



Araştırma Makalesi

İntestinal İskemi/Reperfüzyon Modelinde Tiroid Hormon Ön Koşullanmasının İnce Bağırsak ve Akciğer Hasarı Üzerine Etkisi

İnci Turan^a, Hale Sayan Özaçmak^a, Figen Barut^b, V.Haktan Özaçmak^a, Bülent Uçan^c

^a Fizyoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Bülent Ecevit Üniversitesi, Zonguldak, Türkiye,

^b Patoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Bülent Ecevit Üniversitesi, Zonguldak, Türkiye,

^c Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Bülent Ecevit Üniversitesi, Zonguldak, Türkiye.

**MAKALE
BİLGİSİ**

Gönderilme Tarihi:

24.04.2017

Revizyon:

11.07.2017

Kabul:

01.11.2017

Sorumlu Yazar:

Hale Sayan Özaçmak

hsayan@yahoo.com

Anahtar Kelimeler:

Tiroid Hormon, İntestinal İskemi,

Akciğer Hasarı, Reperfüzyon

ÖZET

Çeşitli deneysel çalışmalarda 1-3,3',5- triiodotronin (T3) veya 1-tiroksin (T4) önkoşullanmasının karaciğer, beyin, kalp ve böbrek iskemi reperfüzyon (İ/R) hasarına karşı koruyucu etkili olduğu gösterilmiştir. İntestinal I/R hasarı, genellikle şok, akut mezenterik iskemi, sepsis, mezenterik tromboz veya bağırsak nakli gibi birçok klinik durumun neden olduğu kritik bir tablodur. Bu çalışmanın amacı T3 ile oluşturulan önkoşullanmanın intestinal İ/R ile oluşan ince bağırsak ve akciğer dokusundaki hasara karşı olası koruyucu etkisini incelemektir.

Erkek Wistar Albino cinsi sıçanlara 30 dakika mezenterik iskemi ve sonrasında 3 saat reperfüzyon uygulandı. Her grupta 8 hayvan olmak üzere 4 gruba ayrıldılar: sham kontrol, İ/R kontrol, İ/R +50µg/kg T3 uygulanan ve İ/R+100µg/kg T3 uygulanan grup. İntestinal ve akciğer dokusundaki hasar histopatolojik olarak incelenmiştir.

Sonuçlarımız ince bağırsak ve akciğer dokusunda 100 µg/kg dozunda T3 önkoşullanmasının İ/R ile oluşan patolojik değişiklikleri azalttığını göstermektedir. İ/R grubunda hem akciğer hem de intestinal dokuda histopatolojik hasar değerlendirmesinin yüksek seviyesinde olduğu bulunmuştur. 100 µg İ/R +T3 uygulanan grupta intestinal mukoza ve akciğer hasarının İ/R ve İ/R +50µg T3 uygulanan gruba göre düşük olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak, intestinal I/R hasarından önce T3 ile oluşturulan önkoşullanmanın bağırsak iskemisinin neden olduğu ince bağırsak ve akciğer dokusu üzerinde histopatolojik olarak koruyucu etkili olduğu gözlemlendi.



Research Article

Effect of Thyroid Hormone Pre-conditioning on Intestinal and Lung Damage in The Intestinal Ischemia/Reperfusion Model

İnci Turan ^a, Hale Sayan Özaçmak ^a, Figen Barut ^b, V.Haktan Özaçmak ^b, Bülent Uçan ^c

^a Physiology Department, Medicine Faculty, Bülent Ecevit University, Zonguldak, Türkiye,

^b Pathology Department, Medicine Faculty, Bülent Ecevit University, Zonguldak, Türkiye,

^c General Surgery Department, Medicine Faculty, Bülent Ecevit University, Zonguldak, Türkiye.

**ARTICLE
INFORMATION**

Date of Submission
24.04.2017

Revision:
11.07.2017

Accepted:
01.11.2017

Correspondence Author:
Hale Sayan Özaçmak
hsayan@yahoo.com

Key Words:
Thyroid Hormone, Intestinal
Ischemia, Lung Injury,
Reperfusion

ABSTRACT

Pre-conditioning of 1-3,3', 5-triiodothyronine (T3) or l-tyroxine (T4) in various experimental studies has been shown to be protective against hepatic, brain, cardiac and renal ischemia reperfusion (I/R) damage. Intestinal I/R injury, a critical condition usually caused by many clinical scenarios such as shock, acute mesenteric ischemia, sepsis, mesenteric thrombosis, or bowel transplantation. The purpose of this study is to examine the possible protective effect of preconditioning with T3 against damage to the small intestine and lung tissue caused by intestinal I / R.

