

Ulusal çocuk cerrahisi kongrelerinden iskemi-reperfüzyon hasarlanmasına genel bir bakış

Musa ABES

Adıyaman Devlet Hastanesi, Çocuk cerrahisi Kliniği, Adıyaman

Özet

Amaç: Ulusal Çocuk Cerrahisi Kongrelerinde (UÇCK) sunulan iskemi-reperfüzyon hasarı (IRH) konulu bildiri-lerin gözden geçirilmesi.

Gereç ve Yöntem: 1999-2008 yılları arasında UÇCK' da sunulan IRH konulu bildiri-lerin özetlerine Türkiye Çocuk Cerrahisi Derneği Web Sitesinden (www.tccd.org.tr) ulaşıldı. Bildiriler; çalışmanın türü, kullanılan deney hayvanı, çalışılan organ/doku, kullanılan antioksidan ajan, sonuç ve antioksidan ajanın klinik kullanımı açısından gözden geçirildi. Deneysel olarak en fazla çalışılan 10 antioksidan ajan, klinik kullanım açısından PubMed' te tarandı.

Bulgular: Belirtilen yıllar arasında UÇCK' da 648' i sözlü sunum olmak üzere toplam 1816 bildiri sunulmuştu. Bu bildiriler içerisinde 44' ü sözlü ve 64' ü poster olmak üzere 108 (% 5.9) bildiri IRH ile ilgiliydi. IRH konulu bildiri-lerin 105 tanesi deneysel, 3 tanesi klinik çalışmaydı. Deneysel çalışmaların 97'si (% 92.3) sıçanlarda, 8'i (% 7.6) tavşanlarda yapılmıştı. 14 farklı organ veya dokuda çalışılmıştı. En fazla sıklıkla çalışılan dokular; barsak 39, testis 35, böbrek 10, akciğer 4, özofagus 3, mide 3, karaciğer 3 ve over 3 çalışma şeklindeydi. Deneysel çalışmalarda 53 farklı antioksidan madde kullanılırken, klinik çalışmalarda herhangi bir antioksidan kullanılmamıştı. Antioksidan ajanların 45 tanesi IRH' ya karşı etkili olmuş, 3 tanesi yararlanmayı artırmış ve 5 tanesi ise herhangi bir etki yaratmamıştı. En fazla sıklıkla kullanılan antioksidan ajanlar ; melatonin 8, amrinon 4, pentoksifilin 4, metilen mavisi 4, N-asetilsistein 4, alfa lipoik asit 3, kafeik asit fentil ester 3, diklofenak sodyum 3, resveratrol 3, 3-aminobenzamid 3, L arginin ve L-NAME 3 çalışma şeklinde sıralanıyordu. 31 antioksidan ajan ise bir kez çalışılmıştı. PubMed' te yapılan taramada 10 antioksidan ajandan 5' inin klinik çalışmalarda kullanıldığı görüldü.

Sonuç: IRH ile ilgili çalışmalar ulusal kongrede sunulan bildiri-lerin % 5.9' unu oluşturmaktadır. Ancak bu çalışmaların neredeyse tümüne yakını deneyseldir ve kullanılan antioksidan ajanların önemli bir kısmı bir kez ve kısa süreli olarak kullanılmışlardır. Tekrarlayan deneysel çalışmalarla etkinliği ortaya konulan, çocuklarda kullanım güvenilirliği olan antioksidan ajanların klinik çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Ulusal çocuk cerrahisi kongresi, iskemi-reperfüzyon hasarı, bildiri, deneysel çalışma, klinik çalışma, PubMed

Adres: Dr. Musa Abes, Adıyaman Devlet Hastanesi Çocuk Cerrahisi Servisi, Adıyaman
Yayına kabul tarihi: 9.12.2009

Summary

A review of ischemia-reperfusion injury studies presented at the annual meetings of Turkish association of pediatric surgeons

Aim: To review the ischemia-reperfusion injury (IRI) studies presented at the annual meetings of the Turkish Association of Pediatric Surgeons for the last decade.

Material and Method: The abstracts of the papers presented at the Annual Meetings of the Turkish Association of Pediatric Surgeons (AMTAPS) between 1999 and 2008 were searched in the database of Turkish Association of Pediatric Surgeons website (www.tccd.org.tr). The papers were reviewed for the sort of study, the experimental animals used, the organs or tissues studied, the antioxidant agents used, the outcomes, and the clinical trials of the antioxidant agents. 10 of the most common used antioxidant agents in the experimental studies were scanned on the PubMed for clinical trials.

