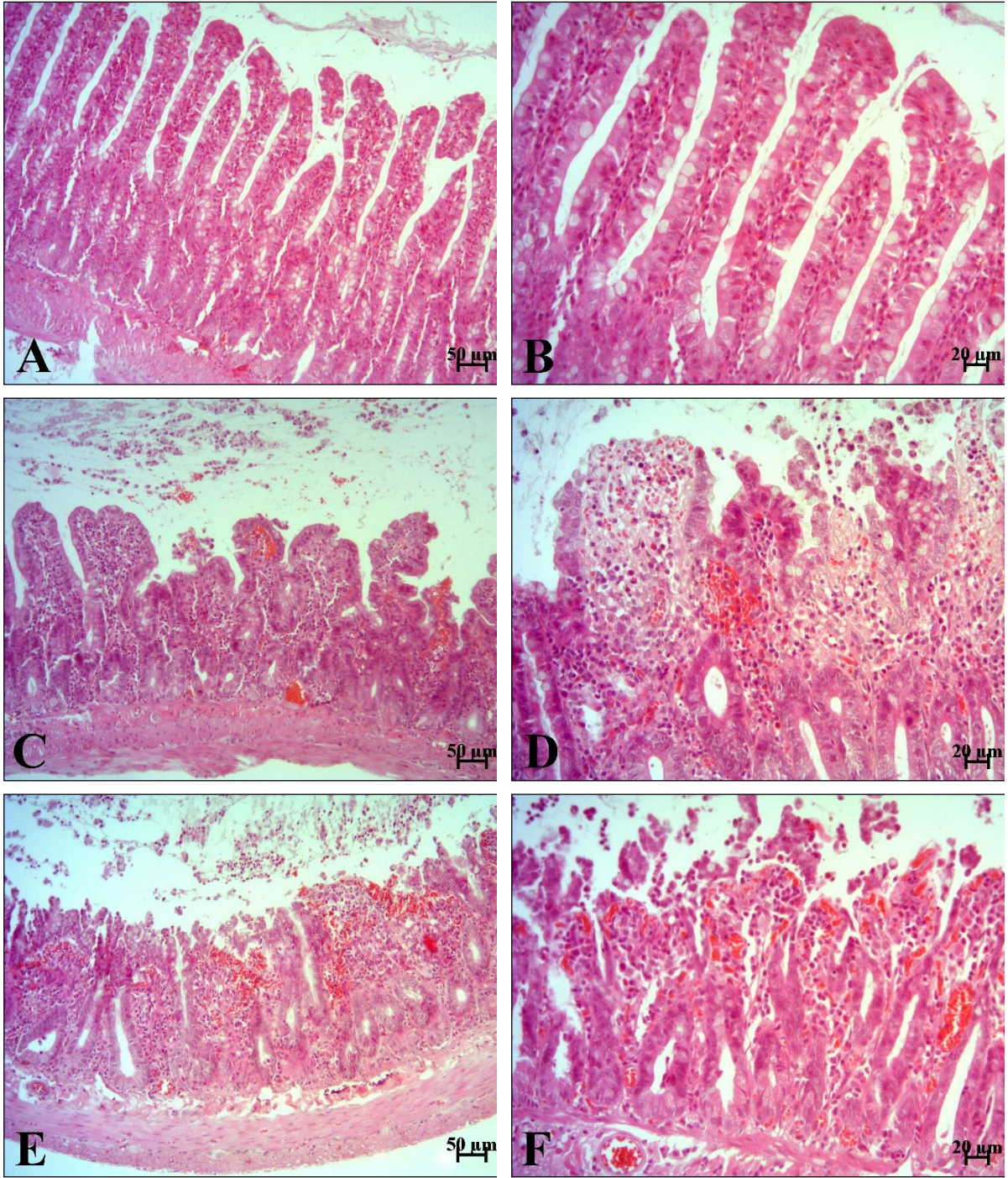
<sup>a</sup> kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir ( $p < 0,05$ ), Değerler ortalama  $\pm$ SEM olarak verilmiştir.

