

DeneySEL overyan iskemI/reperfüzyon modelinde iloprostun uzak organ olarak karaciğer dokusu üzerindeki koruyucu etkisi

The protective effect of iloprost on liver tissue as a remote organ in an experimental model of ovarian ischemia/reperfusion

Öz

Amaç: Bu deneysel çalışmada iloprostun karaciğer dokusu üzerindeki koruyucu etkisini bir iskemI/reperfüzyon (I/R) sıçan modelinde araştırmak amaçlanmıştır.

Yöntem: Toplam 32 adet dişi Sprague-Dawley sıçan, 4 eşit gruba ayrıldı. Grup 1'deki sıçanlarda overyan dokulara herhangi bir cerrahi işlem uygulanmadı. Sırasıyla Grup 2, 3 ve 4'teki overyan dokulara ise 3 saatlik torsiyon, 3 saatlik detorsiyon + 3 saatlik detorsiyon, ve 3 saatlik torsiyon + 3 saatlik detorsiyon + 60 dakikalık iloprost infüzyonu uygulandı. Dokulardan 7 µm kalınlıkta kesitler alındı, hematoksilin-eozin, Masson trikrom ve toluidin mavisi ile boyandı. Kesitler üzerinde ışık mikroskopik inceleme yapıldı.

Bulgular: Grup 2, 3 ve 4'te Grup 1'e kıyasla sinüzoidal dilatasyon ve vasküler konjesyonda istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edildi ($p < 0,05$). Grup 4'te diğer gruplara kıyasla daha fazla sinüzoidal dilatasyon ve vasküler konjesyon görüldü. Yine Grup 2, 3 ve 4'te Grup 1'e kıyasla daha fazla enflamasyon, fibrozis, hemoraji ve daha yüksek mast hücre yoğunluğu tespit edildi. Ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). Histopatolojik skorlamada Grup 2 ve 4'te benzer, Grup 3'te ise daha yüksek skorlar gözlemlendi.

Sonuç: İloprostun I/R hasarına karşı karaciğer dokusu üzerinde koruyucu etkileri olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar sözcükler: iloprost; iskemI/reperfüzyon; karaciğer hasarı

Abstract

Aim: In this experimental study, we aimed to investigate the protective effect of iloprost on liver tissue in a rat model of ischemia/reperfusion (I/R).

Methods: A total of 32 female Sprague-Dawley rats were divided into 4 equal groups. The ovarian tissues of the rats in Group 1 did not undergo any surgical procedure. The ovarian tissues of Group 2, 3, and 4 underwent 3-hour of torsion, 3-hour detorsion + 3-hour torsion, and 3-hour torsion + 3-hour detorsion + 60-minute iloprost infusion, respectively. Sections of 7 µm thickness were taken, stained with hematoxylin-eosin, Masson trichrome, and toluidine blue, and examined with light microscopy.

Results: Compared to Group 1, a statistically significant increase in sinusoidal dilatation and vascular congestion was found in Group 2, 3, and 4 ($p < 0.05$). Compared to the other groups, more sinusoidal dilatation and vascular congestion were observed in Group 4. Similarly, Group 2, 3, and 4 showed more inflammation, fibrosis and hemorrhage and higher mast cell density compared to Group 1, although the difference was not statistically significant ($p > 0.05$). In the histopathological scoring, Group 2 and 4 had similar scores while Group 3 scored higher.

Conclusion: It was concluded that iloprost had protective effects on liver tissue against I/R injury.

