



ODÜ Tıp Dergisi / *ODU Journal of Medicine*  
<http://otd.odu.edu.tr>

**Olgu Sunumu**

Odu Tıp Derg  
(2015) 2: 166-171

**Case Report**

*Odu J Med*  
(2015) 2: 166-171

**İntestinal İskemi ve Reperfüzyon**  
*Intestinal Ischemia and Reperfusion*

**Sait Bayram**

Adıyaman Üniversitesi Tıp fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye

Yazının geliş tarihi / Received: 27 Ocak 2014 / Jan 27, 2014  
Kabul tarihi / Accepted: 26 Şubat 2014 / Feb, 26, 2014

**Abstract**

İskemi-reperfüzyon oldukça karmaşık bir reaksiyon olup insan organizmasında pek çok patofizyolojik sürecin başlangıcında önemli rol alır. Biz iskemi-reperfüzyon süreçleri ile barsak iskemisi arasındaki ilişkilerin biyokimyasal pencereden açıklanması hedeflenmiştir. **Keywords:** Ischemia; reperfusion; pharmacology

**Özet**

İskemi-reperfüzyon oldukça karmaşık bir reaksiyon olup insan organizmasında pek çok patofizyolojik sürecin başlangıcında önemli rol alır. Biz iskemi-reperfüzyon süreçleri ile barsak iskemisi arasındaki ilişkilerin biyokimyasal pencereden açıklanması hedeflenmiştir. **Anahtar kelimeler:** İskemi; reperfüzyon; farmakoloji

## Giriş

Oksijen, canlıların enerji metabolizmasındaki rolü nedeniyle hayati öneme sahiptir. İskemi, hücrel fonksiyonların sürdürülmesi için gerekli olan kan akımının yetersiz düzeyde olması halidir (1). İskemi süresince anaerobik metabolizma hâkim hale gelir. Anaerobik metabolizma, laktat ve inorganik fosfat düzeylerini artırırken, ATP, kreatin ve pH düzeylerini azaltır. ATP düzeylerinin azalması, membran pompalarını çalışmaz hale getirir. Bu da hücre içi sodyum ve kalsiyum düzeylerini yükselterek hücrel ödeme yol açar. İskemi sırasındaki yetersiz oksijen, mitokondride oksidatif fosforilasyonun bozulmasına neden olur. Bu durum doğrudan veya metabolitleri ile hücrel hasar meydana getiren mediyatörlerin birikmesine neden olur. İskeminin devam etmesi ise biriken bu mediyatörlerin etkisiyle nekroza kadar giden hücrel değişikliklere yol açar. Eğer kalıcı değişiklikler meydana gelmeden önce iske mi ortadan kalkarsa, enerji metabolizması normale döner. Bunun sonucunda toksik ürünler ortamd an uzaklaşarak hücre normal fonksiyonlarına hızla geri döner (2). Kan akımının yeniden sağlanması hücre fonksiyonlarının geri dönmesi için gereklidir. Reperfüzyon sırasında oluşan hasarda, hücre içine hızla giren oksijen molekülü ile oluşan serbest oksijen radikalleri en önemli rolü oynamaktadır. Reperfüzyon hasarına en duyarlı hücrel yapılar; zar lipitleri, proteinler, nükleik asitler ve deoksiribonükleik asit molekülleridir. İske mi ve reperfüzyon sürecinde oluşan bu zararlı etkilerin tümü iske mi/reperfüzyon (İ/R) hasarı olarak adlandırılmaktadır (3).

### Bağırsak iske mi reperfüzyon hasarı

Uzun süredir dokulara kan akımının sağlanmasındaki azalmanın işlevsel sonuçları hakkında çalışmalar yapılmıştır. İske mi periyodu sırasında meydana gelen hasarda en önemli faktör ATP tükenmesidir. İske mik dokuya kan akımının hızla geri dönmesi hücre hasarının ilerlemesini durdurur (4). Sadece iske mik perioda maruz dokularda, hem iske mi hem de reperfüzyona maruz kalan dokulara göre hasarın derecesinde azalma vardır. Reperfüzyon girift reaksiyonlar dizisini başlatır. Çelişki li olarak iske mik doku hasarının derecesi daha da artar ve iyileşmesi engellenir (5). Bu durum 1951 yılında 'oksijen paradoksu' olarak tanımlandı. Ruff ve Strughold 1939 yılında bu çalışmaların öncülüğünü yapmıştı (6). Gershman ve Gilbert adlı araştırmacılar 1954 yılında canlı organizmalarda artmış oksijen derişiminin zehirleyici özelliklerinin serbest radikal oluşumuna bağlanabileceğini ileri sürdü (8). Hearse ve arkadaşlarının reoksijenasyon hasarı ile ilgili olarak yaptığı 1973 yılındaki atıfa kadar bir gelişme olmadı (9). Fridovich, 1979 yılında reaktif oksijen radikallerini nedensel faktör olarak ileri sürdü (10). Granger ve arkadaşları, 1981 yılında bağırsaklardaki hipoksi/reoksijenasyon hasarında serbest oksijen radikalleri (reactive oxygen species; ROS) meydana

