

İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARININ PATOFİZYOLOJİSİ

PATHOPHYSIOLOGY OF ISCHAEMIA - REPERFUSION INJURY

Zafer Teke*, Burhan Kabay*, Akın Özden*

*Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Denizli

Özet

İskemi ve reperfüzyon hasarı trombolitik tedavi, organ nakli, koroner anjioplasti ve kardiyopulmoner bypass gibi çeşitli tıbbi ve cerrahi girişimler sırasında görülen potansiyel olarak ciddi bir sorundur. İskemi ve reperfüzyon hasarında temel patofizyoloji, iskemik dokuların reperfüzyonu sonrası gelişen mikrovasküler disfonksiyondur. Bu durum kendini arteriyollerde endotel bağımlı dilatasyonda bozulma, kapillerlerde sıvı filtrasyonunda ve lökosit tıkanmasında artma ve postkapiller venüllerde lökositlerde sıkışma ve plazma protein ekstrasvasyonu şeklinde göstermektedir. Mikrosirkülasyondaki aktive endotel hücreleri reperfüzyon sonrası ilk dönemde daha fazla oksijen radikali, ancak daha az nitrik oksid üretmektedir. Endotel hücrelerindeki süperoksid ile nitrik oksid arasındaki dengesizlik inflamatuvar mediyatörlerin (trombosit aktive edici faktör, tümör nekroz faktörü gibi) üretim ve salınımına yol açmakta ve lökosit-endotel hücre adezyonuna aracılık eden adezyon moleküllerinin biosentezini arttırmaktadır. Reperfüzyon sonucunda salınan inflamatuvar mediyatörlerin başlangıçtaki iskemik hasara maruz kalmamış uzak organlardaki endotel hücrelerini de aktive ettiği görülmektedir. İskemi ve reperfüzyona karşı verilen bu uzak yanıt, multipl organ disfonksiyon sendromunun özelliği olan lökosit bağımlı mikrovasküler hasara yol açabilir. (Pamukkale Tıp Dergisi, 2008;1:65-72).

Abstract

Ischaemia and reperfusion injury is a potentially serious problem that is encountered during a variety of medical and surgical procedures, such as thrombolytic therapy, organ transplantation, coronary angioplasty, and cardiopulmonary bypass. The basic pathophysiology of ischaemia and reperfusion injury is microvascular dysfunction which is developed following reperfusion of ischaemic tissues. This phenomenon is manifested as impaired endothelium-dependent dilation in arterioles, enhanced fluid filtration and leukocyte plugging in capillaries, and the trafficking of leukocytes and plasma protein extravasation in postcapillary venules. Activated endothelial cells in the microcirculation produce more oxygen radicals, but less nitric oxide, in the initial period following reperfusion. The resulting imbalance between superoxide and nitric oxide in endothelial cells leads to the production and release of inflammatory mediators (e.g. platelet-activating factor, tumour necrosis factor) and enhances the biosynthesis of adhesion molecules that mediate leukocyte-endothelial cell adhesion. The inflammatory mediators released as a consequence of reperfusion also appear to activate endothelial cells in remote organs that are not exposed to the initial ischaemic insult. This distant response to ischaemia and reperfusion can result in leukocyte-dependent microvascular injury that is characteristic of the multiple organ dysfunction syndrome. (Pamukkale Medical Journal,2008;1:65-72).

Giriş

İskemi ve reperfüzyona (I/R) bağlı mikrovasküler disfonksiyon; trombolitik tedavi, organ nakli, koroner anjioplasti ve kardiyopulmoner bypass gibi çeşitli tıbbi ve cerrahi girişimler sırasında görülen potansiyel olarak ciddi bir sorundur [1]. Bir dokuyu kan akımından yoksun bırakmanın fonksiyonel sonuçları yıllardır

bilinmektedir. Son zamanlarda, iskemi sonrası kan akımının yeniden sağlanması anlamına gelen reperfüzyonun iskemik organları daha fazla hücrel nekroz riskine sokabileceği ve böylelikle fonksiyonun geri dönmesini kısıtlayabileceği gösterilmiştir. Parankimal hücrelere karşı ölümcül reperfüzyon hasarı görüşü evrensel olarak kabul

edilmemesine karşın mikrovasküler yapıların, özellikle mikroskopik kan damarlarını döşeyen endotel hücrelerin I/R'un zararlı sonuçlarına çok yatkın olduğu geniş çapta kabul görmüştür.

I/R hasarının patogeneğinde mikrovasküler disfonksiyon, erken ve hız belirleyici bir faktördür. I/R hasarının neden olduğu vasküler değişiklikleri tanımlama ve bu patolojik sürecin altında yatan mekanizmaları belirlemeye yönelik büyük bir çaba vardır. Bu araştırmalar damar duvarındaki moleküler ve biyokimyasal değişiklikleri açığa çıkarmıştır [2-4]. İskemi sonrası dokudaki inflamatuvar yanıtın şiddeti, uzak organlarda da aynı şiddette olabilir [5]. I/R'un uzak etkileri sıklıkla akciğer ve kardiyovasküler sistemde gözlenir ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) ve multipl organ disfonksiyon sendromunun (MODS) gelişmesine sebep olabilir. SIRS ve MODS, yoğun bakım ünitelerinde % 30-40 ölümcül seyretmektedir [5].