Male Wistar Albino rats were subjected to mesenteric ischemia (30 min) followed by reperfusion (3h). Four groups were designed, each of contain 8 animals: sham control; I/R control; I/R +50µg/kg T3 administration; and I/R+100µg/kg T3 administration. Intestinal and lung tissue damage was examined histopathologically.

Our results indicate that 100 µg/kg T3 preconditioning attenuates the I/R-induced histopathological changes in intestinal and lung tissues. Histopathological damage assessment in both lung and intestinal tissue was found to be high in the I/R group. In the 100µg T3 treated group, intestinal mucosa and lung injury were found to be lower than I / R and 50µg T3 treated groups.

In conclusion, it was observed that T3-induced preconditioning before intestinal I/R injury was histopathologically protective effect on small intestine and lung tissue caused by intestinal ischemia.

Giriş

İntestinal iskemi-reperfüzyon (İ/R) hasarı mezenterik arter oklüzyonu, ince bağırsak transplantasyonu, vasküler cerrahi işlemler ve travma sonrasında oluşmaktadır (1). İnce bağırsaklar diğer iç organlar içinde İ/R hasarına en duyarlı organdır. İ/R hasarı hipovolemi, hipotansiyon ve sepsise yol açarak oksijen ve besin maddelerinin eksikliği ile intestinal motor ve sekretuar fonksiyonlarda kayba neden olmaktadır (2). Dokuya giden kan akımının kesilmesi sonrasında intrasellüler ATP düzeyinin azalması hücrel homeostazisi serbest oksijen radikalleri(SOR)'nin oluşumu ile bozar. İntestinal dokunun reperfüzyonu nötrofillerin aktivasyonu, mitokondriyal elektron transport zinciri, ksantin oksidaz metabolizması ile ortaya çıkan SOR'nin oluşumunu, interstisyel ödem ve mukozanın fonksiyonel ve yapısal hasarını tetikler (3). İ/R mukozal bariyer fonksiyonunu bozarak mukozal ve vasküler permeabilite artışı, bakteriyel translokasyon ve sonuçta sistemik inflamatuvar cevap ve çoklu organ yetmezliğine neden olmaktadır (3, 4). Çeşitli inflamatuvar ve oksidatif mediatörler intestinal İ/R sonrası sistemik dolaşıma salınmakta ve akut akciğer hasarına neden olmaktadır (1, 5, 6). İntestinal İ/R sonrası akciğer hasarı ve inflamatuvar mediatörlerin artışı ile birlikte gözlenmektedir (7). SOR apoptotik ve nekrotik hücre ölümünde rol oynamaktadır. SOR ayrıca özellikle hücre zarındaki poliansatüre yağ asitlerinde lipid peroksidasyonu ile membranlarda hasara neden olarak iyon dengesinde bozukluklara, ödem ve ölüme neden olmaktadır(8). Bu hasar sadece hücre zarı ile sınırlı kalmayarak mitokondri ve nukleusda da hasara gözlenmektedir. Mitokondriyal oksidatif stres ATP yetersizliği ve sonuçta sitokrom c'nin salınımı ile apoptoz tetiklenmektedir (9).

İ/R hasarına karşı tolerans önkoşullanma ile sağlanabilmektedir. Önkoşullanma uzun süren iskemik olaya karşı koruyucu olarak kısa süreli iskemi uygulamasını içermektedir. Önkoşullanma kısa iskemi periyodunun yanısıra farmakolojik olarakta gerçekleştirilebilir. Önkoşullanmanın farmakolojik yollarından biri de tiroid hormon uygulaması ile sağlanmaktadır (10). Tiroid hormon büyüme, gelişme ve metabolizmanın fizyolojik kontrolünde rol oynamasının yanısıra iskemik dokularda tiroid hormonunun koruyucu etkileri son dönemlerde ortaya konmuştur. Tiroid hormon öntedavisi pek çok dokunun iskemik direncini artırarak I/R hasarına karşı koruyucu etkili olduğu gösterilmiştir (11). Deneysel I/R hasarı modellerinde gerek 1-3,3',5-tri-iodotironin(T3) gerekse 1-tiroksin (T4) önkoşullanmasının hepatik (12, 13),

miyokardiyal (14), böbrek (10, 11) ve beyin (15) dokularında koruyucu etkili olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmanın amacı intestinal I/R hasarında T3 önkoşullanmasının ince bağırsak ve akciğer dokusunda koruyucu etkinliğini histopatolojik olarak incelemektir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada ağırlıkları 250-300 gr arasında olan erkek Wistar Albino cinsi sıçanlar kullanıldı. Çalışmanın yapılması için Bülent Ecevit Üniversitesi Deneysel Hayvanları Etik kurulundan onay alınmıştır. Denekler çalışmanın başlamasına kadar Bülent Ecevit Üniversitesi Deneysel Hayvanları Ünitesinde standart yem ve kafeslerde barındırılmıştır.