gelmesinde ksantin oksidaz sisteminin önemini ileri sürdüler (5). İntestinal doku hasarını meydana getiren iki önemli faktör; iske mi ve reperfüzyondur. İskeminin süre ve şiddetine bağlı olarak hücre ölümü meydana gelebilir (11, 12). Reperfüzyon hasarı, iske mik periyoddan sonra organ ve dokulara kan akımının yeniden sağlanması ile meydana gelen hasar olarak tanımlanmıştır. Hipoksiden ziyade iske mik dokuya eşlik eden reperfüzyon, hasarın derecesini belirlemektedir (13).

### Bağırsak iske mi ve reperfüzyon hasarı ve patofizyolojik mekanizmaları

Oksijen, tüm aerobik canlılarda hücrel metabolizmanın temel yakıtıdır. İske mi; organ veya dokuyu perfüze eden kan akımındaki yetersizlik sonucunda meydana gelen geri dönüşümlü veya dönüşümsüz hücre/doku zedelenmesidir (14). Çeşitli hücre tipleri için iske miye duyarlılık seviyeleri; metabolik hız ve içsel uyum mekanizmalarına bağlıdır (15). İske miye cevap olarak; hücrede enzim aktiviteleri, mitokondrial fonksiyon, hücre yapısı, antioksidan savunma sistemi ve membran transportunda çeşitli değişiklikler meydana gelir (16). İske mi sonrasında, hücrelerde metabolik ve yapısal değişiklikler oluşmaktadır. İske mi sırasındaki oksijenasyon azlığı, oksidatif fosforilasyonu bozarak, hücrenin temel enerji kaynağı olan ATP ve fosfokreatin'in yapımını azaltır (16). Değişen iyon dengesi, serbest kalsiyum seviyelerinin artması ile sonuçlanır (17). İske mi süresince hücrel ATP hipoksantine yıkılır (18). Hipoksik stres, Ksantin Dehidrojenaz (XD) enziminin oksijen radikallerini üreten Ksantin Oksidaz (XO)'a dönüşümünü tetikler (19). İske mik dokuda enerjiden zengin ATP depolarının tükenmesi hücre zarındaki iyon pompalarını bozar. Bu da potasyum ve magnezyumun hücre dışına, sodyum, kalsiyum ve suyun da hücre içine difüzyonuna neden olur. Bu süreç hücre şişmesi ile sonuçlanır. Hücre içi kalsiyum seviyelerinin artmasının önemli sonuçlarından biri, kalsiyum bağımlı proteazı aktive etmesidir. Bu enzim tarafından XD, XO'a dönüştürülür. Reperfüzyon sırasında dokulara yeniden sunulan oksijen ile hipoksantin XO enzimi katalizörülüğünde reaksiyona girmesi sonucunda süperoksit anyonu ve hidrojen peroksit gibi serbest oksijen radikalleri üretilir (19). İske mi, endotel hücrelerinde bazı proinflatuar gen ürünlerinin (lökosit adezyon molekülü, sitokinler vb.) ve bioaktif bileşiklerin (endotelin, tromboksan A2 vb.) sentezini artırırken, bazı koruyucu gen ürünlerinin (yapısal nitrik oksit sentaz, siklooksijenaz-2) ve bu enzimlerin ürünlerinin (nitrik oksit (NO), prostasiklin) ekspresyon ve sentezini baskılamaktadır. Böylece iske minin oluşturduğu proinflatuar durum doku yaralanmasını daha da artırır (20).

Geri dönüşsüz hücre hasarını önleyebilmek için organa/dokuya kan akımının yeniden sağlanması gerekmektedir. Ancak reperfüzyon süreci, iske mik dokuda iske minin oluşturduğu hasardan daha fazla hasara yol açabilmektedir. İske mi ve reperfüzyon

periyodlarında oluşan bu zararlı etkilerin tümü İ/R hasarı olarak adlandırılmaktadır. İskeminin süresine ve yoğunluğuna bağlı olarak dokulara tekrar sunulan oksijen doku hasarını daha da arttırabilir (oksijen paradoksu) (21). Parks ve Granger; kedi intestinal iskemi modelinde 3 saat iskemi ve 1 saat reperfüzyon ile oluşan doku hasarının, 4 saat iskemi ile oluşan doku hasarından daha fazla olduğunu gösterdiler. İskemi ve reperfüzyon, endotel ile farklı hücre tipleri arasında mikrovasküler hasar, hücrel nekroz ve apoptoz gibi karmaşık etkileşimlere yol açar (22).