Keywords: iloprost; ischemia/reperfusion; liver injury

Mehmet Duran¹, Nezir Yılmaz², Ebru Elibol³, Mevlüt Dođukan¹

¹ Adıyaman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

² T.C. Sağlık Bakanlığı Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü

³ Adıyaman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Geliş/Received : 30.11.2021

Kabul/Accepted: 14.12.2021

DOI: 10.21673/anadoluklin.1030797

Yazışma yazarı/Corresponding author

Mehmet Duran

Adıyaman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye
E-posta: md021979@hotmail.com

ORCID

Mehmet Duran: 0000-0001-7568-3537

Nezir Yılmaz: 0000-0002-4351-6256

Ebru Elibol: 0000-0001-9726-5846

Mevlüt Dođukan: 0000-0002-4890-758X

GİRİŞ

Over torsiyonu overin vasküler yapılar (ve bazı vakalarda diğer adneksiyal yapılar) ile birlikte *ligamentum suspensorium ovarii* ekseninde dönmesi olarak tanımlanmaktadır. Akut abdomen vakalarının yaklaşık %2,7'sini oluşturmakta, jinekolojik acil durumlar arasında sayılmaktadır (1). Her yaşta görülebilmekle birlikte, reproduktif çağıdaki kadınlarda daha siktir (2). Oluşan overyan hasar torsiyonun düzeyine göre değişmektedir. Venöz dolaşımın bozulması stromal ödem ve doku içi kanama, arteriyel dolaşımın bozulması iskemi ve nekroz ile sonuçlanabilmektedir (3). Müphem bulgular nedeniyle geciken tanı çoğu zaman overyan nekroz ile sonuçlanmaktadır (4). Anesteziyoloji pratiğinde akut batın nedeniyle opere edilen hastalarda sık rastlanan bu patolojinin tedavisi ise tanı konduktan sonra en kısa sürede ve doku siyanoze görünümde olsa bile cerrahi detorsiyondur (5). Fakat detorsiyon prosedürü ile reperfüzyonun sağlanması lokal ve sistemik bazı hasarlara neden olabilmektedir. İskemi sonrası organların bu şekilde reperfüzyonunun neden olduğu hasar, iskemi/reperfüzyon (İ/R) hasarı olarak adlandırılmaktadır (6).

İskemi, çeşitli nedenlerle doku veya organların kanlanması azalması veya durması sonucunda oksijenizasyonun bozulması olarak tanımlanmaktadır (7). İskemik dönemde kalsiyum iyonlarının hücre içine geçişinin artmasıyla hücre içi proteaz ve lipaz enzimleri aktifleşir ve hücre membranında lipit peroksidasyonu başlamış olur. Müdahale edilmediği takdirde bu süreç iskemi ile sonuçlanır (8). İskemi tehdidi altındaki dokuları korumanın tek yolu, doku kanlanmasını tekrar sağlamaktır. Kanlanmanın tekrar sağlanması (reperfüzyon) ise reperfüzyon hasarı olarak adlandırılan doku hasarını başlatmaktadır (9). İskemi sırasında kısıtlı düzeyde serbest oksijen radikalleri oluşumu reperfüzyon ile çok yüksek seviyelere ulaşmakta, bu da hücre membran lipitlerinin oksidasyonu ile malondialdehit (MDA) gibi toksik ürünlerin oluşumuna neden olmaktadır (10). Hücre membran lipitlerinin yıkımı ile düzeyi artan araşidonik asit, İ/R periyodunda aktifleşen siklooksijenaz-2 enzimi tarafından yıkıma uğrayarak SOR (Serbest Oksijen Radikalleri) ve pro-enflamatuvar prostaglandin salınımına neden olmaktadır (11,12).

Bu deneysel overyan İ/R çalışmasında antioksidan, trombositik antiagregan ve arteriyel vazodilatör

etkilere sahip sentetik prostasiklin analogu iloprostun karaciğer dokusu üzerindeki koruyucu etkilerini araştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmada 280–300 gr ağırlığında 32 adet genç erişkin Sprague–Dawley dişi sıçan kullanıldı. Hayvanlar randomize olarak 4 eşit gruba ayrıldı, oda ısısında, 12'şer saat aydınlık–karanlık döngüsünde, *ad libitum* beslenme (yem ve su) koşullarında barındırıldı. Gruplar şu şekildeydi:

Grup 1 (taklidî grup/kontrol grubu): Alt karın bölgesinde yaklaşık 2 cm'lik bir insizyon gerçekleştirildi; karaciğer 1 dakika boyunca gözlemlendi; sonra karın duvarı sütürlü kapatıldı. Üç saat sonra karaciğer dokuları relaparotomi ile cerrahi olarak çıkarıldı.