Çalışmada her grupta 8 sıçan bulunmak üzere 4 grup oluşturulmuştur:

Sham kontrol: İskemi oluşturmadan sadece batın bölgesi açılmıştır

İ/R grubu: 30 dk'lık iskemi ve sonrasında 3 saat reperfüzyon uygulanan grup

İ/R+50µg/kg T3: İskemiden 24 saat önce 50µg/kg dozunda T3 uygulaması yapıldıktan sonra 30 dk'lık iskemi ve sonrasında 3 saat reperfüzyon uygulanan grup

İ/R+100µg/kg T3: İskemiden 24 saat önce 100µg/kg dozunda T3 uygulaması yapıldıktan sonra 30 dk'lık iskemi ve sonrasında 3 saat reperfüzyon uygulanan grup

İntestinal İskemi Oluşturma

Sodyum tiopental (60 mg/kg, ip) ile anestezi edilen denekler batın bölgesi açılarak superior mezenterik arter izole edilmiştir. İntestinal iskemi oluşturmak için superior mezenterik arter 30 dk süre ile 3/0 cerrahi iplik ile bağlanmıştır. İskemi oluşması ince bağırsaklarda arteriyel pulsasyonların kaybolması ve renk soluklaşması ile kontrol edilmiştir. 30 dk'lık iskemi sonrasında iplik bağı kaldırılarak 3 saat reperfüzyon uygulanmıştır. Reperfüzyon arteriyel pulsasyonun gelmesi ile kontrol edilmiştir. Reperfüzyon süresinin sonunda akciğer ve ileum dokuları alınarak hematoksilen eozin (H&E) ile boyanarak hazırlanan preparatlarda histopatolojik inceleme yapılmıştır.

Tiroid Hormon ön koşullanma tedavisi

Tiroid hormon ön koşullanması için T3 oral yolla I/R'dan 24 saat önce uygulanmıştır. Bu amaçla 50 ve 100 µg/kg olarak 2 farklı dozda T3 hormon uygulaması yapılmıştır. Bu ön koşullanma işlemi Kim ve arkadaşlarının (10) böbrek I/R çalışmasında kullandıkları ön koşullanma dozudur.

Histopatolojik inceleme:

Çalışma gruplarına ait terminal ileumdan alınan segmental incebarsak dokuları ve akciğer lobektomi materyalleri %10 luk formalin solüsyonunda fikse edildi. Histopatolojik inceleme için parafin bloklardan elde edilen kesitlere hematoksilin-eosin (H&E) boyası uygulanarak preparatlar elde edildi. Hazırlanan preparatlar, ışık mikroskopisi ile semikantitatif olarak gruplar bilinmeksizin tarafsız bir patolog tarafından değerlendirildi.

Elde edilen akciğer kesitleri, Pirat ve arkadaşları (16) tarafından tanımlanan derecelendirme metodu temel alınarak skorlandı. Akciğer doku hasarı kriterleri: Nötrofil infiltrasyonu, havayolu epitel hücre hasarı, interstisiyel ödem, hyalin membran formasyonu, hemoraji, amfizematöz genişleme. Her bir kriter 0 dan 4'e doğru ilerleyen skala ile skorlandı (0-normal, 1-minimal değişiklik, 2-hafif değişiklik, 3-orta derecede değişiklik, 4-şiddetli değişiklik).

İncebarsak dokuları, Hierholzer ve arkadaşları (17) tarafından tanımlanan derecelendirme metodu (grade 0-4) temel alınarak skorlandı. Grade 0, spesifik bir patolojik değişiklik yok: Villusları, kripleri, lamina propriayı ve muskularis eksternayı içeren normal barsak duvarı mevcut. Grade 1, hafif mukozal hasar: Sadece villus epitelinde dökülme olup, diğer yapılar normal. Grade 2, orta derecede hasarın oluşması. Grade 3, çoğu villuslarda kayıp ve submukoza-muskularis tabakasında sınırlandırılmış şiddetli hasar ile beraber granülatöz inflamasyon bulgusunun görülmesi. Grade 4, şiddetli hasar ve nekroz mevcut olup, intestinal duvarın tüm katlarını tutan inflamasyon ve nekroz gözlenmektedir.