#### Serbest oksijen radikalleri

İntestinal hasarı oluşturan faktörlerden biri de reperfüzyondan sonra mitokondrideki elektron transport zinciri, ksantin oksidaz metabolizması, endotel hücreler, prostoglandinler ve aktive nötrofiller tarafından serbest oksijen radikalleri üretilmesidir (23). Fizyolojik koşullarda respiratuar zincirde son elektron alıcısı nikotinaid adenin dinükleotid fosfat (NADPH)'dir. Ksantin dehidrojenaz enziminin kataliz ettiği bu reaksiyon ile oluşan son ürün sudur. Oksijen molekülü, mitokondride sitokrom sistemi tarafından indirgenerek su oluşturulur. Bununla beraber % 1-2 oranında oksijen bu yoldan kaçır ve tek değerli indirgenme reaksiyonu ile serbest oksijen radikalleri meydana gelir. Normal şartlarda bu radikaller endojen antioksidan enzimler tarafından etkisiz hale getirilir. Ancak reperfüzyon sürecinde fazla miktarda oluşan serbest oksijen radikalleri, oksidatif stres denilen süreç ve zararlı etkilerini ortaya çıkarır (24). Serbest radikaller; dış yörüngesinde bir ya da daha çok sayıda eşlenmemiş elektronu olan atom, molekül veya iyonlara denilmektedir. Serbest radikaller aşırı derecede reaktif ve kararsız bileşiklerdir. Organik ve inorganik kimyasal maddeler; proteinler, lipidler, karbonhidratlar ve özellikle hücre membranı ve nükleik asitler ile reaksiyona girerler (25).

İskemik periyod sürecinde ATP yıkımı sonucunda hipoksantin oluşur. Hipoksantin ise normal fizyolojik koşullarda ksantin dehidrojenaz tarafından ksantine okside edilir. Hücre içi kalsiyum seviyesinin artması ile ksantin dehidrojenaz, ksantin oksidaza dönüşür. Bu dönüşüm derecesi iskemi süresi ile doğru orantılıdır. İntestinal dokuda bu reaksiyon diğer dokulardan daha hızlı meydana gelir ve intestinal iskemi için XO miktar ölçümü güvenli bir belirteçtir (26). Reperfüzyon sürecinde dokuya tekrar sunulan oksijen ile hipoksantin XO enzim katalizörülüğünde reaksiyona girmesi sonucunda süperoksit anyonu meydana gelir. Demir varlığında süperoksit ve hidrojen peroksit radikalleri Haber-Weiss ve Fenton reaksiyonu ile son derece reaktif ve sitotoksik hidroksil radikali meydana gelir. Hidroksil radikali hücre membran bileşenlerinde lipid peroksidasyonunu başlatır. Salınan maddeler, mikrovasküler endotel hücrelerine lökositlerin yapışmasını da güçlendirir. Bağlanan lökositler çeşitli proteazlar ve süperoksit salınımı ile endotel hücrelerde daha ileri hasar meydana getirirler

(26) Süperoksit iyonunun NO ile reaksiyona girmesi sonucunda peroksinitrit oluşur. Peroksinitrit; hücrel hasar ile sonuçlanan lipid peroksidasyonu ve DNA, protein değişikliklerine neden olmaktadır (27). Hücrenin tüm komponentleri ROS etkilerine karşı duyarlıdır. En fazla etkilenen bölümlerinden biri olan hücre membranının lipid peroksidasyonuna uğraması, geçirgenliği ve yapısında değişikliklere neden olmaktadır. Sonuçta iyon geçirgenliğindeki seçiciliğin kaybı ve lizozomal hidrolitik enzimler gibi organel içeriklerinin salınımı, sitotoksik ürünlerin oluşumu ve hücre ölümü ile sonuçlanır (28).

#### Endotel hücreler ve polimorfonükleer lökositler

Artan delillerin varlığı; İ/R patofizyolojisinde lökositleri suçlamaktadır (29). İ/R süresince dokuya PMNL infiltrasyonu iyi bir şekilde kanıtlandı ve dolaşımdaki PMNL'lerin tükenmesinin hayvanlarda doku hasarını önemli derecede azaltması lökositlerin önemini vurgulamaktadır (30).