#### Tartışma

Bu çalışmanın sonucunda elde edilen bulgular ile intestinal dokunun İ/R'nun tüm bağırsak duvarı

boyunca histopatolojik olarak hasarlanmaya neden olduğu, oksidatif stresin artıp antioksidan enzim düzeylerinin azaldığı ve ayrıca lökosit infiltrasyonunda artış olduğu gösterildi. Çalışmamızda ayrıca glikoprotein IIB/IIIA reseptör antagonisti olan tirofibanın reperfüzyon öncesi uygulanmasının İ/R hasarını önlemede ya da düzeltmede etkili olmadığı gözlemlendi.

İç organlar arasında bağırsaklar İ/R hasarına en duyarlı organdır. Mezenterik dolaşım kalp debisinin dinlenme sırasında yaklaşık %25'ini, yemek sonrasında ise yaklaşık %35'ini alır. Bu yüzden intestinal mukozal doku zengin bir damarsal ağa sahiptir ve iskemiye en duyarlı alandır (16). Kan akımının kesilmesiyle beraber oksijen miktarının azalması, ATP'nin tükenmesine neden olur ve hücre fonksiyonları azalarak sonuçta hücre ölümü gözlenir. Kan akımının tekrar sağlanmasıyla reperfüzyon hasarı meydana gelir (4,16). Reperfüzyon sırasında ortama gelen aktive olmuş lökositler ve trombositlerin venüllerde birikerek tıkanıklığa yol açması mukozal hasarın artmasına neden olmaktadır (4,5). Trombositler aktive olduğunda hücrelerin şekli değişir ve yüzeylerinde trombosit agregasyonuna neden olan GP IIB/IIIA reseptörleri ortaya çıkar (17). Tirofiban, GP IIB/IIIA reseptör antagonistidir ve klinikte akut koroner sendromlu hastalarda tedavi amaçlı kullanılmaktadır (7,18). Tirofibanın kalp ve böbrek gibi organlarda İ/R hasarını azalttığı gösterilmiştir (6,8,10). Bu koruyucu etkilerinin özellikle antitrombolitik etkisinden kaynaklandığı ve enfarkt alanını azalttığı bildirilmiştir (10). Çalışmamızda tirofiban uygulamasının histopatolojik olarak İ/R ile meydana gelen hasarı azaltmada etkili olmadığını gözlemledik. Tirofiban pek çok dokuda İ/R hasarında antitrombolitik etki göstermesine karşın bağırsakta İ/R hasarını önlemeye yeterli kadar etkin olmadığı görülmektedir. Bu çalışmada uygulanan reperfüzyon süresi, tirofiban kullanılan diğer çalışmalara ve daha önceki çalışmalarımıza göre belirlenmiş olsa da intestinal İ/R'da trombositlerin en yoğun gözlemlendiği reperfüzyon süresinin 6-20 saatler arası olduğu da bildirilmektedir (19). Tirofibanın intestinal hasarı azaltmada etkili olmaması bu durumdan kaynaklanabilir. Daha sonra yapılacak çalışmalarda farklı reperfüzyon süreleri ile tirofiban tedavisinin etkinliğinin saptanması doğru bir yaklaşım olacaktır.



**Resim 1.** Kontrol ve deney gruplarına ait sıçan bağırsak dokularının ışık mikroskopik görünümü. A-B: Kontrol grubu deneklerin ileumu normal histolojik yapıda izlenmekte. C-D: İskemi-Reperfüzyon (İR) grubu deneklerde, iskemi-reperfüzyon hasarına bağlı olarak villusların lamina epitelyalisinde soyulma ve hücrelerde dökülme, lamina propriyada hemoraji ve villusların yıkımı dikkati çekmekte. E-F: IR+Tirofiban grubunda ise iskemi-reperfüzyon hasarına bağlı ortaya çıkan histopatolojik değişikliklerin devam ettiği görülmekte. Hematoksilen-Eozin. Bar: A-C-E 50μm, B-D-F 20 μm.

İ/R hasarının altında yatan en önemli mekanizmalardan biri aşırı miktarda SOR üretilmesidir (20). SOR protein, lipid ve DNA'nın oksidasyonuna neden olur. Özellikle lipidlerin peroksidasyonundaki son ürün MDA'dır ve dokuda

MDA'nın ölçümü lipid peroksidasyonunun derecesi için bir göstergedir (20). Çalışmamızda reperfüzyon öncesi tek doz tirofiban uygulanan grupta MDA düzeyleri, iskemik gruba göre düşük bulunmasına rağmen bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı

bulunmadı. Guan ve arkadaşları (2015) tek doz tirofiban uygulaması ile MDA düzeylerinin böbrek iskemisinde azaldığını (8), Chang ve arkadaşları (2015) kalp iskemisinde reperfüzyon süresi boyunca tirofiban infüzyonunun MDA düzeylerini azalttığını bildirmişlerdir (10).