İskemi/Reperfüzyona Karşı Lokal Mikrovasküler Yanıtlar

Kan damarlarının iç yüzeyini döşeyen endotel hücreleri vasküler homeostazın temeli olan vital ve dinamik bir yapı oluşturur. Bu hücreler hipoksi (iskemi) ve reoksijenizasyonun (reperfüzyon) zararlı etkilerine karşı duyarlıdır. Uzamış hipoksinin membran potansiyelini değiştirdiği, iyonların dağılımını bozduğu, hücre içi volümü arttırdığı, membran akışkanlığını azalttığı ve endotel hücrelerinin hücre iskeleti organizasyonunu bozduğu bilinmektedir. Bu değişikliklere enerji depolarının tükenmesi, belirli biyoaktif ajanların üretiminde azalma (prostasiklin, nitrik oksid vb.) ve diğer ajanların üretiminde hızlanma (endotelin, trombokan A₂ vb.) eşlik etmektedir. Ayrıca, hipoksik endotel hücrelerinde bazı genlerin uyarıldığı (adezyon molekülleri, sitokinler vb.), bazılarının ise (eNOS, trombomodulin vb.) baskılandığı gösterilmiştir [6]. Reperfüzyon, hipoksinin neden olduğu endotel hücre yanıtlarının abartılı bir şekilde devamına neden olmaktadır [7]. Reperfüzyon hasarının başlangıç döneminde hızlıca ağır endotel hücre disfonksiyonu meydana gelmektedir. Bu durum belirgin morfolojik hücre hasarı olmaksızın da gelişebilir. Bu morfolojik değişiklikler genel olarak hücre şişmesi, pinositik veziküllerin kaybı, endotel hücrelerin alttaki bazal membrandan ayrışması ve aktive olmuş lökositlerin (başlıca nötrofiller) endotel hücre yüzeyine yapışmasını (adherence) içermektedir [8]. Reperfüzyon sonrası erken dönemde reaktif oksijen metabolitleri ve nitrik oksid'in (NO) üretiminde büyük değişiklikler görülür. Reaktif oksijen metabolitleri'nin üretimi artar ve NO'nun üretimi azalır [3]. Mikrovasküler sistemdeki tüm endotel hücreleri I/R'un zararlı etkilerine aynı şekilde maruz kalmasına karşın, sonuçta meydana gelen endotel hücre

disfonksiyonu mikrosirkülasyon içerisinde bölgeye özel bir şekilde ortaya çıkmaktadır [4].

I/R sonrası arteriyollerde endotel bağımlı, NO aracılı düz kas gevşemesinde bozulma meydana gelir [9-12]. Post-iskemik arteriyollerde endotelden bağımsız vazodilatatörlere (nitroprussid gibi) karşı gevşemenin korunması, vasküler yanıtta bozulmanın arteriyol düz kas fonksiyonundaki bir eksikliğe bağlanamayacağını göstermektedir. Post-iskemik endotel hücrelerince aşırı süperoksid anyon üretimi arteriyollerin endotel bağımlı, NO aracılı gevşeme gösterememelerini açıklayabilir.

I/R sonrası kapillerlerde gelişen endotel disfonksiyonu kendini interstisyuma sıvı filtrasyonunda artış ve perfüze kapiller sayısında azalma şeklinde göstermektedir. I/R'un yol açtığı kapiller sıvı filtrasyonundaki artıştan sorumlu mekanizmalar hakkında çok az şey bilinmektedir. Ancak, yapılan çalışmalar bu yanıtın kapiller içi basınç artışından çok, endotelial bariyerdeki hidrolik iletkenlik artışına bağlı olduğunu göstermiştir [13].

Bazı dokularda (karaciğer gibi) mikrovasküler kan akımındaki bozukluk, kan akımına karşı şişmiş ve kısmen ayrılmış endotel hücreleri ve aktive olmuş lökositlerce (birbine sıkıca bağlanmış trombositler ile birlikte veya birlikte olmaksızın) kapillerlerin tıkanmasından kaynaklanmaktadır [14]. Diğer dokularda lökosit bağımlı protein artışı ve post-iskemik venüllerde sıvı kaçağının sebep olduğu ödem mikrovasküler sistemde basıya yol açmakta, böylece kan elemanlarının kapiller içinde hareketini engellemektedir [15].

İskemi sonrası venüllerdeki yanıt lökosit-endotel hücre adezyonu, transendotelial lökosit migrasyonu, trombosit-lökosit agregasyonu, albumin ekstravazasyonu ve oksidan üretiminde artışa neden olur [4,11]. I/R sonrası mikrovasküler sistemin tüm bölümlerindeki endotel hücreleri oksidan stres yaşamakla birlikte post-kapiller venülleri döşeyen hücrelerin bu yanıtta en ağır yükü taşıdığı görülmektedir. Oksidan yüküne karşı yoğun maruziyet muhtemelen post-iskemik venüllerde endotel hücreleri ve lökositler gibi iki oksijen radikali üretim kaynağının bulunmasından kaynaklanır [4]. Önemli bir endotel hücre kökenli süperoksid (O₂⁻) ve hidrojen peroksid (H₂O₂) kaynağı ksantin oksidaz enzimidir. Pekçok vasküler yataktaki endotel hücreleri ksantin oksidaz'dan zengindir. Hipoksi veya iskemi, enzimin NAD indirgeyen dehidrojenaz formunun oksijen indirgeyen oksidaz formuna dönüşmesine katkıda bulunur. İskemi sırasında hipoksantin birikimi reperfüzyon esnasında kan damarına tekrar oksijen girdiğinde bu enzim tarafından süperoksid ve hidrojen peroksid üretiminde patlama meydana getirir [2]. Ksantin oksidaz'ın reperfüzyondan birkaç dakika sonra venüllerde ortaya çıkan ilk oksidan strese katkıda bulunduğu görürse de, yapışık lökositlerin bundan sonra

meydana gelen çok daha büyük oksidan stresi açıkladığı görülmektedir [4].