Massberg; küçük bağırsak organ nakli modelinde, İ/R hasarının ortaya çıkmasından başlıca submukozal venüllerdeki lökosit-endotel hücre etkileşimi olduğunu gösterdi (31). İnsanda meydana gelen İ/R hasarında, reperfüze kandaki lökosit azaltılmasının İ/R hasarını düzelttiği gösterildi (32). İ/R'a maruz kalan dokularda yapılan intravital mikroskopik çalışmalar, postkapiller venüllerde lökosit adezyon ve emigrasyon artışı ile karakterize akut inflamatuvar cevap meydana getirdiğini gösterdi (33). Hasarlı dokuya giren lökositler ve trombositler; konak savunma sisteminin ayrılmaz bir parçası olarak doku onarımı ve yeniden düzenlenmesinden sorumlu olmakla beraber, aynı zamanda inflamatuvar aktivite yoluyla yarayı daha da kötüleştirirler. Serbest oksijen radikalleri üreterek yapısal matriks proteinlerinde şiddetli ve geri dönüşsüz hasara yol açarlar. Bu radikallerin en etkisi hipokloröz asit, dokudaki ATP'yi tüketerek hücrel nekroza neden olur (34). Ek olarak proteolitik enzimler; kollajenaz, proteaz ve elastaz ile fagositik fonksiyonlarının da üzerinde durulmalıdır (35).

İnflamasyon alanındaki postkapiller venüllere lökosit migrasyonu ve adezyonu son derece karmaşık ve eşgüdüm gerektiren üç süreçten; yuvarlanma, yapışma, extravazasyon oluşmaktadır (36). İlk olarak lökositler endotel hücre yüzeyi boyunca yuvarlanırlar. Bu ilk reaksiyon endotel hücre yüzeyindeki P-selektin, E-selektin gibi adhezyon moleküllerinin artışı ve lökositler tarafından yapısal olarak salgılanan L-selektin arasındaki etkileşim aracılığıyla olmaktadır (37). Lökositlerin iskemik veya hasarlı doku subendotelial matriksine transmigrasyonu bazı adherentler ile olur. İ/R sırasında meydana gelen kemokinler ve kemoattractanlar (C5a, LTb4 ve PAF) lökositleri endotele zayıf bir şekilde bağlar. Kemokinler, lökosit yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak beta-2-integrinleri (CD11a, CD11b ve CD 11c /CD18) aktive ederler. Bu aktive integrinler, endotel hücrelerinde

salgılanan intersellüler adhezyon molekülleri ve vasküler sellüler adhezyon molekülü gibi adezyon moleküllerine bağlanırlar. Lökositler ve endotel hücreleri arasındaki etkileşimi güçlendirerek lökositlerin dolaşım dışındaki interstisyuma extravazasyonu sağlar (37). Riaz, fare bağırsağında İ/R'yi takiben hem P-Selektin hem de E-Selektin ekspresyonu edildiğini gösterdi (38). Anti-P-selektin antikoları ile tedavi lökosit yuvarlanma ve yapışkanlığını azaltarak hasarı hafifletmektedir (39). İnflamatuar reaksiyon ürünleri ve serbest oksijen radikallerinin kemotaktik fonksiyonları vardır. Lökositler çeşitli proteolitik enzimler; elastaz, hidrolaz, myeloperoksidaz ve proteazlar salınımı ile doku hasarına, inflammatuar cevabın aktivasyonuna neden olurlar (40).

Proinflammatuar sitokinler, başlıca lenfosit ve makrofajlar tarafından üretilmekle beraber endotel hücreleri de katkı sağlayabilir (41). Akut inflamasyondaki iki ana sitokin; TNF-alfa ve interlökinler (İL-1, İL-6 ve İL-8) önemli endojen adhezyon moleküllerine sahiptir. Bu sitokinlerin etkisi altında nötrofiller aktive olur. TNF-alfa tarafından indüklenen nötrofillerin degranülasyonu ile salınan kollajenaz ve elastaz gibi proteolitik enzimlerin salınımı damar endotelinde yıkıma yol açar (42).

Lökositlerde bulunan myeloperoksidaz enziminin kataliz ettiği reaksiyon ile hidrojen peroksit ve klorürden, güçlü oksidan ajan sodyum hipoklorit meydana gelir (43).

Nötrofiller ve makrofajlardan lizozomal proteinlerin salınımının da inflammatuar cevaba katkısı olur. Lizozomal komponentler; vasküler geçirgenliği, kemotaksiyi ve doku hasarını daha da arttırabilirler (44). Doku ilişkili myeloperoksidaz aktivitesi, mukozal tabakadaki lökosit infiltrasyon derecesini göstermektedir (45).