Results: A total number of 1816 papers (648 free papers and 1168 papers) were presented at AMTAPS during this period. 108 (5.9 %) of these papers were related to IRI. 105 of the papers were experimental and 3 of them were clinical studies. 97 (92.3 %) of experimental studies were performed in rats and 8 (7.6 %) of were performed in rabbits. 14 different organs and tissue were studied. The tissues studied were as follow according to frequency ; Intestine 39, testis 35, kidney 10, lung 4, esophagus 3, stomach 3, liver 3, and ovary 3. 53 different antioxidant agents were used in the experimental studies. Any antioxidant agent was not used in the clinical trial. Three of the agents worsened, and 45 of the agents attenuated IRI whereas 5 of the agents found to have no effect on IRI. The most common used antioxidant agents according to frequency were as follows; Melatonin 8, amrinone 4, pentoxifylline 4, methylene blue 4, N-acetylcysteine 4, lipoic acid 3, caffeic acid phenethyl ester 3, diclofenac sodium 3, resveratrol 3, 3-aminobenzamide 3, and Larginin and L-NAME 3. 31 of the agents were used for once in the studies. PubMed scan showed that 5 of 10 antioxidant agents were used in the clinical trials.

Conclusion: IRI studies constitute 5.9 % of the papers presented at the AMTAPS. Almost all of the studies were experimental. Most of the agents were used for once and over a short period. We think that the antioxidant agents which are demonstrated to attenuate the IRI by multiple experimental studies and which are safe for children should be supported for clinical trials.

Key words: The annual meetings of Turkish association of pediatric surgeons, ischemia-reperfusion injury, papers, experimental study, clinical trial, PubMed

Giriş

İskemi-reperfüzyon hasarı (İRH) vücudumuzdaki tüm organlarda kendini gösterebilen ve yalnız meydana geldiği organla sınırlı kalmayan, pek çok organ ve sisteme de olumsuz etkiler yapan bir patolojidir⁽⁸⁾. İskemi, organı veya dokuyu perfüze eden kan akımındaki yetersizliğe bağlı olarak gelişen dönüşümlü veya dönüşümsüz hücre/doku zedelenmesine neden olmaktadır. Geri dönüşsüz hücre hasarını önleyebilmek için organa/dokuya yeniden kan akımının sağlanması gerekmektedir. Ancak reperfüzyon, iskemik dokularda iskeminin dokuda oluşturduğu hasardan daha fazla bir hasara yol açabilmektedir⁽²¹⁾. Uzun süre hastanede kalmayla birlikte morbiditeye sebep olmaktadır. İRH'yi önlemek amacıyla büyük çoğunluğu deneysel olan çalışmalarda, bir çok farmakolojik ajan kullanılmıştır^(2,50).

“İskemi-reperfüzyon hasarı” anahtar kelimeleriyle PubMed’te tarama yaptığımızda onbinlerce makaleyle karşılaşırız. Aynı şekilde Ulusal Çocuk Cerrahisi Kongresinde (UÇCK) her yıl sunulan bildirilerin önemli bir kısmını oluşturduğunu düşünüyoruz. Her yıl farklı maddelerle, farklı dokularda çalışan İRH ile ilgili çok sayıda çalışma sunulmaktadır. UÇCK’da sunulan İRH konulu bildirilerin gözden geçirilmesini amaçladık.

Gereç ve Yöntem

1999-2008 yılları arasında UÇCK’da sunulan İRH konulu bildirilerin özetlerine Türkiye Çocuk Cerrahisi Derneği Web Sitesinden (www.tccd.org.tr) ulaşıldı. Bildiriler; çalışmanın klinik veya deneysel çalışma olup olmadığı, kullanılan deney hayvanı, çalışılan organ/doku, İRH’nin değerlendirilmesinde kullanılan metot, kullanılan antioksidan ajan ve sonuçlar açısından gözden geçirildi. Deneysel çalışmalarda en sık kullanılan 10 antioksidan ajan klinik kullanım açısından “ischemia reperfusion injury and clinical trial” anahtar kelimeleriyle PubMed veri tabanında tarandı. Antioksidan ajanların kullanıldığı patoloji ve sonuç açısından değerlendirildiler.

Bulgular

Birleşik devletler ulusal tıp kütüphanesinin servisi PubMed’te “ischemia-reperfusion injury” anahtar

kelimeleriyle tarama yapıldığında 30975 makaleye ulaşılmaktadır.