I/R'a karşı en geniş çaplı incelenen venül yanıtı vasküler permeabilite artışıdır. Endotelial bariyerin kısıtlayıcı özelliklerinde azalmayı gösteren bu yanıt post-kapiller venüllerde intravital mikroskopik FITC-albümin ekstrasvazyon ölçümleriyle ve tüm organda radyoaktif madde ile işaretlenmiş albümin birikim hesaplamaları kullanılarak veya plasma proteininin ozmotik akış katsayısındaki azalmayla tespit edilmiştir [2]. Venül permeabilitesinde I/R'a bağlı artış post-iskemik venüllerde meydana gelen diğer inflamatuvar olaylara (oksidan stres, lökosit-endotel hücre adezyonu) bağlanmıştır. Gerek endotel hücreleri tarafından oksidan üretimini (süperoksid dismutaz gibi) gerekse lökositlerin vasküler endotele adezyonunu (ICAM-1 spesifik antikor gibi) hedef alan ajanlar genellikle mikrovasküler permeabilitede I/R'a bağlı artışı önlemede etkilidir [2]. Mezenterik venüllerdeki çalışmalar venüllerdeki lökositlerin sıkışmasının I/R'a bağlı endotel bariyer disfonksiyonunun hız kısıtlayıcı faktörü olduğunu göstermektedir. Post-iskemik venüllerde albümin kaçağının büyüklüğü ile yapışık ve göç eden lökosit sayısı arasında büyük bir ilişki olduğu ve etkili bir biçimde lökosit yapışmasını/göçünü azaltan, adezyon molekülünü hedef alan antikorların I/R'a bağlı albümin kaçağı üzerine azaltıcı bir etki gösterdiği de bildirilmiştir [16].

NO'in etkisini, I/R sonrası venüllerde (ve diğer vasküler kompartmanlarda) gözlemlenen inflamatuvar yanıtların önemli bir faktörü olarak gösteren bir dizi kanıtlar vardır. Bunlar 1-) post-iskemik dokularda Ca^{+2} bağımlı NO sentaz izoform aktivitesinde bir azalma, buna karşılık venöz kanda nitrat/nitrit düzeylerinde bir düşüş; 2-) NO sentaz inhibitörlerinin normalde I/R'un meydana getirdiği mikrovasküler (ve perimikrovasküler) değişikliklerin çoğunu taklit edebilmesi, örneğin lökosit yapışması ve göçü, trombosit-lökosit agregasyonu, mast hücre degranülasyonu ve artan albümin kaçağı; ve 3-) post-iskemik dokularda, doku NO düzeylerini yeniden arttıran, NO salıverici bileşiklerin yapabileceği, I/R'a bağlı mikrovasküler disfonksiyona karşı korumayı kapsar [17-19].

Reperfüzyona Bağlı Mikrovasküler Disfonksiyonda Nitrik Oksid- Süperoksid Dengesizliği Teorisi

I/R, endotel hücrelerinde NO ile süperoksid arasındaki dengeyi değiştirerek hem arteriyollerde

endotel bağımlı vazodilatasyonda bozulmaya hemde venüllerde akut inflamatuvar yanıtı neden olmaktadır. Normal şartlar altında, NO akışı süperoksid üretim hızını oldukça aşmaktadır. Bu durum, hücre içi düşük süperoksid seviyelerinin etkili bir biçimde temizlenmesine, düz kasta guanilat siklaz aracılığıyla arteriyol tonusun düşmesine, trombosit agregasyonu ve trombüs oluşumunun önlenmesine ve lökositler ile endotel hücre yüzeyi arasında adeziv etkileşimleri en aza indirmeye olanak tanır. Bununla birlikte, iskemik dokuların reperfüzyonundan sonra dakikalar içerisinde NO ile süperoksid arasındaki denge süperoksid lehine doğru değişir. Bu dengesizlik, endotel hücrelerince (ve yapışık lökositlerce) süperoksid üretiminde çok büyük bir artışa ve buna karşılık endotelial NO sentaz'a bağlı NO sentezinde bir azalmaya yol açar. Endotel hücrelerince üretilen çok düşük seviyelerdeki NO, bol miktardaki süperoksid ile reaksiyona girer. Endotelial ortamda NO kalmadığı için endotel bağımlı, NO aracılı vazodilatasyon gelişmez.

I/R sonrası NO yokluğunda meydana gelen süperoksid birikimi hidrojen peroksid (süperoksid, NO ile süperoksid dismutasyon hızından çok daha hızlı reaksiyona girer) üretiminde artış meydana getirir. İki reaktif oksijen metaboliti (O_2^- ve H_2O_2) venüllerde 1-) fosfolipaz aktivasyonu aracılığıyla trombosit aktive edici faktörün üretimine yol açarak; 2-) komplemanın aktivasyonuna ve endotel hücre yüzeyinde birikimine yardımcı olarak; 3-) depolanmış P-selectin havuzunu lökosit yuvarlanmasına aracılık ettiği endotel hücre yüzeyine göndererek süratle inflamatuvar yanıtı başlatabilir veya abartabilir. Reaktif oksijen metabolitleri, E-selectin (lökosit yuvarlanmasını sürdürür) ve ICAM-1 (lökositlerin sıkıca yapışmasını ve göç etmesini sürdürür) gibi adezyon moleküllerini kodlayan genleri aktive ederek reperfüzyondan birkaç saat sonra meydana gelen lökosit-endotel hücre adezyonunu sürdürmeye de yardımcı olur. Spesifik endotel hücre adezyon moleküllerinin genleri için oksidan bağımlı genlerin aktivasyonuna, sırasıyla oksidan stres ile aktive edilen NF κ B ve AP-1 gibi nükleer transkripsiyon faktörleri aracılık eder. Endotel hücre adezyon moleküllerinin transkripsiyon bağımlı sentezi, I/R'un sebep olduğu inflamatuvar yanıtların, reperfüzyon ve NO-süperoksid dengesizliğinin başlangıcından birkaç saat sonra meydana gelebileceğini kesinleştirmektedir (Şekil-1).