#### **Ksantin oksidaz**

Ksantin Oksidaz kaynaklı oksidanların İ/R ile ilişkili doku hasarına aracılık ettiği kavramı ilk defa 1981 yılında ileri sürüldü (46). Daha sonra yapılan çeşitli çalışmalar sindirim sisteminde İ/R hasarı sırasında meydana gelen oksidanların kaynağının ksantin oksidaz olduğu bulundu. Diğer organlar ile kıyaslandığında bağırsakta İ/R sırasında yüksek oranda oksidan meydana gelmektedir (47). İntestinal mukoza, çok büyük miktarda hipoksantini ksantin oksidaz yoluyla okside etme kapasitesine sahiptir. Normal sağlıklı dokularda ağırlıklı olarak ksantin dehidrojenaz indirgeyici olarak bulunur. İskemik koşullar altında ksantin dehidrojenaz proteazlar ile hızla ksantin oksidaza dönüşür. Ksantin oksidaz, moleküler oksijeni indirgeyerek hem süperoksit hem de hidrojen peroksit oluşturma kapasitesine sahiptir (48). Bununla beraber iskemi süresince ksantin oksidaz aktivitesi azalmakta iken müteakiben oluşan reperfüzyonda ise artmaktadır (49).

İntestinal iskemi, hücre ATP seviyelerini hızlı bir şekilde azaltır ve 20 dakika içinde tamamen tüketirken, AMP ve hipoksantin derişimini arttırır (50). Menguy ve arkadaşları; hemarajik şokun 15 dakika içerisinde gastrik mukozada, ATP'de % 75 azalma, ADP'de % 27 azalma ve AMP'de % 350 artma ile sonuçlandığını göstermiştir (51).

Siçan bağırsağında fonksiyonel ve yapısal değişiklikler yapmak için 30 dakikalık iskemi oluşturmak yeterlidir (52).

#### **Nitrik oksit**

NO, serbest radikal ve yüksek derecede reaktif bir maddedir. NO, L-argininden NO sentaz (NOS) tarafından sentezlenir. Endotelial, nöronal ve indüklenbilir olmak üzere üç izoformu tanımlanmış ve klonlanmıştır (53). Endotelial ve nöronal NOS yapısal olarak ekspresyon edilirken, iNOS sadece sitokinlere ve büyüme faktörlerine yanıt olarak ekspresyon edilir. Normal bağırsakta hâkim tip nöronal NOS'dır (54). Bağırsakta NO'nin olağan kaynakları; intestinal dokular, epitelyum, mast hücreleri, düz kas, nöral pleksus ve lökositlerdir (55). İ/R hasarında NO'nin rolü hala oldukça tartışmalıdır. NO'nin intestinal İ/R'da hem sitotoksik hem de hücre koruyucu molekül olarak rol oynadığı düşünülmektedir. NO sentazın yapısal formunun normal fizyolojik durumlarda önemli rolü vardır ve bu enzimin inhibisyonu doku hasarına neden olur. iNOS indüksiyonu, büyük miktarlarda NO ve peroksinitrit üretimi ile doku hasarına yol açar ve bundan dolayı bu enzimin inhibisyonunun yararlı olduğu düşünülüyor (56). Bunun yanında iNOS knock-out fareler intestinal İ/R sonrasındaki bakteriyel translokasyona ve mukoza bariyer disfonksiyonuna anlamlı derecede direnç göstermektedir (57). NO'nin bağırsakta birçok yararlı etkileri arasında; serbest radikal süpürücü olarak, normal vasküler permeabilitenin sürdürülmesinde, düz kas proliferasyonunun inhibisyonunda, mezenterik endotele lökosit yapışmasının azaltılmasında, mast hücre aktivasyonunu önlenmesinde, trombosit agregasyonunun azaltılması gibi görevleri vardır (58). NO, hızla süperoksit radikali ile reaksiyona girerek potent oksidan peroksinitrit meydana gelir (59). Sekhon'a göre NO düzenleyici ve mesajcı olarak yararlıdır ancak oksidatif stres sırasında potansiyel olarak toksiktir (60).

#### **Nükleer faktör-kB**

Doku iskemi ve reperfüzyonu, protein kinaz familyasını aktive eder ki bu da spesifik transkripsiyon faktörleri (protein aktivatör-1) ve nükleer faktör-Kb (NF-Kb) yoluyla proinflammatuar gen ekspresyonunu düzenlemektedir. Bu oluşan ürünler; siklooksijenaz, iNOS, Fosfolipaz A2 gibi enzimleri, sitokinler (TNF-alfa, İL-1, İL-6) ve adezyon moleküllerini (ICAM) kapsamaktadır (61). NF-Kb sitoplazmada latent formda korunur ve belirli koşullar altında nükleusa transloke olur ve çekirdekte transkripsiyonu düzenler (62). Zou'ya göre NF-Kb, intestinal İ/R meydana gelmesinde ve gerilemesinde önemli fonksiyon olarak rol oynuyor gözükmektedir. NF-Kb aktivasyonu; inflammatuar reaksiyonun sürdürülmesine, amplifikasyonuna ve mediatör sentezine katılan proteinleri kodlayan birçok genin ekspresyonunun eşgüdümüne yol açar. NF-Kb; bağırsakta proinflammatuar uyarılar, sepsis, sitokinler, oksidatif stres ile aktif hale

gelir. NF-Kb, antiinflamatuvar tedavi için belirteç fonksiyonu vardır (63).