Belirtilen yıllar arasında UÇCK’da 648’i sözlü sunum olmak üzere toplam 1816 bildiri sunulmuştu. Bu bildiriler içerisinde 44’ü sözlü ve 64’ü poster olmak üzere 108 (% 5.9) bildiri İRH ile ilgiliydi. İRH konulu bildirilerin 105 tanesi deneysel, 3 tanesi klinik çalışmaydı. Deneysel çalışmaların 97’si (% 92.3) sıçanlarda, 8’i (% 7.6) tavşanlarda yapılmıştı. 14 farklı organ veya dokuda çalışılmıştı. En fazla çalışılan dokular sıklıklarına göre barsak 39, testis 35, böbrek 10, akciğer 4, özofagus 3, mide 3, karaciğer 3, over 3 çalışma şeklinde sıralanıyordu. İRH’da oksidatif stresin göstergesi olarak 36 çalışmada doku/kan malondialdehit (MDA), süperoksid dismutaz (SOD), katalaz (CAT), ve glutatyon peroksidaz antioksidan enzim düzeyleri, 26 çalışmada doku MDA ve histopatoloji, 17 çalışmada histopatoloji, 6 çalışmada MDA, 6 çalışmada NO düzeylerine bakılmıştı. Diğer çalışmalarda ise İRH, AST, ALT, CPK, LDH, bilirubin, müküs ve fosfolipid miktarları, prostaglandin E2, TNF-a ve IL-6, FSH, LH, testosteron, elektriksel alan uyarısı, vasküler endotelial büyüme faktörü, anastomoz patlama basıncı ve doku hidroksiprolin düzeyleri, doppler ultrasonografi, sintigrafi, perfüzyon BT gibi parametrelerle değerlendirilmişti. Deneysel çalışmalarda 53 farklı antioksidan madde kullanılmış, klinik çalışmalarda herhangi bir antioksidan kullanılmamıştı. Kullanılan ajanların 45 tanesi de İRH’yi önlemede etkili olurken, 3 tanesi yaralanmayı arttırmış, 5 tanesi herhangi bir etki yaratmamıştı. Metilen mavisi (MM) testiste, nikotin ve endotelin barsakta İRH’yi artırmışlardı. En fazla sıklıkla kullanılan antioksidan ajanlar, melatonin 8, amrinon 4, pentoksifilin (PTF) 4, MM 4, N-asetilsistein (NAS) 4, alfa-lipoik asit (ALA) 3, kafeik asit fentil ester (KAFF) 3, diklofenak sodyum 3, resveratrol 3, 3 amino benzamid (3AB) 3, L arginin ve L NAME 3, çinko 2, eritropoetin 2, leflunomide 2, leptin 2, dekspentanol 2, nitrik oksit 2 çalışmada kullanılmıştı (Tablo 1). Diğerleri birer çalışmada kullanılmışlardı. En sık kullanılan 10 antioksidan ajanı PubMed’te taradığımızda sadece 5 tanesi klinik çalışmalarda kullanılmıştı. NAS 22 klinik çalışmanın 18’inde, PTF 4 çalışmanın 2’sinde, amrinon 1, MM 1, ALA 1 çalışmada İRH’yi önlemede etkili bulunmuştur.

Tablo 1. Antioksidan ajanlar, kullanıldıkları dokular ve deneysel sonuçları.

Nn	Antioksidan	Doku/Organ	Çalışma sayısı	Sonuç
1	Melatonin	Testis	3	Testisteki 1 çalışma dışında tüm dokularda İRH'yı önlemede etkili.
		Barsak	3	
		Böbrek	1	
		Özofagus	1	
2	Amrinon	Testis	2	Tüm dokularda İRH'yı önlemede etkili.
		Barsak	1	
		Böbrek	1	
3	Pentoksifilin	Mide	1	Böbrek dokusu dışında diğer dokularda İRH'yı önlemede etkili.
		Barsak	1	
		Böbrek	1	
		Over	1	
4	Metilen Mavisi	Testis	2	Testisteki 1 çalışmada İRH artırıyor, bir çalışmada etkili değil. Diğer dokularda İRH'yı önlemede etkili.
		Periton	1	
		Böbrek	1	
5	N-asetilsistein	Barsak	2	İRH'yı önlemede etkili.
		Akciğer	2	
6	Lipoik asit	Barsak	2	İRH'yı önlemede etkili.
		Over	1	
7	Kafeik asit fenetil ester	Testis	2	İRH'yı önlemede etkili.
		Barsak	1	
8	Diklofenak Na	Testis	1	İRH'yı önlemede etkili.
		Barsak	1	
		Böbrek	1	
9	Resveratrol	Testis	1	İRH'yı önlemede etkili.
		Barsak	1	
		Böbrek	1	
10	3-aminobenzamid	Özofagus	1	İRH'yı önlemede etkili.
		Deri	1	
		Barsak	1	
11	L-arginin L-NAME	Özofagus	1	Özofagus dışındaki diğer dokularda İRH'yı önlemede etkili.
		Barsak	1	
		Böbrek	1	
12	Çinko	Testis	1	İRH'yı önlemede etkili.
		Barsak	1	
13	Eritropoetin	Testis	1	İRH'yı önlemede etkili.
		Kolon	1	
14	Leflunamide	Karaciğer	1	İRH'yı önlemede etkili.
		Böbrek	1	
15	Leptin	Barsak	2	1 çalışma İRH'yı önlemede etkili.
16	Dekspantenol	Testis	1	Testiste İRH'yı önlemede etkili.
		Böbrek	1	
17	Nitrik Oksit	Plasenta	1	İRH'yı önlemede etkili.
		Testis	1	