Şekil – 1 : İskemi ve reperfüzyona maruz kalan post-kapiller venüllerde görülen inflamatuvar yanıtları açıklayan endotel bağımlı mekanizmalar. İskemi-reperfüzyon, ksantin oksidaz enzimi tarafından süperoksid (O_2^-) ve hidrojen peroksid (H_2O_2) üretiminde artışa, buna karşılık endotelial NO sentaz (eNOS) tarafından nitrik oksid (NO) üretiminde bir azalmaya sebep olur. Oksidan üretimindeki artış, komplemanın aktivasyonu ve birikimi ve

fosfolipaz A₂ aracılı LTB₄ ve PAF üretimiyle sonuçlanır. Oksidanlar, lökosit yuvarlanma reseptörünü endotel hücrelerindeki ön şekillendirme havuzundan (Weibel-Palade cisimcikleri) harekete geçirerek ilk P-selectin üretimine de aracılık eder. α_2 -integrin'lerin (CD11/CD18) aracılık ettiği lökositlerin sıkı adezyonuna, aktive olmuş kompleman, LTB₄ ve PAF'ın yuvarlanan lökositler üzerindeki reseptörleriyle birleşmesi sebep olur. Endotel hücreleri üzerinde lökositlerin sürekli yuvarlanmasını ve adezyonunu, E-selectin ve ICAM-1 gibi oksidan bağımlı endotel hücre adezyon moleküllerinin sentezi sağlar. Gerek endotel hücreleri gerekse lökositlerden salınan oksidanlar, bu adezyon molekülleri için genelere bağlanan spesifik nükleer transkripsiyon faktörlerini (NF κ B gibi) aktive ederek biyosentetik yanıt meydana getirir. İskemi-reperfüzyona karşı verilen inflamatuvar yanıtlar, normalde post-kapiller venüllerin yakın komşuluğunda bulunan mast hücreleri ve makrofajlardan salınan mediyatörlerce artırılır.

İskemi/Reperfüzyon Sonrası Uzak Organ Hasarı

Doku reperfüzyonunun yıkıcı bir sonucu da, başlangıçtaki iskemik hasara katılmayan organlarda da hasarın gelişmesidir. MODS, barsak [20-22], karaciğer [23-26] ve iskelet kası [27] reperfüzyonu, yanısıra aortik oklüzyon-reperfüzyon [28-31] ve hipovolemik şoka bağlı olarak gelişmektedir. Ayrıca MODS, yoğun bakım hastalarında başlıca ölüm sebebini oluşturmaktadır [5].

Çeşitli organlarda I/R sonrası splanknik vazokonstrüksiyon ve göreceli mezenterik iske-

mi görülmektedir. Bu yoğun splanknik vazokonstrüksiyon MODS'un patogenezinde katkıda bulunmaktadır. Kısa sürelerde enterik iske mi bile intestinal mukozal bariyer bütünlüğünün kaybı ve intestinal lümenin mezenterik lenf nodlarına ve portal kana enterik flora veya lipopolisakkarid'in (LPS) hareketine veya translokasyonuna neden olmaktadır [32-34]. Enterik makrofajların bakteriyel ürünlerce uyarılması [35] veya reperfüzyon sırasında dolaşıma salınan diğer mediyatörler hemen

hemen her organda makrofaj aktivasyonuna ve vasküler endoteli aktive edebilen inflamatuvar sitokinlerin (TNF gibi) üretimine neden olabilmektedir [36-37]. Üstelik, reperfüzyonun bir sonucu olarak salınan inflamatuvar mediyatörler dolaşan lökositleri ve vasküler endotel hücrelerini aktive edebilmekte ve adezyon moleküllerinin üretimini arttırmaktadır [38, 39]. Bunun sonucunda, vasküler yatakta nötrofil-endotel hücre etkileşimleri gelişmektedir.

MODS ile ilişkili akciğer hasarı, akut akciğer hasarı (ALI) olarak adlandırılan hafif disfonksiyondan, ağır solunum yetmezliği veya akut solunumsal distres sendromuna (ARDS) kadar değişen bir dizi akciğer hasarını temsil etmektedir [40]. ARDS ve MODS ile ilişkili akciğer hasarının ayırtedici özelliği pulmoner mikrovasküler permeabilitede ve nötrofilden zengin alveol sıvı birikiminde artıştır [20, 41, 42]. Solunum yetmezliğinin ardından hepatik, renal ve gastrointestinal disfonksiyon, ayrıca santral

sinir sistemi tutulumu ve myokard yetmezliği gelir [43]. Yaygın organ sistem tutulumuna ilaveten MODS, koagülasyon kaskadı ve immun sistemde disfonksiyon ile karakterize olup tromboz, dissemine intravasküler koagülasyon ve immun yetmezlik ile sonuçlanır [43].