#### Kompleman sistemi

Kompleman sisteminin, İ/R kaynaklı lezyonların patogeneğinde fonksiyonu vardır. Kompleman fragmentleri, en etkili kemotaktik ajanlar arasındadır. Kompleman aktivasyonu; klasik yol, alternatif yol veya lektin ile meydana gelebilir. Her üç yolak da C3 ve ürünleri ile hücre lizisi, kemotaksi, opsonizasyon ve damarsal değişikliklere yol açar. C3a ve C5a fragmentleri, nötrofil aktivasyonu ile İL-8 üretiminin önemli başlatıcısıdır (42). Çeşitli çalışmalar ile kompleman inhibisyonunun İ/R doku hasarını azalttığı gösterildi (64).

#### Fosfolipaz A2 aktivasyonu

Hücre içi kalsiyum seviyelerinin artması, Fosfolipaz A enzimini aktive ederek araşidonik asit ürünleri meydana gelmesine yol açar. Araşidonik asit metabolitlerinin ise kemotaktik ajan ve inflamasyonun kimyasal mediatörü olarak önemli rolleri vardır. Araşidonik asitten lipooksijenaz enzimi yoluyla lökotrienler oluşur. LT-B4 lökosit yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanarak beta-2 integrin moleküllerinin aktivasyonuna yol açar. LT-C4, LT-D4 ve TxA2 mikro dolaşıma doğrudan etki ile perfüzyon ve kan akımını etkiler. Siklooksijenaz enzimi tarafından prostosiklin (PGI2) ve Tromboksan A2 (TxA2) oluşturulur. Prostosiklin; vazodilatasyona ve trombosit agregasyonunun inhibisyonuna neden olurken, TxA2; trombositlerde sentezlenir, vazokonstrüksiyona ve güçlü trombosit agregasyonuna yol açmaktadır. TxA2, nötrofiller için güçlü kemotaktiktir ve endotele yapışmasına, aktivasyonlarına yol açar (65).