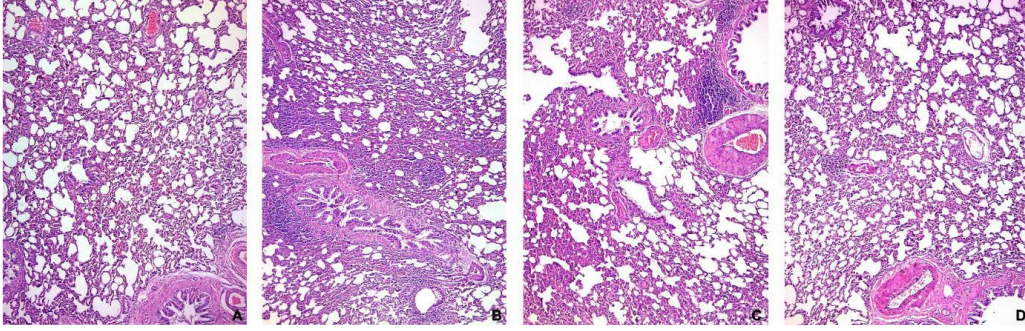
İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS (Versiyon 22) kullanılarak yapılmıştır. Gruplar arası farklılıklar Kruskal Wallis testi ile değerlendirildikten sonra grup içindeki farklılıklar LSD ile yapılmıştır. p değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

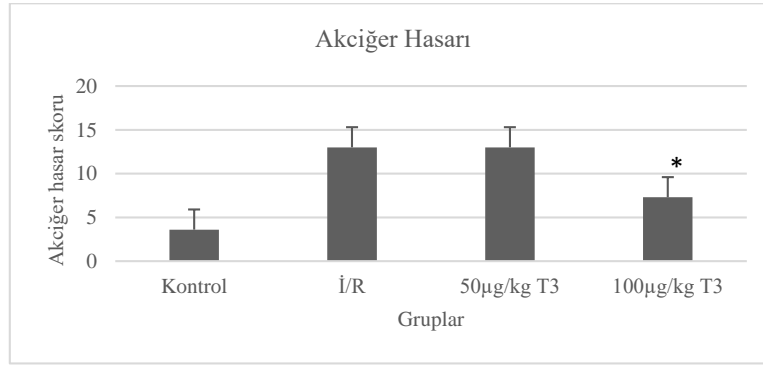
Bulgular

Akciğer dokularının histopatolojik incelemesinde; kontrol grubunda (Resim 1A) minimal doku hasarı izlenirken, iskemi grubunda (Resim 1B) belirgin doku hasarı gözlemlendi. İ/R+50 µg T3 grubunda (Resim 1C) İ/R grubuna benzer görünümde belirgin doku hasarı saptandı ve iyileşme izlenmedi. İ/R+100 µg T3 grubunda (Resim 1D) ise İ/R ve İ/R+50 µg T3 grubuna kıyasla belirgin iyileşme gözlemlendi; minimal amfizematöz değişiklik, hemoraji ve hafif inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile birlikte olan akciğer dokusu izlendi. Total Akciğer hasarı skoru istatistiksel olarak analiz edildiğinde 100 µg/kg T3 önkoşullanması yapılan grupta 50 µg/kg T3 ve İ/R grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0.05$) (Şekil 1).