Grup 2 (torsiyon grubu): *Tuba uterina* dokularını içeren adneks, kan akımı kesilecek şekilde saat yönünde 360 derece döndürüldü ve karın duvarına sabitlendi (13). Üç saat süren iskemi sonrasında karaciğer dokuları relaparotomi ile cerrahi olarak çıkarıldı.

Grup 3 (torsiyon+detorsiyon grubu): Üç saat torsiyon–iskemi, sonrasında 3 saat detorsiyon–reperfüzyon uygulandı. Toplam 6 saat sonra karaciğer dokuları relaparotomi ile cerrahi olarak çıkarıldı.

Grup 4 (torsiyon+detorsiyon+iloprost grubu): Adnekslere 3 saatlik iskemi uygulandı. Müteakip 3 saatlik detorsiyon–reperfüzyon işleminden 10 dk önce jugular vene takılan kateterden (24-g Braun Vasofix) 0,5 ng/kg/dk dozda iloprost (10 µg/kg, iv; Ilomedin®, Schering, Berlin, Almanya) infüzyonuna başlandı (14). İloprost infüzyonu reperfüzyonun ilk 1 saati boyunca devam etti. İloprost infüzyonu sonrasında 2 saat daha reperfüzyon süresinin tamamlanması beklendi. Toplam 6 saat sonunda karaciğer dokuları cerrahi olarak çıkarıldı.

Anestezi için sıçanlara veteriner hekim gözetiminde intramüsküler yolla ketamin hidroklorür (50 mg/kg; Ketalar, Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) ve ksilazin hidroklorür (10 mg/kg; Rompun, Bayer Türk İlaç Ltd. Şti.) uygulandı.

Histopatolojik değerlendirme

Sakrifiye edilen sıçanlardan alınan doku örnekleri, doku tespiti için bir hafta %10'luk formaldehit içinde

Tablo 1. Skorlama içerikli yarı kantitatif değerlendirme sonuçları

Histopatolojik değişiklikler	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
Fibrozis	0,83±0,744	0,96±0,535	1,01±0,641	0,94±0,835
Sinüzoidal dilatasyon	0,75±0,707*	2,13±0,641	2,5±0,535	2,63±0,518
Vasküler konjesyon	0,63±0,916*	1,88±0,835	1,63±0,816	1,75±0,135
Enflamasyon	0,38±0,518	0,53±0,724	0,63±0,512	0,50±0,535
Hemoraji	0,38±0,518	0,50±0,535	0,75±0,707	0,53±0,744
Mast hücresi yoğunluğu	0,88±0,641	0,74±0,521	0,83±0,744	0,73±0,644

* Kontrol grubu ile diğer gruplar arasındaki ileri derecede anlamlı farkı ifade etmektedir (p<0,005).

Kontrol grubu ile diğer gruplar arasındaki ileri derecede anlamlı farkı ifade etmektedir (p<0,001).

beletildi. Alkol, ksilen ve parafin serilerinden oluşan rutin doku takip işlemleri tamamlandıktan sonra doku örnekleri parafine gömüldü. Parafin bloklardan Thermo Shandon Finesse ME mikrotom cihazı (Thermo Fisher Scientific, Cheshire, Birleşik Krallık) kullanılarak elde edilen 7 µm kalınlığındaki kesitler hematoxilen-eozin (HE), Masson trikrom (MT) ve toluidin mavisi (TM) ile boyandı. Değerlendirmelerde Carl Zeiss Axiocam marka ERc5 model (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Jena, Almanya) dijital kamera ataçmanlı mikroskop cihazı kullanıldı. İncelemeler Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında yapıldı.