İ/R hasarında polimorfonükleer nötrofiller gibi lökositlerin aktive olması ve toplanması SOR için ana kaynak olarak bildirilmektedir (1,16). Nötrofiller aktive olduğunda azurofil granülleri ve içerisinde bulunan elastaz, MPO, metalloproteinaz gibi enzimleri salarlar ve hidrojen peroksit, hidroksil radikali ve hipoklorik asit gibi güçlü SOR'nin oluşmasına neden olurlar (16,21). Dolayısıyla MPO enziminin düzeyi lökosit infiltrasyonunun bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (22). Çalışmamızda MPO düzeyleri İ/R hasarı ile artarken, tirofiban uygulaması MPO düzeylerinde değişiklik oluşturmamıştır. Guan ve arkadaşları (2015) tirofibanın MPO enzim düzeylerini azaltarak lökosit infiltrasyonunu engellediğini bildirmişlerdir (8). Liu ve arkadaşları (2013) tirofibanın nitrik oksit sentaz düzeylerini değiştirip SOR oluşumunu engelleyerek MPO düzeylerini azaltmada etkili olduğunu göstermişlerdir(11). Chang ve arkadaşları miyokard iskemisinde infüzyon olarak uyguladıkları tirofibanın 2 µg/kg dozunda MPO düzeyini azalttığını, 5 µg/kg dozunda MPO düzeylerini değiştirmedığını göstermişlerdir (10). Dolayısıyla ilerleyen çalışmalarda tirofibanın farklı konsantrasyonlarda denenmesi bu durumun açıklanmasına yardımcı olacaktır.

GSH vücutta bulunan önemli bir endojen antioksidandır ve bağırsak dokusu için mukozal bariyeri koruyucu özelliklere sahiptir (23). Çalışmamızda İ/R hasarı GSH düzeylerini önemli ölçüde azaltırken, tirofiban tedavisi antioksidan GSH düzeylerinde meydana gelen azalmayı önleyemedi. Oysa yapılan bir çalışmada tirofibanın böbrek iskemisinde GSH düzeylerini arttırdığı bildirilmektedir (8).

Sonuç olarak intestinal İ/R hasarında tirofiban tedavisinin reperfüzyon öncesi tek doz uygulanmasının hasarı önlemeye veya düzeltmeye yetecek düzeyde etkin olmadığını gösterdik. Ancak bu etkinin tirofibanın farklı dozlarında, farklı iske mi ve reperfüzyon süreleriyle yapılacak yeni çalışmalarla tekrar ortaya konulmasıyla altta yatan olası mekanizmaların açıklanmasının yararlı olacağı düşüncesindeyiz.

Bu çalışma Bülent Ecevit Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. (BAP No: 2016-82919904-01).

## Kaynaklar

1. Ueda T, Takagi T, Katada K, Iida T, Mizushima K, Dohi O, Okayama T, Yoshida N, Kamada K, Uchiyama K, Handa O, Ishikawa T, Konishi H, Naito Y, Nagasaki Y, Itoh Y. The protective effect of orally administered redox nanoparticle on intestinal ischemia-reperfusion injury in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 495(2): 2044-2049.
2. Lin ZL, Tan SJ, Cheng MH, Zhao CY, Yu WK, He YL, Li J, Li N. Lipid-rich enteral nutrition controls intestinal inflammation, improves intestinal motility and mucosal barrier damage in a rat model of intestinal ischemia/reperfusion injury. *J Surg Res* 2017; 213: 75-83.
3. Turan I, Ozacmak HS, Ozacmak VH, Barut F, Araslı M. Agmatine attenuates intestinal ischemia and reperfusion injury by reducing oxidative stress and inflammatory reaction in rats. *Life Sci* 2017; 189: 23-28.
4. Vollmar B, Menger MD. Intestinal ischemia/reperfusion: microcirculatory pathology and functional consequences. *Langenbecks Arch Surg* 2011; 396(1): 13-29.
5. Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, Korthuis RJ. Ischemia/Reperfusion. *Compr Physiol* 2016; 7(1): 113-170.
6. Pan G, Long SC, Xu XP, Zhao JH, Li ZZ, Zhang XB, Lu YH, Zhang ZW. Protective Effects of Tirofiban on Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury in Rabbits. *Am J Ther* 2016; 23(6): 1427-1435.
7. Zhou X, Wu X, Sun H, Li J. Efficacy and safety of eptifibatide versus tirofiban in acute coronary syndrome patients: A systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Med* 2017; 10(2): 136-144.
8. Guan W, Wang Z, Liu Y, Han Y, Ren H, Eric Wang W, Yang J, Zhou L, Zeng C. Protective effects of tirofiban on ischemia/reperfusion-induced renal injury in vivo and in vitro. *Eur J Pharmacol* 2015; 761: 144-152.