#### Kaynaklar

- Zimmerman BJ, Granger DN. Reperfusion injury. Surg Clin North Am 1992;72: 65-83.
- Mallick IH, Yang W, Winslet MC, Seifalian AM. Ischemia-reperfusion injury of the intestine and protective strategies against injury. Dig Dis Sci. 2004;49(9):1359-77.
- Wilhelm J. Metabolic aspects of membrane lipid peroxidation. Acta Univ Carol Med Monogr 1990;137:1-53.
- Gutteridge JMC, Halliwell B. Reoxygenation injury and antioxidant protection: Tale of two paradoxes. Arch Biochem Biophys 1990;283:223.
- Granger DN, Rutili G, McCord JM. Superoxide radicals in feline intestinal ischemia. Gastroenterology 1981;81: 22.
- Parks DA, Granger DN. Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation. Am J Physiol 1986;250:G749.
- Latham F. The oxygen paradox. Experiments on the effects of oxygen in human anoxia. Lancet 1951;1:77.
- Gilbert, D. L, ED. Oxygen and living process. An interdisciplinary approach. New York: Springer-Verlag; 1981.
- Hearse DJ, Humphrey RM, Chain EB. Abrupt reoxygenation of the anoxic potassium arrested rat heart: A study of myocardial enzyme release. J Mol Cell Cardiol 1973;5:395.
- Fridovich I. Hypoxia and oxygen toxicity. Adv Neurol 1979; 26: 255.
- Gutteridge JMC, Halliwell B. Reoxygenation injury and antioxidant protection: Tale of two paradoxes. Arch Biochem Biophys 1990; 283:223.
- Haglund U, Bulkley GB, Granger DN. On the pathophysiology of intestinal ischemic injury. Acta Chir Scand 1987;153:321.
- Lefer AM, Lefer DJ. Nitric oxide. II. Nitric oxide protects in intestinal inflammation. Am J Physiol 1999;276:G572.
- Zimmerman BJ, Granger DN. Reperfusion injury. Surg Clin North Am 1992;72: 65-83.
- McGowan AJ, Ruiz-Ruiz MC, Reactive oxygen intermediate(s) (ROS): common mediator(s) of poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) cleavage and apoptosis. FEBS Lett 1996; 392299-303-35.
- Matalon S, Benos D, Jackson RM. Biophysical and molecular properties of amiloride-inhibitable NA<sup>+</sup> channels in alveolar epithelial cells. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 1996 271:L1-L22.
- Di Lisa F, Bernardi P: Mitochondrial function as a determinant of recovery or death in cell response to injury. Mol Cell Biochem 1998;184:37.
- Younes M, Schoenberg MH, Jung H, Fredholm BB, Haglund U, Schildberg FW: Oxidative tissue damage following regional intestinal ischemia and reperfusion in the cat. Res Exp Med(Berl) 1984;184(4):259-64.
- Harrison R: Structure and function of xanthine oxidoreductase: Where are we now? Free Radic Biol Med 2002;33(6):774-97.
- Davies MG, Juynh TTT, Hagen P-O Endothelial physiology. In Ischemia-Reperfusion Injury. Grace PA, Mathie RT (eds). Blackwell Science: London 1999;157-79.
- McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. N Engl J Med. 1985;312:159-63.
- Parks, D.A. and Granger, D.N: Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation. Am. J. Physiol, 1986;250, G749-G753.
- Grace PA. Ischaemia-reperfusion injury. Br J Surg. 1994;81: 637-47.
- Yoshida WB. Radicais livres na síndrome da isquemia e reperfusão. Cir Vasc Angiol. 1996;12;82-95.
- Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Lesão e morte celular. In: Robbins: patologia estrutural e funcional. 5ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996.p.1-30.
- Granger DN. Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia-reperfusion injury. Am J Physiol. 1988;255:H1269-75.
- Montalto MC, Hart ML, Jordan JE, Wada K, Stahl GL. Role for complement in mediating intestinal nitric oxide synthase-2 and superoxide dismutase expression. Am J Physiol. 2003;285:G197-206.
- Ferreira ALA, Matsubara LS. Radicais livres: conceitos doenças relacionadas sistema de defesa e estresse oxidativo. Rev Assoc Med Brasil. 1997;43: 61-8.
- Hayward R and Lefer AM: Time course of endothelial-neutrophil interaction in splanchnic artery ischemia-reperfusion. AM J Physiol 1998;275(6, Pt 2):H2080-H2086.
- Romson JL, Hook BG, Kunkel SL, et al: Reduction of the extent of ischemic myocardial injury by neutrophil depletion in the dog. Circulation 1983;67:1016-36.
- Massberg S, Gonzalez AP, Leiderer R, Menger MD, Messmer K: In vivo assessment of the influence of cold preservation time on microvascular reperfusion injury after experimental small bowel transplantation. Br J Surg.1998;85(1):127-33.
- Sisley AC, Desai T, Harig GM, Gewertz BL: Neutrophil depletion attenuates human intestinal reperfusion injury. J Surg Res.1994;57(1):192-6.
- Granger DN, Korhuis RJ: Physiologic mechanisms of postischemic tissue injury. Annu Rev Physiol 1995;57: 311-32