Tartışma

Çocuk cerrahisinde İRH organ transplantasyonu, büyük organ rezeksiyonu, travma, şok, sepsis, yanık, nekrotizan enterokolit, ortabarsak volvulusu, invajinasyon, inkarsere inguinal herni, testis torsiyonu, over torsiyonu, hipospadias, akut tübüler nekroz, hidronefroz gibi bir çok patolojide karşımıza çıkmaktadır. Bu patolojilere paralel olarak UÇCK'da sunulan İRH ile ilgili çalışmalar, en fazla sıklıkla barsak, testis, böbrek ve akciğerde yapılmıştır.

Kritik iskemi periyodu organa bağlı olarak değişmektedir. Karaciğer ve böbrek için 15-20 dk., iskelet kası için 2,5 saat, beyin için 5 dk.'dan fazla, testis için 6

saattir⁽⁴⁵⁾. Geri dönüşsüz hücre hasarını önleyebilmek için organa/dokuya yeniden kan akımının sağlanması gerekmektedir. Reperfüzyonla hücre içine moleküler oksijenin yeniden sunulması ile reaktif oksijen türevleri (ROT) hızla oluşmaktadır. Bu türevler (süperoksid anyonu, hidrojen peroksid, hidroksil radikali) kararsız ürünler olup membran hasarı, DNA yıkımı, proteaz aktivasyonu, lipid ve protein peroksidasyonu, takiben apoptozis ve nekrozla sonuçlanan hücre ölümü meydana getirmektedirler^(14,21).

Reperfüzyon hasarını önlemek amacıyla bir çok serbest radikal temizleyicisi ve antioksidan ajan kullanılmıştır. Antioksidan ajanların önemli bir kısmı bir kez ve kısa süreli olarak kullanılmışlardır. Sıklık sırasına

göre en fazla sıklıkla melatonin, amrinon, PTS, MM, NAS, ALA, KAFE, diklofenak sodyum, resveratrol, 3AB, L-arginin ve L-NAME, dekspentanol, çinko, eritropoetin, leflunomide ve leptin kullanılmıştı. Bu antioksidan ajanlar genellikle farklı doku/organlarda çalışılmıştı.

Melatonin pineal bezden salgılanır. Etkisini serbest radikal temizleyici ve antioksidan enzimleri stimüle ederek gösterir ⁽³⁶⁾. Melatonin hızla absorbe olur. Tüm morfofizyolojik bariyerleri geçerek, her hücrenin tüm kısımlarına ulaşabiliyor ⁽³⁶⁾. Melatonin UÇCK'da sunulan 6 deneysel çalışmanın 5'inde testis, barsak, böbrek ve özofagus dokularında İRH'yı önlemede etkili olduğu gösterilmişti. Literatürdeki diğer çalışmalarla paralellik göstermektedir ⁽³⁶⁾. Melatonin insanlarda güvenilir ve nontoksik olmasına rağmen literatürde bu konuda herhangi bir klinik çalışmaya rastlanılmadı.

Amrinon klinikte pozitif inotropik ve vazodilatör olarak kullanılan bir ilaçtır. Çocuklarda ve yeni doğanlarda kardiyak cerrahide kullanılmaktadır. İRH'da ROT yapımını inhibe ederek ve antienflamatuvar olarak etki göstermektedir ⁽¹²⁾. Amrinon'un UÇCK'da sunulan 4 ayrı deneysel çalışmada testis, böbrek ve barsak dokularında İRH'yı önlemede etkili olduğu gösterilmiştir. Literatürde de kalp, akciğer ve karaciğerde İRH'yı önlediğini gösteren deneysel çalışmalar bulunmaktadır ^(12,26,29,32). Klinik olarak sadece bir çalışma bulundu. Bu çalışmada hepatektomiye giden sirotik hastalarda, amrinon'un karaciğer fonksiyonlarını daha iyi idame ettirdiği gösterilmiştir ⁽³²⁾.