9. Karaoglan A, Uçankale M.H, Barut S, Uzun H, Belce A, Çolak A. Neuroprotective Effect of Tirofiban on Temporary Brain Ischemia in Rats: A Preliminary Report. *Türk Nörosirürji Dergisi*. 2002; 12: 40-47.
10. Chang ST, Chung CM, Chu CM, Yang TY, Pan KL, Hsu JT, Hsiao JF. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor Tirofiban Ameliorates Cardiac Reperfusion Injury. *Int Heart J* 2015; 56(3): 335-340.
11. Liu X, Tao GZ. Effects of tirofiban on the reperfusion-related no-reflow in rats with acute myocardial infarction. *J Geriatr Cardiol* 2013; 10(1): 52-58.
12. Casini A, Ferrali M, Pampella A, Maellaro E, Comporti M. Lipid peroxidation and cellular damage in extrahepatic tissues of bromobenzene-intoxicated mice. *Am J Pathol* 1986; 123: 520-531.
13. Aykac G, Uysal M, Yalan AS, et al. The effects of chronic ethanol injection on hepatic lipid peroxide, glutathione, glutathione peroxidase and glutathione transferase in rats. *Toxicology* 1985; 36: 71-76.
14. Bradley PP, Priebat DA, Christensen RD, Rothstein G. Measurement of cutaneous inflammation: estimation of neutrophil content with an enzyme marker. *J Invest Dermatol* 1982; 78: 206-209.
15. Hierholzer C, Kalff JC, Audolfsson G, Billiar TR, Tweardy DJ, Bauer AJ. Molecular and functional contractile sequelae of rat intestinal ischemia/reperfusion injury. *Transplantation* 1999; 68(9):1244-54.
16. Tóth Š, Joncová Z, Čurgali K, Maretta M, Šoltés J, Švaňa M, Kalpadikis T, Caprnda M, Adamek M, Rodrigo L, Kruzliak P. Quercetin attenuates the ischemia reperfusion induced COX-2 and MPO expression in the small intestine mucosa. *Biomed Pharmacother* 2017; 95: 346-354.
17. Periyah MH, Halim AS, Mat Saad AZ. Mechanism Action of Platelets and Crucial Blood Coagulation Pathways in Hemostasis. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 2017; 11(4): 319-327.
18. Dong W, Chen YD, Qian G, Guo JC, Qi GX, Yang M. The prospective register study of domestic tirofiban for clinical application in acute coronary syndrome. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2013; 52: 815-818.
19. Lapchak PH, Kannan L, Ioannou A, Rani P, Karian P, Dalle Lucca JJ, Tsokos GC. Platelets orchestrate remote tissue damage after mesenteric ischemia-reperfusion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 302(8): G888-97.
20. Wu MJ, Chen M, Sang S, Hou LL, Tian ML, Li K, Lv FQ. Protective effects of hydrogen rich water on the intestinal ischemia/reperfusion injury due to intestinal intussusception in a rat model. *Med Gas Res* 2017; 7(2): 101-106.
21. Gonzalez LM, Moeser AJ, Blikslager AT. Animal models of ischemia-reperfusion-induced intestinal injury: progress and promise for translational research. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 308(2): G63-75.
22. Uysal A, Sahna E, Ozguler IM, Burma O, Ilhan N. Effects of apocynin, an NADPH oxidase inhibitor, on levels of ADMA, MPO, iNOS and TLR4 induced by myocardial ischemia reperfusion. *Perfusion* 2015; 30(6): 472-477.
23. Bhattacharyya A, Chattopadhyay R, Mitra S, Crowe SE. Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiol Rev* 2014; 94(2): 329-354.