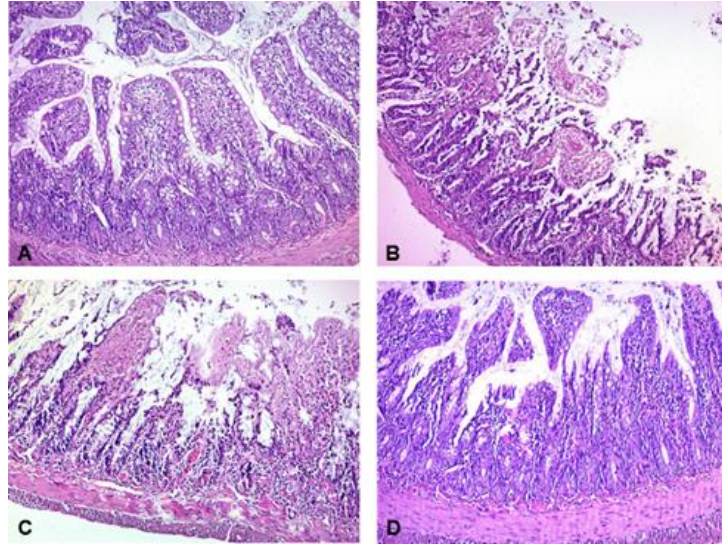
İleum dokularına ait kesitlerin histopatolojik incelemesinde; kontrol grubunda (Resim 2A) normal ince barsak dokusuna ait morfolojik görünüm izlenirken (Grade 0), İ/R grubunda (Resim 2B) transmural infarkt ile karakterize belirgin intestinal doku hasarı gözlemlendi (Grade 4). İ/R+50 µg T3 önkoşullanması yapılan grupta (Resim 2C) İ/R grubu ile kıyaslandığında hafif iyileşme gösteren barsak dokusu izlenirken (Grade 3); İ/R+100 µg T3 uygulanan grupta (Resim 2D) ise İ/R ve İ/R+50 T3 µg gruplarına kıyasla belirgin iyileşme gözlemlendi (Grade 1). İstatistiksel olarak yapılan hasar değerlendirmesinde İ/R+50 µg T3 uygulanan ve İ/R grubu ile karşılaştırıldığında İ/R+ 100 µg T3 grubunda hasar skorunun azaldığı gözlenmiştir ($p<0,05$) (Şekil 2).



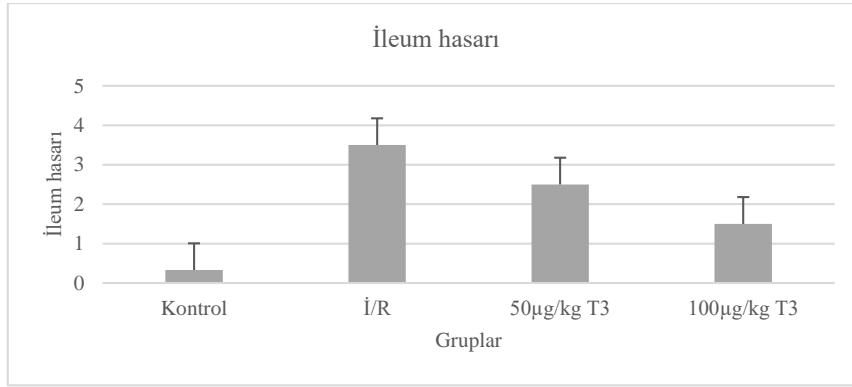
Resim 1: Akciğer kesitlerine ait histopatolojik görünüm (H&E, X50). Kontrol grubunda (A); minimal amfizematöz değişiklikler ve konjesyon bulguları izlenen normal akciğer dokusu. İskemi grubunda (B); bronşlarda epitelyal hasar ve çevresinde inflamatuvar hücre infiltrasyonu, yer yer amfizematöz değişiklik ile beraber yoğun mikst tipte inflamasyon ve hemorajinin gözlendiği akciğer doku hasarı. İ/R+50 µg T3 (C); amfizematöz değişiklik, mikst tipte inflamatuvar hücre infiltrasyonu, hemoraji, intertisiyel ödem ve epitelyal hasar ile karakterize akciğer doku hasarı. İ/R+ 100 µg T3 (D); minimal amfizematöz değişiklik, hemoraji, ve hafif inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile belirgin iyileşme gösteren akciğer dokusu.



Şekil 1: Akciğer hasar skor sonuçları. * I/R ve 50µg/kg grubuna göre farklılığı, ≠ kontrol grubuna göre farklılığı göstermektedir. Sonuçlar ortalama ±SE şeklinde verilmiştir.



Resim 2: İleum dokularına ait histopatolojik görünüm (H&E, X100). Kontrol grubunda (A); düzenli villus konfigürasyonu gösteren, lamina propriasında hafif kronik tipte iltihabi hücre reaksiyonu ve düzenli kriptlerin gözlendiği normal ince barsak dokusu (Grade 0). İ/R grubunda (B); mukozal, submukozal ve muskuler tabakadaki iskemik nekroz ile karakterize transmural infarkt ve villus kaybı ile karakterize şiddetli intestinal doku hasarı (Grade 4). İ/R+50 µg T3 (C); çoğu villuslarda kayıp ve dökülme, mukoza ve submukozada sınırlandırılmış şiddetli hasar ile birlikte hafif iyileşme bulgusu gösteren barsak dokusu (Grade 3). İ/R+100 µg T3 (D); hafif mukozal hasar ve lamina propriada kronik tipte iltihabi hücre reaksiyonunun gözlendiği belirgin iyileşme gösteren ince barsak dokusu (Grade 1).