Pentoksifilin periferel damar ve serebrovasküler hastalıkların tedavisinde kan akımı üzerine düzenleyici etkisinden dolayı kullanılmaktadır. PTF, plazma fibrinojen konsantrasyonunu ve platelet agregasyonu ve trombus oluşumunu azaltarak kanın yoğunluğunu azaltır, kan hücrelerinin fleksibilitesini artırır. Aynı zamanda serbest radikallerin oluşumunu ve lökositlerin adezyon ve agregasyonlarını azaltmaktadır ⁽⁴⁰⁾. PTF UÇCK'da sunulan 4 deneysel çalışmada mide, barsak, böbrek ve over dokularında İRH'yı önlemek amacıyla kullanılmış ve böbrek dışındaki dokularda İRH'yı önlemede etkili olduğu gösterilmiştir. Literatürde karaciğer, barsak ve testis dokularında İRH'yı önlemede etkili olup olmamasıyla ilgili bir çok deneysel çalışma bulunmaktadır ^(9,39-41,54). Literatürde

4 klinik çalışma bulundu. Akciğer transplantasyonu yapılan olgularda verilen NO ve PTF'nin allograft disfonksiyonunda belirgin azalmaya yol açtığı gösterilmiştir ⁽⁴⁷⁾. Bir diğer klinik çalışmada açık kalp cerrahisi esnasında kardiyoplejik solusyona PTF konulanlarda doku TNF alfa düzeyi, konulmayanlara göre daha düşük bulunmuştur ⁽⁴⁹⁾. Diğer 2 klinik çalışmada kardiyak cerrahi yapılan ve böbrek transplantasyonu yapılan olgularda PTF'nin renal fonksiyonların iyileşmesi üzerine bir etkisi olmamıştır ^(25,30).

Metilen mavisi ksantinin ürik asite dönüşümünü artırırken, serbest oksijen radikallerinin üretimini inhibe ederek etkisini gösterir ⁽²³⁾. Hali hazırda klinik kullanımını vardır ve nispeten nontoksiktir. UÇCK'da sunulan 4 deneysel çalışmada İRH'yı önlemek amacıyla kullanılmıştır. Testiste İRH'yı engelleyemezken, böbrek ve peritonda etkili bulunmuştur. MM'nin literatürde de barsak, böbrek ve testisteki deneysel çalışmalarda İRH'yı engelleyemediği belirtilmiştir ^(19,20,23). Diğer tarafta yapılan bir klinik çalışmada, MM'nin karaciğer transplantasyonunda İRH'da hemodinamik değişiklikleri guanylate cyclase enzimini inhibe ederek iyileştirdiği belirtilmiştir ⁽²⁷⁾.

N-Asetilsistein önemli bir antioksidan olan glutatyonun öncülüdür. İRH'da intrasellüler glutatyon stoklarının yerine konulmasında kullanılmaktadır. Ayrıca NAS direkt olarak serbest radikalleri temizlemektedir ⁽¹⁾. UÇCK'da sunulan 4 deneysel çalışmada barsak ve akciğerde İRH'yı önlemede etkili olduğu gösterilmiştir. Literatürde 20 klinik çalışmaya rastlanıldı. Koroner arter by pass greftleme, akut miyokard enfarktüsü, karaciğer transplantasyonu, artroskopik diz cerrahisi ve abdominal aort anevrizması olan olgularda verilen NAS'ın, 18 çalışmada İRH'nın sınırlanmasında etkili olduğu, 4 çalışmada herhangi bir iyileştirici etkisinin bulunmadığı belirtilmiştir ^(6,13,24,31,38,46,48,51,53). Yapılan bir çalışmada, karaciğer transplantasyonu yapılan pediatrik olgularda güvenle kullanılabileceği belirtilirken, başka bir çalışmada NAS dozuna bağlı karaciğerde belirgin metabolik bozukluk bildirilmiştir ⁽⁴⁶⁾.

Alfa lipoik asit, diyet kaynağı olarak et, karaciğer, böbrek ve daha düşük oranda meyve sebzelerde yer alır ⁽⁴³⁾. Diyabetik nöropatinin önlenmesinde kullanılmaktadır. Güçlü bir antioksidandır. Serbest radikalleri temizler ve süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz aktivitelerini artırır ^(17,43). UÇCK'da sunulan 3

deneysel çalışmada over ve barsakta İRH'yı önlemede etkili olduğu gösterilmiştir. Literatürde benzer deneysel çalışmalarda karaciğer ve böbrek dokularında İRH'yı önlemede etkili olduğu tespit edildi (3,10). Literatürde sadece bir klinik çalışma bulundu. Değişik nedenlerden dolayı karaciğer rezeksiyonu yapılan olgularda ALA'nın İRH'yı engellediği belirtilmektedir (11).

Kafeik asit fenetil ester, arıların bitkilerden topladığı özütün içerisinde bulunan propolis maddesinin aktif bileşenidir (34). Serbest oksijen radikallerini temizleyerek ve polimormonükleer lökosit infiltrasyonunu inhibe ederek etki gösteriyor (28). UÇCK'da sunulan 3 deneysel çalışmada testis ve barsakta İRH'yı önlemede etkili olduğu gösterilmiştir. Literatürde de benzer deneysel çalışmalarda karaciğer, böbrek ve overde İRH'nın önlemede etkili olduğu görüldü (16,22,37). Herhangi bir klinik çalışma bulunmadı.