I/R'a bağlı *lokal* organ disfonksiyonunu açıklayacak birkaç mekanizma önerilmiştir. Fakat, reaktif oksijen türevleri ve inflamatuvar lökositlerin rolü çok fazla ilgi odağı olmuştur [2, 44]. Şaşırtıcı olmayan bir biçimde, oksidanlar ve aktive olmuş lökositler I/R'a bağlı *uzak* organ hasarının mediyatörleri olarak da gösterilmektedir.

Ksantin Oksidaz: Ksantin oksidaz'a, I/R'a bağlı uzak organ hasarına katkıda bulunan bir faktör olarak çok ilgi gösterilmiştir. Endotelial yerleşimli bu enzim O₂⁻ [45] ve H₂O₂ (2, 44) üretiminde rol oynar. Plazma ksantin oksidaz aktivitesi, aortik oklüzyon-reperfüzyon [25], hepatik [26] veya intestinal [22] I/R'u takiben dramatik bir biçimde artar. Bu artış akciğer, karaciğer ve myokard gibi uzak organ hasarları ile ilişkilidir [21, 22, 25, 26]. Ksantin oksidaz inhibisyonunun akciğer ve karaciğer gibi uzak organ disfonksiyonunu azaltması, ksantin oksidaz veya ürünlerinin reperfüzyona bağlı uzak organ hasarına katkıda bulunabildiğini göstermektedir [21,22,26]. Ksantin oksidaz'ın kemotaktik faktörlerin üretiminde de rol oynadığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır [22]. Bu kemotaktik faktörler dokularda inflamatuvar lökosit birikimine yol açarak doku hasarına neden olmaktadır.

Lökositler: Nötrofillerin, O₂⁻ ve H₂O₂ ürettiği ve H₂O₂ ve klorür iyonlarından hipoklorik asid oluşumunu katalizleyen myeloperoksidaz salgıladığı bilinmektedir [2]. Aktive olmuş nötrofiller, endotelial bazal membran bileşenlerini ve endotelial bariyer fonksiyonunu sürdüren bileşke proteinlerini parçalayabilen güçlü proteaz'lar da üretir [41]. İskemik dokularla karşılaşmış lökositler, reperfüzyon sonrası aktive olmuş bir halde tekrar sistemik dolaşıma girebilir. Bu aktive olmuş nötrofiller, I/R'a bağlı uzak organ hasarının mediyatörleri olarak gösterilmiştir [20, 21, 42].

Post-iskemik dokulardan inflamatuvar mediyatörlerin üretimi ve salınımı hem lokal hem de uzak bölgelerde endotel hücre adezyon moleküllerinin (ECAM) üretimine yol açmakta,

böylelikle nötrofil-endoel hücre adezyonunu ve nötrofil aracılı vasküler ve doku hasarını kolaylaştırmaktadır.

İnflamatuvar Mediyatörler: Post-iskemik dokular dolaşan nötrofilleri aktive edebilen ve/veya kendine çekeabilen inflamatuvar mediyatörler üretir [28, 29, 39]. I/R'un, inflamatuvar mediyatörlerin sistemik salınımına sebep olup böylece nötrofil aktivasyonuna destek olduğu, yaygın lökosit ve endotel adezyon molekül üretimine yol açtığı ve lökosit-endoel hücre etkileşimi için fırsatları arttırdığı olasılığını destekleyen çok sayıda kanıt vardır. Örnek olarak, hemorajik şok sonrası alınan mezenterik lenf sıvısı, endotel hücrelerine sitotoksik olan ve nötrofil aracılı endotel hasarını şiddetlendiren nötrofil O_2^- üretimini arttırmaktadır [39]. Oysa, aorta çapraz klemp koyduktan sonra alınan plazma hem nötrofil hem de endotel adezyon molekül üretimine yol açmaktadır [28]. Ayrıca, Barry ve arkadaşları, aorta çapraz klemp koyduktan sonra hem TNF α hem de tromboksan B_2 'nin sistemik dolaşıma salındığını ve bu mediyatörlerin plazma konsantrasyonlarındaki artışın pulmoner vasküler disfonksiyon ile ilişkili olduğunu göstermiştir [29]. Böylece, bir organın I/R'u inflamatuvar mediyatörlerin sistemik etkisini artırıp hem lökosit aktivasyonuna hem de uzak organlarda nötrofil ve ECAM üretimine ve vasküler disfonksiyona yol açmaktadır (Şekil-2).

Şekil 2. İlk, lokalize iskemi-reperfüzyon olayını takiben uzak organ hasarı gelişmesinin altında yatan mekanizmaların şematik örneği. I/R, inflamatuvar mediyatörlerin sistemik etkisini artırarak hem lökosit aktivasyonuna hem de nötrofil ve endotel hücre adezyon molekül üretimine ve vasküler disfonksiyona yol açmaktadır.

Tespit edilebilir bir enfeksiyon kaynağı olan septik hasta ile sistemik inflamasyon ve MODS'da olan hastalar arasındaki benzerlikler, MODS'lu hastalarda enfeksiyona yönelik ampirik bir araştırmanın 1980 öncesi kabul edilebilir bir klinik uygulama olması kadar dikkat çekicidir. Bununla birlikte, MODS'lu travma hastalarının sadece % 30'unda tespit edilebilir bir enfeksiyon kaynağı olduğunun [33] ve MODS'lu hastalarda enfeksiyon eredikasyonunun ilerleyici organ yetmezliğini geri döndürmeye yeterli olmadığına anlaşılması sistemik inflamatuvar yanıt ile enfeksiyon arasındaki ilişkinin sorgulanmasına sebep olmuştur. Bu gözlemler araştırmacıları hem septik hem de sistemik inflamatuvar yanıtı sebep olabilen endojen mediyatörleri de araştırmaya yöneltmiştir.