Şekil 2: İntestinal hasar skorları. * İ/R ve 50µg/kg grubuna göre farklılığı, ≠ kontrol grubuna göre farklılığı göstermektedir. Sonuçlar ortalama ±SE şeklinde verilmiştir.

Tartışma

Bu çalışmanın sonucunda elde edilen bulgular sonucunda intestinal İ/R hasarının intestinal dokunun yanısıra akciğer dokusunda da hasara neden olduğu gözlenmiştir. İ/R sonrasında intestinal dokuda belirgin villus kaybı ile hasar skorunda artış gözlenmiştir. Akciğer dokusunda ise interstisyel ödem ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunun artışı amfiyatöz değişiklikler ve hemorajik bulguların olduğu tespit edilmiştir. 100 µg/kg triod hormon önkoşullanması uygulanan grupta akciğer dokusunda hem de ileum dokusunda hasar skorunun İ/R+50 µg T3 uygulanan ve İ/R gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı azaldığı gözlemlendi.

İntestinal İ/R hasarı ince bağırsak dokusunun yanısıra akciğer, karaciğer ve böbrek gibi uzak organlarda hasara neden olmaktadır (6,7). İntestinal İ/R ile oluşan akciğer hasarı reperfüze iskemik bağırsak dokusundan salınan bakteri kökenli endotoksinler ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ile tetiklenmektedir. Akut akciğer hasarı olduğunda inflamatuvar reaksiyonlar akciğer epitelyumunu harap ederek kapiller permeabilite artışı ve sonuçta pulmoner ödeme neden olmaktadır. Böylece inflamasyon ve pulmoner ödem akut akciğer hasarında iki önemli patolojik karakteristik özelliktir (6, 18). Ayrıca salınan inflamatuvar mediatörlerle ortaya çıkan SOR akciğer dokusunun endotelial ve epitelyal hasarında rol oynamaktadır (1, 19). İntestinal İ/R ile aşırı SOR üretimi ve mukozada bu oksidanların birikimi İ/R ile oluşan intestinal hasar patogenezinde başlıca etkili faktörü oluşturmaktadır. Artan oksidan hasar intestinal mukozada hasara, mikrovasküler dolaşım bozukluğu, mukozal ve vasküler permeabilite artışı ile sistemik sepsis ve çoklu organ yetmezliği ile sonuçlanmaktadır. Bu durum yoğun bakım koşullarında yüksek mortaliteye

neden olmakta ve etkili ve koruyucu bir tedavi yöntemi de yoktur (20).

İskemik önkoşullanma mekanik veya farmakolojik olarak gerçekleştirilebilir. Direkt mekanik önkoşullanmada doku uzun iskemi periyodu öncesi kısa süreli bir iskemiyeye maruz bırakılırken, farmakolojik önkoşullanmada ise çeşitli ajanlar bu amaçla kullanılmaktadır (21). Önkoşullanmanın epitelyal hücrelerde apoptozu engellediği, intestinal kontraktiletiyi koruduğu, proinflamatuvar sitokin yapımında etki bir transkripsiyon faktörü olan nuklear faktör- kB (NF-kB) aktivasyonunu inhibe ettiği ve nitrik oksit yapımını artırdığı gösterilmiştir (22-24). Bizim çalışmamızda mezenterik arter oklüzyonu ile oluşturulan intestinal İ/R modelinde hem intestinal doku hem de akciğer dokusunda T3 önkoşullanması sonrasında özellikle 100 µg/kg dozunda histopatolojik olarak doku hasarının azaldığı gözlenmiştir. T3 çoğu dokunun normal fonksiyonu için gereklidir ve temel etkisi enerji metabolizması ve metabolik hız üzerinedir. Yapılan çalışmalarda T3 ile artan oksijen tüketimi SOR'nin oluşumuna ve sonuçta antioksidanların tükenmesine neden olmaktadır. Ancak Fernandez ve arkadaşları (25) T3 ile oluşan oksidatif stresin geçici ve geri dönüşümlü olduğunu bildirmektedirler. Ayrıca T3 önkoşullanmasının kalpte oksidatif stres artışı ile ısı şok proteini 70 (heat shock protein 70, hsp 70) ve hsp27 yapımına neden olduğu (14) ve böbrek iskemisinde ise heme oksijenaz-1 (HO-1) yapımı ile koruyucu etki gösterdiği saptanmıştır (11). Bu proteinlerin yapımı hücrede oksidatif stres gibi durumlarda artmakta ve antiapoptotik, antioksidant ve antiinflamatuvar etkiler ile koruyucu olduğu bildirilmektedir (11). Ayrıca hepatik İ/R'da T3 önkoşullanmasının nötrofil infiltrasyonu, proinflamatuvar sitokin ve adezyon moleküllerinin yapımını azalttığı da gösterilmiştir (13). Vargas ve arkadaşları (2017) hepatik iskemide ve reperfüzyon

hasarında T3 önkoşullanmasının inflazom yapımının inhibe olması ile iskemik hasarın azaldığını saptamışlardır (26).