Histopatolojik skorlama

Abramov'un histolojik skorlama sistemi kullanılarak yarı kantitatif değerlendirme yapıldı (15). Değerlendirmede 0 (yok), 1 (az), 2 (orta) veya 3 (yoğun) şeklinde skorlama yapıldı. Fibrozis, enflamasyon, hemaraji, vasküler konjesyon, sinüzoidal dilatasyon ve mast hücre yoğunluğuna dair bulgular incelendi. Her parametre bağımsız kör bir şekilde alanında uzman histolog tarafından değerlendirildi.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz SPSS (v. 21.0) programı kullanılarak gerçekleştirildi. Veriler frekans, yüzde, aritmetik ortalama, standart sapma, güven aralıkları ve grafikler ile ifade edildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleriyle incelendi. Normal dağılım gösteren verilerde tek yönlü varyans analizi yapıldı, gruplar arasındaki karşılaştırmalar Tukey testi ile gerçekleştirildi. Normal dağılım göstermeyen verilerde Kruskal-Wallis testi ve gruplar arasındaki karşılaştırmalar için Tamhane tes-

ti kullanıldı. $p \leq 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

G*Power programı kullanılarak yapılan güç analizi [RMSEE (Root Mean Square Error of Estimation): 1,2; güç: 0,80; tip I hata: 0,05] sonucunda histolojik parametreler için tespit edilen minimum örnek sayısı her grup için 8 olarak saptandı. Böylece çalışmada 32 sıçan kullanılması planlandı.

Çalışma etiği

Çalışma protokolü Adıyaman Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (2018/029).

BULGULAR

Histopatolojik bulgular

Kontrol grubuna ait H&E ile boyanmış kesitler incelendiğinde, karaciğer lobülünün ortasında *v. centralis*, *v. centralis*'ten periferde doğru uzanan hepatik kordonlar ve bu kordonlar arasında yer alan sinüzoidlerin normal yapıda olduğu gözlemlendi. Hepatositlerin çekirdeklerinin merkezî yerleşimli, büyük, yuvarlak ve ökromatik olduğu, bazı hepatositlerin iki çekirdekli olduğu tespit edildi. Hücreler çoğunlukla sağlıklı yapıdaydı (Görsel 1a). Grup 2, 3 ve 4'e ait H&E ile boyanmış kesitler Grup 1 (kontrol grubu) ile kıyaslandığında *v. centralis* ve sinüzoidlerde artmış dilatasyon gözlemlendi. Yer yer hepatik kordonların düzenlenişinde bozulma olduğu tespit edildi. Sağlıklı görünümdeki hepatositlerin yanı sıra sınırları bozulmuş hepatosit hücreleri söz konusuydu (Görsel 1b-d). Gruplarda hemaraji ve enflamasyon bulgusuna rastlanmadı.

Kontrol grubuna ait MT ile boyanmış kesitler incelendiğinde periportal alanda normal bağ dokusu iz-

lendi. Fibrozis gözlenmedi (Görsel 2a). Grup 2, 3 ve 4'e ait MT ile boyanmış kesitler incelendiğinde, periportal alan bağ doku yapılanmasının kontrol grubununki ile benzer olduğu gözlemlendi, fibrozis gözlenmedi, vasküler konjesyon tespit edildi (Görsel 2b-d).

TM ile boyanmış kesitler incelendiğinde tüm gruplarda damar çevresi bağ dokuda yer alan mast hücrelerinin yoğunluğu normaldi (Görsel 3).