Hayvanlara ve gönüllü insanlara TNF α 'nın verilmesi, sepsis ve MODS'un klinik belirtilerini meydana getirmektedir. Dolayısıyla, bu sitokin doğrudan sistemik inflamasyonu ve MODS'u

başlatabilen inflamatuvar bir mediyatör olarak kabul edilmektedir [46]. Kanıtlar, I/R'un başlattığı sistemik inflamatuvar yanıtta TNF α 'nın bir rolü olduğunu da desteklemektedir. I/R, sistemik TNF α salınımına yol açarak akciğerde nötrofil sekestrasyonuna ve hasara sebep olur [47, 48]. Ayrıca, TNF α antiserumu hepatic I/R'a bağlı pulmoner kapiller kaçığı azaltır [47]. Colletti, hepatic kökenli TNF α 'nın akciğerde epiteliyal nötrofil aktive edici protein (ENA) üretimine yol açarak akciğer hasarını kolaylaştırdığını ileri sürmüştür. Bunun nedeni, ENA antiserumu'nun karaciğer iskemisi sonrası akciğer hasarı ve nötrofil retansiyonunu engelleme açısından TNF α antiserumu kadar etkili olmasıdır [48]. Bu yüzden, post-iskemik bir organın salınan TNF α , uzak bölgelerde inflamatuvar mediyatörlerin üretimine sebep olmaktadır. Bu durum, uzak organlarda nötrofil sıkışmasında artışa ve nötrofil aracılı hasara zemin hazırlayabilmektedir.

Çeşitli organların reperfüzyonu, kompleman kaskadını aktive ederek mikrovasküler sistemde yaygın biçimde kompleman fragmanlarının birikimine yol açar [49,50]. Kompleman aktivasyon ürünleri yalnız lökositler için kemotaktik olmayıp, aynı zamanda nötrofil aktivasyonu, oksidan üretimi ve adezyon molekül üretimine de sebep olur [51]. Ayrıca, kompleman aktivasyonunu çözülebilir kompleman reseptör 1 (sCR1) kullanarak engellenen [49], C_{5a} 'nın immun-nötralizasyonunun [52] veya genetik olarak C_5 'den yoksun farelerin [53], çeşitli deneysel I/R'a bağlı uzak organ hasarı modellerinde inflamasyona bağlı vasküler hasarı önlediği gösterilmiştir. Bu çalışmalar, I/R aracılı lökosit sıkışmasında ve vasküler disfonksiyonda kompleman aktivasyon ürünlerinin bir rolü olduğunu desteklemektedir.

NO'in tükenmesi ve/veya inaktivasyonu da I/R'a bağlı uzak organ hasarının patogeneze katkıda bulunan bir faktör olarak görülmüştür. NO üretiminin deneysel inhibisyonu, hepatic I/R ve endotoksin verilmesini takiben akciğerde süperoksid üretimini ve hasarı arttırmaktadır [24]. Oysa, NO vericileri humoral inflamatuvar mediyatörlerin birikimini ve endotel hücre disfonksiyonunu azaltmakta, splanknik arter oklüzyonu sonrası kısa vadede sağkalımı arttırmaktadır [54]. Bu yüzden, I/R'u takiben NO'in azalması, nötrofil-endoel hücre etkileşimlerini kolaylaştırarak ve uzak organlarda oksidatif stres başlatarak MODS'un patogeneze katkıda bulunabilir [55].

Deneysel ve klinik çalışmalar, trombosit aktive edici faktörün (PAF) MODS'daki organ disfonksiyonunda majör endojen mediyatör olabileceğini ileri sürmektedir. Çünkü, şok sonrası biyolojik sıvılarda ve I/R sonrası