Bizim çalışmamızda da T3 önkoşullanması ile ortaya çıkan koruyucu etkide yukarıda bahsedilen mekanizmalar rol oynamış olabilir. İntestinal I/R hasarında T3 önkoşullanması ile ortaya çıkan bu koruyucu etkinin aydınlatılması için daha ileri düzeyde çalışmaların yapılmasına ihtiyaç bulunmaktadır.

Sonuç olarak intesinal İ/R hasarında T3 önkoşullanmasının ileum ve akciğer dokularında histopatolojik olarak koruyucu etki gösterdiği saptanmıştır. T3 klinikte güvenli kullanımı olan hormondur. Ancak İ/R hasarında koruyucu etkinliği nedeniyle kullanılması için İ/R hasarında T3 uygulaması ile ilgili daha fazla deneysel çalışmalara ve sonrasında klinik denemelere gereksinim vardır.

Kaynaklar

1. Zhu Q, He G, Wang J, Wang Y, Chen W, Guo T. Down-regulation of toll-like receptor 4 alleviates intestinal ischemia reperfusion injury and acute lung injury in mice. *Oncotarget* 2017;8(8):13678-13689.
2. Taha MO, Miranda-Ferreira R, Chang AC, Rodrigues AM, Fonseca IS, Toral LB, Cardoso MR, Simões MJ, Oliveira-Junior IS, Monteiro HP, Fagundes DJ, Taha NS, Caricati-Neto A. Effect of ischemic preconditioning on injuries caused by ischemia and reperfusion in rat intestine. *Transplant Proc* 2012;44(8):2304-8.
3. Sayan-Ozacmak H, Ozacmak VH, Turan I, Barut F, Hanci V. Pretreatment with remifentanyl protects against the reduced-intestinal contractility related to the ischemia and reperfusion injury in rat. *Braz J Anesthesiol* 2015;65(6):483-90.
4. Zhang F, Tong L, Qiao H, Dong X, Qiao G, Jiang H, Sun X. Taurine attenuates multiple organ injury induced by intestinal ischemia reperfusion in rats. *J Surg Res* 2008;149:101-9.
5. He Y, Ye ZQ, Li X, Zhu GS, Liu Y, Yao WF, Luo GJ. Alpha7 nicotinic acetylcholine receptor activation attenuated intestine-derived acute lung injury. *J Surg Res* 2016; 201(2):258-65.
6. Xiong LL, Tan Y, Ma HY, Dai P, Qin YX, Yang RA, Xu YY, Deng Z, Zhao W, Xia QJ, Wang TH, Zhang YH. Administration of SB239063, a potent p38 MAPK inhibitor, alleviates acute lung injury induced by intestinal ischemia reperfusion in rats associated with AQP4 downregulation. *Int Immunopharmacol* 2016;38:54-60.
7. Tian XF, Yao JH, Li YH, Zhang XS, Feng BA, Yang CM, Zheng SS. Effect of nuclear factor kappa B on intercellular adhesion molecule-1 expression and neutrophil infiltration in lung injury induced by intestinal ischemia/reperfusion in rats. *World J Gastroenterol* 2006; 12(3):388-92.
8. Jaeschke H. Role of reactive oxygen species in hepatic ischemia-reperfusion injury and preconditioning. *J Invest Surg* 2003;16:127-40.
9. Madesh M, Hajnoczky G. VDAC-dependent permeabilization of the outer mitochondrial membrane by superoxide induces rapid and massive cytochrome C release. *J Cell Biol* 2001; 155:1003-15.
10. Kim SM, Kim SW, Jung YJ, Min SI, Min SK, Kim SJ, Ha J. Preconditioning with thyroid hormone (3,5,3-triiodothyronine) prevents renal ischemia-reperfusion injury in mice. *Surgery* 2014;155(3):554-61.
11. Li F, Lu S, Zhu R, Zhou Z, Ma L, Cai L, Liu Z. Heme oxygenase-1 is induced by thyroid hormone and involved in thyroid hormone preconditioning-induced protection against renal warm ischemia in rat. *Mol Cell Endocrinol* 2011;339(1-2):54-62.
12. Tapia G1, Santibáñez C, Farías J, Fuenzalida G, Varela P, Videla LA, Fernández V. Kupffer-cell activity is essential for thyroid hormone rat liver preconditioning. *Mol. Cell. Endocrinol* 2010;323(2):292-297.
13. Taki-Eldin A, Zhou L, Xie HY, Chen KJ, Yu D, He Y, Zheng SS. Triiodothyronine attenuates hepatic ischemia/reperfusion injury in a partial hepatectomy model through inhibition of proinflammatory cytokines, transcription factors, and adhesion molecules. *J Surg Res* 2012;178(2):646-56.
14. Pantos C, Malliopoulou V, Mourouzis I, Thempeyoti A, Paizis I, Dimopoulos A, Saranteas T, Xinaris C, Cokkinos DV. Hyperthyroid hearts display a phenotype of cardioprotection against ischemic stress: a possible involvement of heat shock protein 70. *Horm Metab Res* 2006;38(5):308-31.
15. Genovese T, Impellizzeri D, Ahmad A, Cornelius C, Campolo M, Cuzzocrea S, Esposito E. Post-ischaemic thyroid hormone treatment in a rat model of acute stroke. *Brain Res* 2013; 1513:92-102.
16. Pirat A, Zeyneloglu P, Aldemir D, Yücel M, Ozen O, Candan S, Arslan G. Pretreatment with simvastatin reduces lung injury related to intestinal ischemia-reperfusion in rats. *Anesth Analg* 2006;102(1):225-32.