34. Dallegrì F, Goretti R, Ballestrero A, et al: Neutrophil-induced depletion of adenosine triphosphate in target cells: Evidence for a hypochlorous acid-mediated process. *J Lab Clin Med.* 1988;112:765.
35. Jack RM: Function and regulation of polymorphonuclear leukocytes, in Tilney NL, Strom TB, Paul LC (eds): *Transplantation Biology: Cellular and Molecular Aspects.* Philadelphia, PA, Lippincott-Raven, 1996, p215Med 1988, 112:765
36. Grisham DN, Lefer DJ: Modulation of leukocyte-endothelial interactions by reactive metabolites of oxygen and nitrogen: Relevance to ischemic heart disease. *Free Radic Biol Med* 1998;25(4-5):404-33.
37. Panes J, Perry M, Granger DN: Leukocyte-endothelial cell adhesion: Avenues for therapeutic intervention. *Br J Pharmacol* 1999;126(3):537-50.
38. Riaz AA, Wan MX, Schaefer T, Schramm R, Ekberg H, Menger MD, Jeppsson B, Thorlacius H: Fundamental and distinct roles of P-selectin and LFA-1 in ischemia /reperfusion-induced leukocyte-endothelium interactions in the Mouse colon. *Ann Surg* 2002;236(6): 777-784.
39. Bagge U, Amundson B, Lauritzen C: White blood cell deformability and plugging of skeletal muscle capillaries in hemorrhagic shock. *Acta Physiol Scand* 1980;108(2):159-63.
40. Silveira M, Yoshida WB. Isquemia e reperfusão em músculo esquelético: mecanismo de lesão e perspectivas de tratamento. *J Vasc Br.* 2004;3(4):367-78.
41. Mojcić CF, Levy JH. Aprotinin and the systemic inflammatory response after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2001;71(2):745-54.
42. Moura HV, Pomerantzeff PMA, Gomes WJ. Síndrome da resposta inflamatória sistêmica na circulação extracorpórea: papel das interleucinas. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2001;16(4):376-87.
43. Kirschner RE, Fantini GA. Role of iron and oxygen-derived free radicals in ischemia-reperfusion injury. *J Am Coll Surg.* 1994;179(1):103-17
44. Mitchell RN, Kumar V, Abbas AK, Fausto N. *Inflamação aguda e crônica.* In: Robbins & Cotran: fundamentos de patologia. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006. p. 29-54.
45. Grisham, M.B, Hernandez, L.A, and Granger, D.N.: Xanthine oxidase and neutrophil infiltration in intestinal ischemia. *Am. J. Physiol.* 1986;251, G567-G574.
46. Granger, D.N, Rutili G, and McCord, J.M: Superoxide radicals in feline intestinal ischemia. *Gastroenterology,* 1981;81, 22-9.
47. Makoto Sasaki and Takashi John: Oxidative Stress and Ischemia-Reperfusion Injury in Gastrointestinal Tract and Antioxidant, Protective Agents. *J. Clin. Biochem. Nutr,* 2007;40,1-12.
48. Parks, D. A. and Granger, D.N: Xanthine oxidase: biochemistry, distribution and physiology. *Acta. Physiol. Scand. Suppl.* 1986;548, 87-99.
49. Harisch, G, Kretschmer, M, Richter, T, and Pickel, M: Investigations on the influence of copper succinate on the production of superoxide anion radicals by bovine small intestinal mucosa cells. *Zentralbl. Veterinarmed A,* 1989;36, 576-84.
50. Schoenberg, M.H, Fredholm, B.B., Haglund, U., Jung, H., Sellin, D., Younes, M., and Schildberg, F.W.: Studies on the oxygen radical mechanism involved in the small intestinal reperfusion damage. *Acta. Physiol. Scand,* 1985;124, 581-9.
51. Menguy, R, Desbaillets, L, and Masters, Y.F: Mechanism of stress ulcer: influence of hypovolemic shock on energy metabolism in the gastric mucosa. *Gastroenterology,* 1974;66:46-55.
52. Robinson, J.W, Mirkovitch, V, Winistorfer, B., and Saegesser, F.: Response of the intestinal mucosa to ischaemia. *Gut,* 1981;22:512-27.
53. Albrecht EW, Stegeman CA, Heeringa P, Henning RH, van Goor H: Protective role of endothelial nitric oxide synthase. *J Pathol* 2003;199(1):8-17.
54. QuXW, Wang H, De Plaen IG, Rozenfeld RA, HsuehW: Neuronal nitric oxide synthase (NOS) regulates the expression of inducible NOS in rat small intestine via modulation of nuclear factor kappa B. *FASEB J.*2001;15(2):439-46.
55. Salzman AL: Nitric oxide in the gut. *New Horiz* 1995;3(2):352-64.
56. Kubes P and McCafferty DM: Nitric oxide and intestinal inflammation. *Am J Med.*2000;109(2):150-8.
57. Suzuki Y, Deitch EA, Mishima S, Lu Q, Xu D: Inducible nitric oxide synthase gene knockout mice have increased resistance to gut injury and bacterial translocation after an intestinal ischemiareperfusion injury. *Crit Care Med.* 2000 28(11):3692-6.
58. Wink DA, Hanbauer I, Krishna MC, DeGraff W, Gamson J, Mitchell JB: Nitric oxide protects against cellular damage and cytotoxicity from reactive oxygen species. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993;90(21):9813-7.
59. Beckman JS, Beckman TW, Chen J, Marshall PA, Freeman BA. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990;87: 1620-4.
60. Sekhon B, Sekhon C, Khan M, Patel SJ, Singh I, Singh AK. N-Acetyl cysteine protects against injury in a rat model of focal cerebral ischemia. *Brain Res.* 2003;971:1-8.
61. Attuwaybi BO, Kozar RA, Moore-Olufemi SD, Sato N, Hassoun HT, Weisbrodt NW, Moore FA. Heme oxygenase-1 induction by hemin protects against gut ischemia/reperfusion injury. *J Surg Res.* 2004;118: 53-7.
62. Janssen-Heininger YM, Poynter ME, and Baeuerle PA. Recent advances towards understanding redox mechanisms in the activation of nuclear factor kappa B. *Free Radic Biol Med* 2000;28:1317-27.
63. Zou L, Attuwaybi B, Kone BC. Effects of NF-kappa B inhibition on mesenteric ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol.* 2003;284: G713-21.
64. P.R. Maroko, C.B. Carpenter, et al, Reduction by cobra venom factor of myocardial necrosis after coronary artery occlusion, *J. Clin. Invest.* 1978;61(3):661-70.
65. Yoshida WB. Radicais livres na síndrome da isquemia e reperfusão. *Cir Vasc Angiol.* 1996;12: 82-95.