plazmada bu fosfolipidin düzeyleri yükselmektedir [56-58]. Üstelik, PAF verilmesi MODS'da gözlenen kardiyak depresyon, hipotansiyon, vasküler permeabilite artışı ve trombosit agregasyonunu taklit eder. PAF'ın hem intestinal I/R'a bağlı [59] hem de ARDS'deki [58-60] nötrofil aktivasyonu, adezyonu ve lökosit aracılı hasara katkıda bulunduğu bilinmektedir. Toplu olarak, PAF'ın bu etkileri multipl organ iskemisi veya yetmezliğini başlatabilir veya sürdürebilir. PAF reseptör antagonistlerinin intestinal I/R'u takiben myokardı deprese edici faktörün ve TNF α 'nın salınımını bloke ettiği ve organ sistem hasarını azalttığı ve hemorajik ve travmatik şokta sağkalımı arttırdığına bakılarak, PAF'ın MODS'da rol oynadığı konusunda doğrudan kanıtlar sunulmaktadır [58-60]. Bu sonuçlar, reperfüzyon ve dolaşım kollapsının başlattığı sistemik inflamatuvar kaskad içerisinde PAF'ın önde gelen bir rol oyna-yabileceğini ileri sürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Grace PA, Mathie RT: Ischemia-reperfusion Injury. London, Blackwell Science, 1999.
2. Granger DN: Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia-Reperfusion injury. *Am J Physiol* 1988;255:1269-75.
3. Grisham MB, Granger DN, Lefer DL: Modulation of leukocyte-endothelial Interactions by reactive metabolites of oxygen and nitrogen: relevance to ischemic heart disease. *Free Rad Biol* 1998;25:404-33.
4. Granger DN: Ischemia-reperfusion: mechanisms of microvascular dysfunction and the influence of risk factors for cardiovascular disease. *Microcirculation* 1999;6:167-78.
5. Neary P, Redmond HP: Ischaemia-reperfusion injury and the systemic inflammatory response syndrome. In: Grace PA, Mathie RT, eds. *Ischemia-Reperfusion Injury*. London, Blackwell Science, pp: 123-36, 1999.
6. Davies MG, Juynh TTT, Hagen PO: Endothelial physiology. In: Grace PA, Mathie RT, eds. *Ischemia-Reperfusion Injury*. London, Blackwell Science, pp: 157-79, 1999.
7. Kvietys PR, Granger DN: Endothelial cell monolayers as a tool for studying microvascular pathophysiology. *Am J Physiol* 1997;273:1189-99.
8. Parvums DV: The pathology of ischemia-reperfusion. In: Grace PA, Mathie RT, eds. *Ischemia-Reperfusion Injury*. London, Blackwell Science, pp: 3-19, 1999.
9. Banda MA, Lefer DJ, Granger DN: Posts ischemic endothelium-dependent vascular reactivity is preserved in adhesion molecule deficient mice. *Am J Physiol* 1997;273:2721-5.
10. Harrison DG: Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. *J Clin Invest* 1997;100:2153-7.
11. Granger DN: Physiology and pathophysiology of the microcirculation. *Prog Cardiovasc Med* 1998;3:123-40.
12. Kuo L, Davis MJ, Chilian WM: Endothelial modulation of arteriolar tone. *NIPS* 1992;7:5-9.
13. Harris NR, Granger DN: Neutrophil enhancement of reperfusion-induced capillary fluid alteration associated with hypercholesterolemia. *Am J Physiol* 1996;271:1755-61.
14. Skalak R, Skalak TC: Flow behavior of leukocytes in small tubes. In: Granger DN, Schmid-Schonbein GW, eds. *Physiology and Pathophysiology of Leukocyte Adhesion*. New York, Oxford University Press, pp: 97-115, 1995.
15. Jerome SN, Kong L, Korthuis RJ: Microvascular dysfunction in posts ischemic skeletal muscle. *J Invest Surg* 1994;7:3-16.
16. Kurose I, Anderson DC, Miyasaka M: Molecular determinants of reperfusion-induced leukocyte adhesion and vascular protein leakage. *Circ Res* 1994;74:336-43.
17. Kubes P, Kurose I, Granger DN: Nitric oxide donors prevent integrin-induced leukocyte adhesion, but not P-selectin-dependent rolling in posts ischemic venules. *Am J Physiol* 1994;267:931-7.
18. Kubes P, Suzuki M, Granger DN: Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:4651-5.
19. Kurose I, Wolf R, Grisham MB, Granger DN: Modulation of ischemia/reperfusion-induced microvascular dysfunction by nitric oxide. *Circ Res* 1994;74:376-82.
20. Carden DL, Young JA, Granger DN: Pulmonary microvascular injury after intestinal ischemia-reperfusion: role of P-selectin. *J Appl Physiol* 1993;75:2529-34.
21. Poggetti RS, Moore FA, Moore EE, Koeike K, Bannerjee A: Simultaneous liver and lung injury following gut ischemia is mediated by xanthine oxidase. *J Trauma* 1992;32:723-7.
22. Terada LS, Dormish JJ, Shanley PF, Leff JA, Anderson BO, Repine JE: Circulation xanthine oxidase mediates lung neutrophil sequestration after intestinal ischemia-reperfusion. *Am J Physiol* 1992;263:394-401.
23. Liu DL, Jeppsson B, Hakansson CH, Odselius R: Multiple system organ damage resulting from prolonged hepatic inflow interruption. *Arch Surg* 1996;131:442-7.
24. Liu P, Yin K, Yue G, Wong P: Role of nitric oxide in hepatic ischemia-reperfusion with endotoxemia. *J Inflamm* 1995;46:144-54.
25. Nielsen VG, Tan S, Baird MS, McCammon AT, Parks DA: Gastric intramucosal pH and multiple organ injury: impact of ischemia-reperfusion and xanthine oxidase. *Crit Care Med* 1996;24:1339-44.
26. Weinbroum AA, Nielson VG, Tan S: Liver ischemia-reperfusion increases pulmonary permeability in rat: role of circulating xanthine-oxidase. *Am J Physiol* 1995;268:988-96.
27. Fantini GA, Conte MS: Pulmonary failure following lower torso ischemia: clinical evidence for a remote effect of reperfusion injury. *Am Surg* 1995;61:316-9.