Diklofenak sodyum nonsteroidal antiinflamatuar bir ilaçtır. Aktive fagositlerde süperoksit anyonun yapımını inhibe ederek etki gösteriyor (44). UÇCK'da sunulan 3 deneysel çalışmada, barsak, böbrek ve testiste İRH'yı önlemede etkili olduğu gösterilmiştir. Literatürde benzer deneysel bir çalışmada karaciğerde etkili olduğu görüldü (44). Herhangi bir klinik çalışma bulunmadı.

Resveratrol, üzüm ve kırmızı şarapta bulunan güçlü bir antioksidant ve antiinflamatuar ajandır. Serbest radikal temizleyici olarak etki gösterir (33). UÇCK'da sunulan 3 deneysel çalışmada barsak, böbrek ve testiste İRH'yı önlemede etkili olduğu gösterilmiştir. Literatürdeki benzer deneysel çalışmalarda karaciğer, böbrek ve overde İRH'yı önlemede etkili olduğu görüldü. Herhangi bir klinik çalışma bulunmadı (15,18,42).

3-aminobenzamid, Poly (ADP-riboz) sentetaz enziminin aktivitesini inhibe ederek oksidatif stres altında NAD ve ATP azalmasını engelleyerek etki gösteriyor (5). UÇCK'da sunulan 3 deneysel çalışmada özofagus, deri ve barsakta kullanılmış, İRH'yı önlemede etkili olduğu gösterilmiştir. Literatürde böbrek ve karaciğer dokularında yapılan benzer deneysel çalışmalarda böbrek dokusunda İRH'yı önlemede etkili olduğu görülürken, karaciğerde etkili olamamıştır (5,7). Herhangi bir klinik çalışma bulunamadı.

L-NAME NO sentetaz enzim inhibitörü, L-arginin NO prokürsürüdür (35). UÇCK'da sunulan 3 deneysel çalışmada özofagus, barsakta ve böbrekte kullanılmış, özofagus dışındaki dokularda İRH'yı önlemede etkili olduğu gösterilmiştir. Literatürde testis ve karaciğer dokularında yapılan benzer deneysel çalışmalarda İRH'yı önlemede etkili oldukları görülmüştür (4,35). Herhangi bir klinik çalışma bulunamadı.

İRH ile ilgili çalışmalar, ulusal kongrede sunulan bildirilerin % 5.9 gibi önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Ancak bu çalışmaların neredeyse tümüne yakını deneyseldir ve kullanılan antioksidan ajanların önemli bir kısmı bir kez ve kısa süreli olarak kullanılmışlardır. Literatürde bulunan klinik çalışmaların tümüne yakını kardiyak cerrahi ve organ transplantasyonu alanında yapılmıştır. Çocuklarda yapılmış sadece bir klinik çalışma bulundu. Tekrarlayan deneysel çalışmalarla etkinliği ortaya konulan, çocuklarda kullanım güvenirliliği olan antioksidan ajanların klinik çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Kaynaklar

1. Abe M, Takiguchi Y, Ichimaru S, et al: Comparison of the protective effect of N-acetylcysteine by different treatments on rat myocardial ischemia-reperfusion injury. *Eur J Pharmacol* 589:215, 2008
2. Abeş M, Sarihan H, Değer O, et al: The effect of ATP-Mg Cl2 on prevention of reperfusion injury after unilateral testicular torsion. *Eur J Pediatr Surg* 11:255, 2001
3. Bae EH, Lee KS, Lee J, et al: Effects of alpha-lipoic acid on ischemia-reperfusion-induced renal dysfunction in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 294:F272, 2008
4. Barlas M, Hatiboğlu C. The effect of nitric oxide in testicular ischemia-reperfusion injury. *Int Urol Nephrol* 34:81, 2002
5. Bowes J, Thiernemann C.Br Effects of inhibitors of the activity of poly (ADP-ribose) synthetase on the liver injury caused by ischaemia-reperfusion: a comparison with radical scavengers. *J Pharmacol* 124:1254, 1998
6. Bucuvalas JC, Ryckman FC, Krug S, et al: Effect of treatment with prostaglandin E1 and N-acetylcysteine on pediatric liver transplant recipients: a single-center study. *Pediatr Transplant* 5:274, 2001
7. Chatterjee PK, Zacharowski K, Cuzzocrea S, et al: Inhibitors of poly (ADP-ribose) synthetase reduce renal ischemia-reperfusion injury in the anesthetized rat in vivo *FASEB J* 14:641, 2000
8. Çağlayan O, Çağlayan F, Günel E, et al: İntestinal iskemi-reperfüzyonun doku çinko düzeyine etkisi. *Genel Tıp Dergisi* 8:9, 1998
9. Demir S, Inal-Erden M: Pentoxifylline and N-acetylcysteine in hepatic ischemia/reperfusion injury. *Clin Chim Acta* 275:127, 1998
10. Duenschede F, Erbes K, Riegler N, et al: Protective effects of ischemic preconditioning and application of lipoic