Histopatolojik skorlamaya dair bulgular

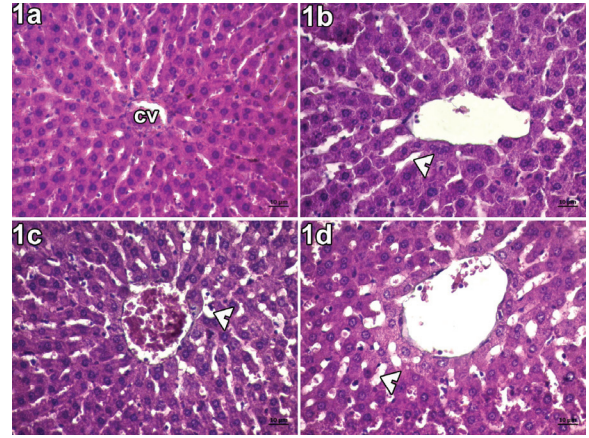
Kontrol grubu ile diğer gruplar arasında sinüzoidal dilatasyon ($p<0,005$) ve vasküler konjesyon ($p<0,001$) bakımından istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir fark bulundu. Fakat gruplar arasında fibrozis, enflamasyon, hemaraji ve mast hücre yoğunluğu bakımından anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 1).

TARTIŞMA VE SONUÇ

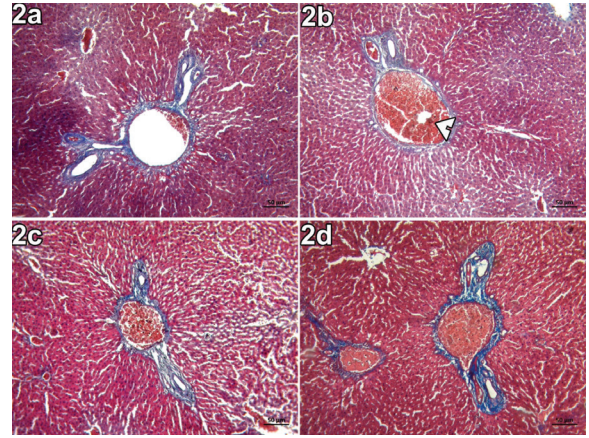
İ/R hasarı (İRH), iskemik zeminde oluşan hipoksi sonrası reperfüzyon ile abartılı oksijen restorasyonunu takip eden hücre hasar durumudur (16), birbirleriyle bağlantılı lokal iskemik hasar ve enflamasyon aracılı reperfüzyon safhalarından oluşmaktadır (17). İRH fenomeni kalp, akciğer, karaciğer, merkezi sinir sistemi ve böbrek gibi birçok dokuda gözlemlenmiştir (18). İRH lokal doku hasarına neden olmakla birlikte bazı vakalarda enflamatuvar yanıt ile birlikte multiorgan disfonksiyon sendromuna veya sistemik enflamatuvar yanıt sendromuna yol açabilmektedir (19,20).

Karaciğer metabolik homeostaz, detoksifikasyon ve bağışıklıkta birçok işlevi olan kilit bir organdır. Birçok klinik patoloji ve yaralanma karaciğerde hücre hasarı ve fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanmaktadır (21). I/R modeli çalışmalarında, karaciğer hasarı oluşumunda enflamatuvar komponent öne çıkmakta ve nötrofiller bu süreçte esas rolü oynamaktadır (22,23). I/R aracılı hepatik hasar gelişiminde hücre hasarı anaerobik metabolizma, oksidatif stres, nötrofiller, kemokinler ve sitokinler rol oynamaktadır (24,25).

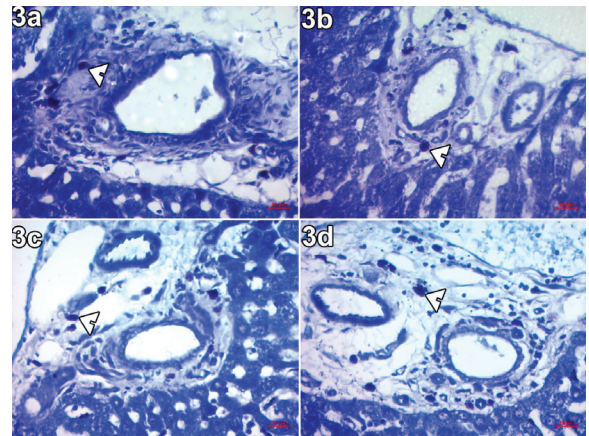
İloprost sentetik, karbosiklik bir prostasiklin analogu olup sıklıkla periferik damar hastalıkları, pulmoner hipertansiyon, iskemik kalp hastalıkları, Buerger hastalığı, Raynaud hastalığı ve kalp yetmezliği tedavisinde yer alır (26). Vazodilatör, antioksidan, antiinflamatuvar etkileri olan, hem trombosit agregasyonunu