17. 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.
18. Fantozzi ET, Breithaupt-Faloppa AC, Ricardo-da-Silva FY, Rodrigues-Garbin S, Romero DC, da Silva Rodrigues A, Riffo-Vasquez Y, Tavares-de-Lima W. Estradiol mediates the long-lasting lung inflammation induced by intestinal ischemia and reperfusion. *J Surg Res* 2018;221:1-7.
19. Bonservizi WG, Koike MK, Saurim R, Felix GA, da Silva SM, Montero EF, Taha MO. Ischemic preconditioning and atenolol on lung injury after intestinal ischemia and reperfusion in rats. *Transplant Proc* 2014;46(6):1862-6.
20. Han X, Yao W, Liu Z, Li H, Zhang ZJ, Hei Z, Xia Z. Lipoxin A4 Preconditioning Attenuates Intestinal Ischemia Reperfusion Injury through Keap1/Nrf2 Pathway in a Lipoxin A4 Receptor Independent Manner. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:1-12.
21. Oliveira TRR, Oliveira GF, Simões RS, Feitosa SM, Tikazawa EH, Monteiro HP, Fagundes DJ, Taha MO. The expression of endothelial and inducible nitric oxide synthase and apoptosis in intestinal ischemia and reperfusion injury under the action of ischemic preconditioning and pentoxifylline. *Acta Cir Bras* 2017;32(11):935-948.
22. Wang Z, Ji Y, Wang S, Wang R, Li Z, Kang A, Xu H, Shi M, Zhao M. Protective effect of intestinal ischemic preconditioning on ischemia reperfusion-caused lung injury in rats. *Inflammation* 2015;38(1):424-32.
23. Xue TM, Tao LD, Zhang J, Xue TM, Tao LD, Zhang J, Zhang PJ, Liu X, Chen GF, ZHU, YJ. Intestinal ischemic preconditioning reduces liver ischemia reperfusion injury in rats. *Mol Med Rep* 2016;13(3):2511-7.
24. Ji YY, Wang ZD, Wang SF, Wang BT, Yang ZA, Zhou XR, Lei NN, Yue WN. Ischemic preconditioning ameliorates intestinal injury induced by ischemia-reperfusion in rats. *World J Gastroenterol* 2015;21:8081-8.
25. Fernández V, Castillo I, Tapia G, Romanque P, Uribe-Echevarría S, Uribe M, Cartier-Ugarte D. Thyroid hormone preconditioning: Protection against ischemia-reperfusion liver injury in the rat. *Hepatology* 2007;45:170-177.
26. Vargas R, Videla LA. Thyroid hormone suppresses ischemia-reperfusion-induced liver NLRP3 inflammasome activation: Role of AMP-activated protein kinase. *Immunol Lett* 2017;184:92-97