- acid prior to 90 min of hepatic ischemia in a rat model. *World J Gastroenterol* 13:3692, 2007
11. Dünschede F, Erbes K, Kircher A, et al: Reduction of ischemia reperfusion injury after liver resection and hepatic inflow occlusion by alpha-lipoic acid in humans. *World J Gastroenterol* 12:6812, 2006
 12. Ekingen G, Sönmez K, Özen O, et al: Effect of amrinone on mucosal permeability in experimental intestinal ischaemia/reperfusion injury. *ANZ J Surg* 75:608, 2005
 13. El-Hamamsy I, Stevens LM, Carrier M, et al: Effect of intravenous N-acetylcysteine on outcomes after coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 133:7, 2007
 14. Etensel B, Özkısacık S, Özkara E, et al: Dexpanthenol attenuates lipid peroxidation and testicular damage at experimental ischemia and reperfusion injury. *Pediatr Surg Int* 23:177, 2007
 15. Gedik E, Girgin S, Ozturk H, et al: Resveratrol attenuates oxidative stress and histological alterations induced by liver ischemia/reperfusion in rats. *World J Gastroenterol* 14:7101, 2008
 16. Gurel A, Armutcu F, Sahin S, et al: Protective role of alpha-tocopherol and caffeic acid phenethyl ester on ischemia-reperfusion injury via nitric oxide and myeloperoxidase in rat kidneys. *Clin Chim Acta* 339:33, 2004
 17. Guven A, Tunc T, Topal T, et al: Alpha-lipoic acid and ebselen prevent ischemia/reperfusion injury in the rat intestine. *Surg Today* 38:1029, 2008
 18. Hascalik S, Celik O, Turkoz Y, et al: Resveratrol, a red wine constituent polyphenol, protects from ischemia-reperfusion damage of the ovaries. *Gynecol Obstet Invest* 57:218, 2004
 19. Ilhan H, Alatas O, Tokar B, et al: Effects of the anti-ICAM-1 monoclonal antibody, allopurinol, and methylene blue on intestinal reperfusion injury. *J Pediatr Surg* 38:1591, 2003
 20. Inan M, Basaran UN, Dokmeci D, et al: Methylene blue increases contralateral testicular ischaemia-reperfusion injury after unilateral testicular torsion. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 35:50, 2008
 21. Kandilci HB, Gümüsel B: Akciğerlerde iskemi-reperfüzyon hasarı ve iskemik önkoşullanma. *Hacettepe Üniversitesi. Eczacılık Fakültesi Dergisi* 25:35, 2005
 22. Kart A, Cigremis Y, Ozen H, et al: Caffeic acid phenethyl ester prevents ovary ischemia/reperfusion injury in rabbits. *Food Chem Toxicol* 47:1980, 2009
 23. Kelner MJ, Bagnell R, Hale B, et al: Potential of methylene blue to block oxygen radical generation in reperfusion injury. *Basic Life Sci* 49:895, 1988
 24. Khan AW, Fuller BJ, Shah SR, et al: A prospective randomized trial of N-acetyl cysteine administration during cold preservation of the donor liver for transplantation. *Ann Hepatol* 4:121, 2005
 25. Kleinschmidt S, Bauer M, Grundmann U, et al: Effect of gamma-hydroxybutyric acid and pentoxifylline on kidney function parameters in coronary surgery interventions. *Anaesthesiol Reanim* 22:102, 1997
 26. Kobayashi T, Sugawara Y, Ohkubo T, et al: Effects of amrinone on hepatic ischemia-reperfusion injury in rats. *J Hepatol* 37:31, 2002
 27. Koelzow H, Gedney JA, Baumann J, et al: The effect of methylene blue on the hemodynamic changes during ischemia reperfusion injury in orthotopic liver transplantation. *Anesth Analg* 94:824, 2002
 28. Koltuksuz U, Ozen S, Uz E, et al: Caffeic acid phenethyl ester prevents intestinal reperfusion injury in rats. *J Pediatr Surg* 34:1458, 1999
 29. Kucuk C, Akcan A, Akyıldız H, et al: Effects of amrinone in an experimental model of hepatic ischemia-reperfusion injury. *J Surg Res* 151:74, 2009
 30. Noel C, Hazzan M, Labalette M, et al: A randomized controlled trial of pentoxifylline for the prevention of delayed graft function in cadaveric kidney graft. *Transplantation* 65:385, 1998
 31. Orhan G, Yapici N, Yuksel M, et al: Effects of N-acetylcysteine on myocardial ischemia-reperfusion injury in bypass surgery. *Heart Vessels* 21:42, 2006
 32. Orii R, Sugawara Y, Hayashida M, et al: Effects of amrinone on ischaemia-reperfusion injury in cirrhotic patients undergoing hepatectomy: a comparative study with prostaglandin E1. *Br J Anaesth* 85:389, 2000
 33. Ozkan OV, Yuzbasioglu MF, Ciralik H, et al: Resveratrol, a natural antioxidant, attenuates intestinal ischemia/reperfusion injury in rats. *Tohoku J Exp Med* 218:251, 2009
 34. Ögetürk M, Çolakoglu N, Kuş MA, et al: Karbon Tetraoklorür ile Oluşturulan Deneysel Akciğer Hasarında Kafeik Asit Fenetil Esterin Koruyucu Etkinliği Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi 23:57, 2009
 35. Özakyol AH, Tunçel N, Sariçam T, et al: Effect of nitric oxide inhibition on rat liver ischemia reperfusion injury. *Pathophysiology* 7:183, 2000
 36. Reiter RJ, Tan DX, Qi W: Pharmacology and physiology of melatonin in the reduction of oxidative stress in vivo. *Biol Signals Recept* 9:160, 2000
 37. Saavedra-Lopes M, Ramalho FS, Ramalho LN, et al: The protective effect of CAPE on hepatic ischemia/reperfusion injury in rats. *J Surg Res* 150:271, 2008
 38. Saricaoglu F, Dal D, Salman AE, et al: Effect of low-dose N-acetyl-cysteine infusion on tourniquet-induced ischaemia-reperfusion injury in arthroscopic knee surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 49:847, 2005
 39. Savas C, Dindar H, Bilgehan A, et al: Pentoxifylline attenuates reperfusion injury in testicular torsion. *Scand J Urol Nephrol* 36:65, 2002.
 40. Savaş Ç, Aras T, Çakmak M, et al: Pentoxifylline inhibits overflow and reduces intestinal reperfusion injury. *J Pediatr Surg* 32:905, 1997
 41. Sener G, Akgün U, Satiroğlu H, et al: The effect of pentoxifylline on intestinal ischemia/reperfusion injury. *Clin Pharmacol* 15:19, 2001
 42. Sener G, Tuğtepe H, Yüksel M, et al: Resveratrol improves ischemia/reperfusion-induced oxidative renal injury in rats. *Arch Med Res* 37:822, 2006
 43. Shay KP, Moreau RF, Smith EJ, et al: Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: Molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biochim Biophys Acta* 1790:1149, 2009
 44. Takayama F, Egashira T, Yamanaka Y. Effect of diclofenac, a non-steroidal anti-inflammatory drug, on lipid peroxidation caused by ischemia-reperfusion in rat liver. *Jpn J Pharmacol* 64:71, 1994
 45. Tapuria N, Kumar Y, Habib MM, et al: Remote ischemic preconditioning: a novel protective method from ischemia reperfusion injury-a review. *JSR* 150:304, 2008
 46. Taut FJ, Breikreutz R, Zapletal CM, et al: Influence of N-acetylcysteine on hepatic amino acid metabolism in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 14:329, 2001