Görsel 1. 1a-d, sırasıyla Grup 1, 2, 3 ve 4'e ait histolojik görüntüler (cv: v. centralis; ok başı: sinüzoidal dilatasyon). Kontrol grubu sağlıklı doku yapılanması; Grup 2, 3 ve 4'te santral ven ve sinüzoidlerle dilatasyon varlığı. (hematoksilen-eozin ile boyama, x40)



Görsel 2. 2a-d, sırasıyla Grup 1, 2, 3 ve 4'e ait histolojik görüntüler (ok başı: vasküler konjesyon). Tüm gruplarda normal bağ doku yapılanması; Grup 2, 3 ve 4'te vasküler konjesyon varlığı. (Masson trikrom ile boyama, x10)



Görsel 3. 3a-d, sırasıyla Grup 1, 2, 3 ve 4'e ait histolojik görüntüler (ok başı: mast hücresi). Tüm gruplarda normal mast hücre yoğunluğu. (toluidin mavisi ile boyama, x40)

hem de lökosit aktivasyonunu engelleyen iloprost, birçok İ/R modeli çalışmasında kullanılmıştır. Bu çalışmalarda kalp, akciğer ve böbrek gibi birçok doku üzerinde koruyucu etkileri olduğu gözlenmiştir (27–29).

Bizim çalışmamızda sinüzoidal dilatasyon ve vasküler konjesyonun kontrol grubuna kıyasla Grup 2, 3 ve 4'te anlamlı biçimde artmış olduğu tespit edilmiş ve bu artışın iskemiye sekonder olduğu düşünülmüştür. Grup 4'te diğer gruplara kıyasla daha fazla sinüzoidal dilatasyon ve vasküler konjesyon görülmesi ise iloprostun arteriyel vazodilatasyon etkisi olarak değerlendirilmiştir.

Karacör ve ark.'ın iloprostun İ/R hasarına karşı koruyucu etkilerine dair çalışmasında iskemi/reperfüzyon+iloprost grubunda GSH-MDA (Glutatyon) düzeyleri daha düşük bulunmuş ve histopatolojik olarak hücre hasarının daha az olduğu tespit edilmiştir (30). Çevirme ve ark.'ın alprostadil ve iloprostun İ/R hasarına karşı koruyucu etkilerine dair çalışmasında da iloprost grubunda daha düşük MDA düzeyleri tespit edilmiş ve histopatolojik olarak daha az hücre hasarı belirlenmiştir (31). Yine bir diğer çalışmada iloprostun İ/R hasarına karşı karaciğer üzerindeki koruyucu etkileri incelenmiş, iloprost grubunda MDA-AST (Aspartat aminotransferaz) ve ALT (Alanin aminotransferaz) düzeylerinin daha düşük ve hücre hasarının daha az olduğu bildirilmiştir (32). Bizim çalışmamızda da gruplar enflamasyon, fibrozis, hemoraji ve mast hücresi yoğunluğu açısından kıyaslandığında Grup 2, 3 ve 4'te kontrol grubuna kıyasla artış olduğu gözlenmiş, fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak histopatolojik skorlama puanları kıyaslandığında Grup 2 ve 4'te benzer, Grup 3'te ise daha yüksek skorlar görülmüştür. Bu da Grup 3'te reperfüzyon ile artan karaciğer doku hasarının, Grup 4'te iloprostun etkisiyle azaldığını ve iloprostun karaciğer dokusu üzerinde İ/R hasarına karşı koruyucu etkileri olduğunu düşündürmüştür.