28. Barry MC, Wang JH, Kelly CJ, Sheehan SJ, Redmond HP, Bouchier-Hayes DJ: Plasma factors augment neutrophil and endothelial activation during aortic surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;13:381-7.
29. Barry MC, Kelly C, Burke P, Sheehan S, Redmond HP, Bouchier-Hayes DJ: Immunological and physiological responses to aortic surgery: effect of reperfusion on neutrophil and monocyte activation and pulmonary function. *Br J Surg* 1997;84:513-9.
30. Gadaleta D, Fantini GA, Silane MF, Davis JM: Neutrophil leukotriene generation and pulmonary dysfunction after abdominal aortic aneurysm repair. *Surgery* 1994;116:847-52.
31. Harward TR, Welborn MB 3rd, Martin TD: Visceral ischemia and organ dysfunction after thoracoabdominal aortic aneurysm repair: a clinical and cost analysis. *Ann Surg* 1996;223:729-34.
32. Deitch EA, Xu D, Franko L, Ayala A, Chaudry IH: Evidence favoring the role of the gut as a cytokine-generating organ in rats subjected to hemorrhagic shock. *Shock* 1994;1:141-5.
33. Goris RJA, te Boekhorst TPA, Nuytinck JKS, Gimberie JSF: Multiple-organ failure-generalized autodestruction inflammation. *Arch Surg* 1985;120:1109-15.
34. Livingston DH, Mosenthal AC, Deitch EA: Sepsis and multiple organ dysfunction syndrome: a clinical-mechanistic overview. *New Horizon* 1995;3:257-66.
35. Gallay P, Jongeneel CV, Barras C: Short time exposure to lipopolysaccharide is sufficient to activate human monocytes. *J Immunol* 1993;150:5086-93.
36. Eppihimer MJ, Wolitzky B, Anderson DC, Labow MA, Granger DN: Heterogeneity of expression of E- and P-selectins in vivo. *Circ Res* 1996;79:560-9.
37. Eppihimer MJ, Russell J, Anderson DC, Wolitzky BA, Granger DN: Endothelial cell adhesion molecule expression in genotargeted mice. *Am J Physiol* 1997;273:1903-8.
38. Foulds S, Mireskandari M, Kalu P: Visceral ischemia and neutrophil activation in sepsis and organ dysfunction. *J Surg Res* 1998;75:170-6.
39. Upperman JS, Deitch EA, Guo W, Lu Q, Xu D: Posthemorrhagic shock mesenteric lymph is cytotoxic to endothelial cells and activates neutrophils. *Shock* 1998;10:407-14.
40. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Fick MR: An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:720-3.
41. Carden DL, Xiao F, Moak C, Willis BH, Robinson-Jackson S, Alexander S: Neutrophil elastase promotes lung microvascular injury and proteolysis of endothelial cadherins. *Am J Physiol* 1998;275:385-92.
42. Xiao F, Eppihimer MJ, Young JA, Nguyen K, Carden DL: Lung neutrophil retention and injury following intestinal ischemia-reperfusion. *Microcirculation* 1997;4:359-67.
43. Bulkley GB: Mesenteric vascular insufficiency. *Curr Probl Surg* 1997;34:943-90.
44. Granger DN, Korthuis RJ: Physiologic mechanisms of postischemic tissue injury. *Annu Rev Physiol* 1995;57:311-32.
45. Jarasch ED, Grund C, Bruder G, Heid HW, Keenan TW, Franke WW: Localization of xanthine oxidase in mammary gland epithelium and capillary endothelium. *Cell* 1981;25:67-82.
46. Starnes HF, Warren RS, Jeevanandam M: Tumor necrosis factor and the acute metabolic response to tissue injury in man. *J Clin Invest* 1988;82:1321-5.
47. Colletti LM, Burtch GD, Remick DG: The production of tumor necrosis factor alpha and the development of a pulmonary capillary injury following hepatic ischemia/reperfusion. *Transplantation* 1990;49:268-72.
48. Colletti LM, Kunkel SL, Walz A: Chemokine expression during hepatic ischemia/reperfusion-induced lung injury in the rat. The role of epithelial neutrophil activating protein. *J Clin Invest* 1995;95:134-41.
49. Xiao F, Eppihimer MJ, Willis BH, Carden DL: Complement mediated lung injury and neutrophil retention following intestinal ischemia-reperfusion. *J Appl Physiol* 1997;82:1459-65.
50. Helliwell TR, Wilkinson A, Griffiths RD, Palmer TE, McClelland P, Bone JM: Microvascular endothelial activation in the skeletal muscles of patients with multiple organ failure. *J Neurol Sci* 1998;21:26-54.
51. Witthaut R, Farhood A, Smith CW, Jaeschke H: Complement and tumor necrosis factor-a contribute to Mac-1 (CD11b/CD18) up-regulation and systemic neutrophil activation during endotoxemia in vivo. *J Leukoc Biol* 1994;55:105-11.
52. Stevens JH, O'Hanley P, Shapiro JM: Effects of anti-C_{5a} antibodies on the adult respiratory distress syndrome in septic primates. *J Clin Invest* 1986;77:1812-6.
53. Olson LM, Moss GS, Baukus O, Das Gupta TK: The role of C₅ in septic lung injury. *Ann Surg* 1985;202:771-6.
54. Carey C, Siegfried MR, Ma X, Weyrich AS, Lefer AM: Antishock and endothelial protective actions of a NO donor in mesenteric ischemia and reperfusion. *Circulatory Shock* 1992;38:209-16.
55. Niu X-F, Smith CW, Kubes P: Intracellular oxidative stress induced by nitric oxide synthesis inhibition increased endothelial cell adhesivity for neutrophils. *Circ Res* 1994;74:1133-40.
56. Lefer AM: Induction of tissue injury and altered cardiovascular performance by platelet activating factor: relevance to multiple systems organ failure. *Crit Care Clin* 1989;5:331-53.
57. Zingarelli B, Squadrito F, Iocolano M: Platelet activating factor interaction with tumor necrosis factor and myocardial depressant factor in splanchnic artery occlusion shock. *Eur J Pharmacol* 1992;222:13-9.
58. Kubes P, Ibbotson G, Russell J, Wallace JL, Granger DN: Role of platelet-activating factor in reperfusion-induced leukocyte adherence. *Am J Physiol* 1990;259:300-5.
59. Korthuis RJ, Gute DC, Cepinska G, Kviety PR: Cellular mechanisms of acute versus delayed preconditioning. *Pathophysiology* 1998;5:35-48.

60. Ayala A, Chaudry IH: Platelet activating factor and its role in trauma, shock, and sepsis. *New Horiz* 1996;4:265-75.