47. Thabut G, Brugière O, Lesèche G, et al: Preventive effect of inhaled nitric oxide and pentoxifylline on ischemia/reperfusion injury after lung transplantation. *Transplantation* 71:1295, 2001
48. Tossios P, Bloch W, Huebner A, et al: N-acetylcysteine prevents reactive oxygen species-mediated myocardial stress in patients undergoing cardiac surgery: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Thorac Cardiovasc Surg* 126:1513, 2003
49. Ustunsoy H, Sivrikoz MC, Tarakcioglu M, et al: The effects of pentoxifylline on the myocardial inflammation and ischemia-reperfusion injury during cardiopulmonary bypass. *J Card Surg* 21:57, 2006
50. Van den Heuvel MGW, Buurman WA, Bast A: Review: ischemia-reperfusion injury in flap surgery. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 62:721, 2009
51. Weigand MA, Plachky J, Thies JC, et al: N-acetylcysteine attenuates the increase in alpha-glutathione S-transferase and circulating ICAM-1 and VCAM-1 after reperfusion in humans undergoing liver transplantation. *Transplantation* 72:694, 2001
52. Wijnen MH, Roumen RM, Vader HL, et al: A multiantioxidant supplementation reduces damage from ischaemia reperfusion in patients after lower torso ischaemia. A randomized trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 23:486, 2002
53. Yesilbursa D, Serdar A, Senturk T, et al: Effect of N-acetylcysteine on oxidative stress and ventricular function in patients with myocardial infarction. *Heart Vessels* 21:33, 2006
54. Yildirim S, Tok H, Köksal H, et al: Allopurinol plus pentoxifylline in hepatic ischaemia/reperfusion injury. *Asian J Surg* 25:149, 2002