Son olarak çalışmamızın limitasyonlarına değinilmelidir. Gruplar arasında histopatolojik farklılıklar tespit edilmiş olsa da bunların istatistiksel olarak anlamlı bulunmaması çalışmada kullanılan deney hayvanı sayısının az olması ile ilişkili olabilir. Sonuç olarak, iloprostun hem antioksidan hem antiinflamatuvar etki göstererek karaciğer dokusu üzerinde İ/R hasarına karşı koruyucu etkileri olduğu kanısına varılmıştır.

Teşekkür

Çalışmamıza dizayn ve düzenleme katkılarından dolayı Doç. Dr. Öznur Uludağ'a teşekkür ederiz.

Çıkar çatışması ve finansman bildirimi

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder.

KAYNAKLAR

- Huchon C, Fauconnier A. Adnexal torsion: a literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;150(1):8–12.
- Sasaki KJ, Miller CE. Adnexal torsion: review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol.* 2014;21(2):196–202.
- Harkins G. Ovarian torsion treated with untwisting: second look 36 hours after untwisting. *J Minim Invasive Gynecol.* 2007;14(3):270.
- Mazouni C, Bretelle F, Ménard JP, Blanc B, Gamerre M. Diagnosis of adnexal torsion and predictive factors of adnexal necrosis. *Gynecol Obstet Fertil.* 2005;33(3):102–6.
- Houry D, Abbott JT. Ovarian torsion: a fifteen-year review. *Ann Emerg Med.* 2001;38(2):156–9.
- Taskin O, Birincioglu M, Aydin A, Buhur A, Burak F, Yilmaz I, ve ark. The effects of twisted ischaemic adnexa managed by detorsion on ovarian viability and histology: an ischaemia-reperfusion rodent model. *Hum Reprod.* 1998;13:2823–7.
- Guile SL, Mathai JK. Ovarian torsion. *Treasure Island, FL/ABD: StatPearls Publishing;* 2021.
- Serracino-Ingloft F, Habib NA, Mathie RT. Hepatic ischemia-reperfusion injury. *Am J Surg.* 2001;181(2):160–6.
- Zimmerman BJ, Granger DN. Reperfusion injury. *Surg Clin North Am.* 1992;72(1):65–83.
- Suleyman B, Albayrak A, Kurt N, Demirci E, Gundogdu C, Aksoy M. The effect of etoricoxib on kidney ischemia-reperfusion injury in rats: a biochemical and immunohistochemical assessment. *Int Immunopharmacol.* 2014;23:179–85.
- Yapca OE, Borekci B, Suleyman H. Ischemia-reperfusion damage. *Eurasian J Med.* 2013;45(2):126–7.
- el-Marasy SA, Abdel-Rahman RF, Abd-Elsalam RM. Neuroprotective effect of vildagliptin against cerebral ischemia in rats. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2018;391(10):1133–45.
- Ergun Y, Koc A, Dolapcioglu K, Akaydin Y, Dogruer G, Kontas T, ve ark. The protective effect of erythropo-

- ietin and dimethylsulfoxide on ischemia–reperfusion injury in rat ovary. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;152(2):186–90.
14. Erer D, Dursun AD, Oktar GL, Iriz E, Zor MH, Elmas C, ve ark. The effects of iloprost on lung injury induced by skeletal muscle ischemia–reperfusion. *Bratisl Lek Listy.* 2014;115(7):405–10.
 15. Abramov Y, Golden B, Sullivan M, Botros SM, Miller JJR, Alshahrour A, ve ark. Histologic characterization of vaginal vs. abdominal surgical wound healing in a rabbit model. *Wound Repair Regen.* 2007;15(1):80–6.
 16. Peralta C, Jiménez-Castro MB, Gracia-Sancho J. Hepatic ischemia and reperfusion injury: effects on the liver sinusoidal milieu. *J Hepatol.* 2013;59(5):1094–106.
 17. Zhai Y, Petrowsky H, Hong JC, Busuttill RW, Kupiec-Weglinski JW. Ischaemia–reperfusion injury in liver transplantation—from bench to bedside. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10(2):79–89.
 18. Eltzschig HK, Collard CD. Vascular ischaemia and reperfusion injury. *Br Med Bull.* 2004;70:71–86.
 19. Videla LA. Oxidative stress signaling underlying liver disease and hepatoprotective mechanisms. *World J Hepatol.* 2009;1(1):72–8.
 20. Guo WA. The search for a magic bullet to fight multiple organ failure secondary to ischemia/reperfusion injury and abdominal compartment syndrome. *J Surg Res.* 2013;184(2):792–3.
 21. Sookoian S, Pirola CJ. Liver enzymes, metabolomics and genome-wide association studies: from systems biology to the personalized medicine. *World J Gastroenterol.* 2015;21(3):711–25.
 22. Honda M, Takeichi T, Asonuma K, Tanaka K, Kusunoki M, Inomata Y. Intravital imaging of neutrophil recruitment in hepatic ischemia–reperfusion injury in mice. *Transplantation.* 2013;95(4):551–8.
 23. Vedder NB, Fouty BW, Winn RK, Harlan JM, Rice CL. Role of neutrophils in generalized reperfusion injury associated with resuscitation from shock. *Surgery.* 1989;106(3):509–16.
 24. Montalvo-Jave EE, Escalante-Tattersfield T, Ortega-Salgado JA, Piña E, Geller DA. Factors in the pathophysiology of the liver ischemia–reperfusion injury. *J Surg Res.* 2008;147(1):153–9.
 25. Stewart RK, Dangi A, Huang C, Murase N, Kimura S, Stolz DB, ve ark. A novel mouse model of depletion of stellate cells clarifies their role in ischemia/reperfusion- and endotoxin-induced acute liver injury. *J Hepatol.* 2014;60(2):298–305.
 26. Mubarak KK. A review of prostaglandin analogs in the management of patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med.* 2010;104(1):9–21.
 27. Baltalarlı A, Ozcan V, Bir F, Aybek H, Sacar M, Onem G, ve ark. Ascorbic acid (vitamin C) and iloprost attenuate the lung injury caused by ischemia/reperfusion of the lower extremities of rats. *Ann Vasc Surg.* 2006;20(1):49–55.
 28. Emreçan B, Tulukoglu E, Bozok S, Kestelli M, Onem G, Küpelioglu A, ve ark. Effects of Iloprost and pentoxifylline on renal ischemia–reperfusion in rabbit model. *Eur J Med Res.* 2006;11(7):295–9.
 29. Caliskan A, Yavuz C, Karahan O, Yazici S, Guclu O, Demirtas S, ve ark. Iloprost reduces myocardial edema in a rat model of myocardial ischemia reperfusion. *Perfusion.* 2014;29(3):260–4.
 30. Karaçor T, Dogan Z, Elibol E, Bulbul M, Nacar MC. Effects of iloprost on experimental ischemia and reperfusion injury in rat ovary. *Biotech Histochem.* 2020;95(5):373–80.
 31. Çevirme D, Adademir T, Kafalı Başaran E, Şavluk ÖF, Elibol A, Erkanlı Şentürk G, ve ark. Comparison between iloprost and alprostadil for protection against ischemia/reperfusion injury in a rat model. *Turk J Med Sci.* 2018;48(3):661–9.
 32. Gedik E, Girgin S, Obay BD, Ozturk H, Ozturk H, Buyukbayram H. Iloprost, a prostacyclin (PGI₂) analogue, reduces liver injury in hepatic ischemia–reperfusion in rats. *Acta Cir Bras.* 2009;24(3):226–32.