

İskemi Reperfüzyon Hasarı

Göksel ŞENER¹, Berrak Ç. YEĞEN²

¹Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Arteriyel ya da venöz kan akımı azalmasına bağlı organ ve dokunun yetersiz perfüzyonu sonucu bu doku veya organların oksijenden yoksun kalması şeklinde tanımlanan iskemide, hücreler enerji depolarının boşalması ve toksik metabolitlerin birikmesi sonucunda hücre ölümüne yol açmaktadır. İskemik dokuya hem hücrenin rejenerasyonu, hem de toksik metabolitlerin temizlenmesi için yeniden kan akımı gerekir. Ancak, iskemik dokunun reperfüzyonu dokuda paradoksal olarak sadece iskemide oluşan hasara göre çok daha ciddi bir hasara yol açar.¹ Reperfüzyon döneminde gözlenen hasarda, hücre içine moleküler oksijen girişi ile hızla oluşan serbest oksijen radikalleri (SOR) türleri başta olmak üzere birçok mekanizma rol oynamaktadır. Reperfüzyon hasarına en fazla duyarlı olan hücreler yapılar, zar lipitleri, proteinler, nükleik asitler ve deoksiribonükleik asit molekülleridir.²

İskemik dönemde hücrede metabolik ve yapısal değişiklikler meydana gelir. Dokuya gelen kan akımının kesilmesi ile hücreler oksidatif fosforilasyon azalır ve adenozin 5'-trifosfat ve fosfokreatin gibi yüksek enerjili fosfat sentezi azalır.³ Hücrede enerji depolarının boşalması ile hücre zarında bulunan Na⁺,K⁺-ATP az pompası inhibe olur. Sonuçta hücre içinde Na⁺ ve Ca²⁺ iyon konsantrasyonları artar.⁴ Hücre içinde Ca²⁺ iyon konsantrasyonunun artışı hücre için sitotoksiktir.⁵ Nitekim yine bu dönemde hücrede iyon konsantrasyonunun değişimi ile proinflamatuar sitokinlerin lökosit adhezyon moleküllerinin yapımında artış, buna karşılık antioksidan enzimlerin oluşumunda azalma olur. Bu durum hücreyi reperfüzyon dönemindeki hasara karşı dayanıksız kılar. İskemi döneminde ATP üretimi durduğu halde kullanımı devam ettiği için ATP'den AMP ve adenozin oluşur. Adenozin, hızla hücre dışına difüze olur ve inozin ve hipoksantine parçalanır. Dolayısıyla, iskemide sonucunda yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin (ATP) yıkımı, dokuda ksantin ve hipoksantin gibi pürin metabolitlerinin birikimine ve ksantin dehidrojenazın (KDH) ksantin oksidaza (KO) dönüşümüne yol açar. Normal şartlarda hipoksantin ürik aside metabolize olur ve bu reaksiyonda elektron alıcı NAD⁺ (nikotinamid adenin dinükleotidin okside formu) dir. Ancak hipoksi ya da iskemide nedeniyle KDH → KO'ya dönüştüğünden hipoksantin ürik aside dönüşümü KO tarafından gerçekleşir ve bu reaksiyonda ise elektron alıcı olarak moleküler oksijen kullanılır.⁶

Normal şartlarda:

Hipoksantin $\xrightarrow{\text{KDH (NAD}^+ \text{ yi kullanarak)}}$ Ksantin ve ürik asit

İskemide:

ATP \longrightarrow parçalanır \longrightarrow AMP ve ADENOZİN

ADENOZİN hücre dışına geçer \longrightarrow inozin ve hipoksantin

AMP \longrightarrow Hipoksantin

KDH \longrightarrow KO

Reperfüzyon ile:

Hipoksantin $\xrightarrow[\text{KO}]{\text{KO (O}_2 \text{ 'i kullanarak)}}$ Ksantin + O₂

Ksantin + 2O₂ + H₂O Ürik asit + O₂ + H₂O₂

İskemi-reperfüzyon (İ/R) hasarının fizyopatolojisi ile ilgili çeşitli faktörler ileri sürülmüştür. Bunlar birbiriyle ilişkileri karmaşık, hücreler ve humoral olaylar serisidir.^{7,8}

Özellikle;

1. Serbest oksijen radikalleri
2. Polimorf nüveli lökositler (PMNL)
3. Kompleman sistemi
4. Endotel hücreleri olmak üzere başlıca dört faktör hasarın nedenleri arasında yer almaktadır.

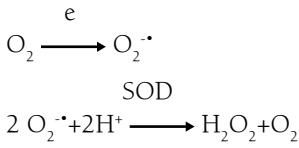
1. Serbest radikaller

Serbest radikal, eşlenmemiş elektron içeren atom veya moleküldür. Genelde elektronlar atom veya molekülde eşlenik olarak bulunmaları nedeniyle molekül stabildir ve reaktif değildir. Ancak, moleküle bir elektron ilavesi ya da bir elektron kaybı onu reaktif hale getirir.⁹

Organizma sürekli olarak serbest radikal ataklarıyla karşı karşıyadır. Atmosferin %21'ini teşkil eden oksijenin aerobik organizmanın yaşamı için gerekliliği kaçınılmazdır. Serbest radikaller fizyolojik şartlarda ve dış etkenlere karşı organizmanın savunmasında da belirli oranda oluşur ve içsel mekanizmalarla organizmaya olabilecek zararlı etkileri önlenir. Biyolojik sistemlerde oluşan serbest radikallerin endojen kaynakları oksijen, nitrik oksit (NO), uyarılmış nötrofil, mitokondriyal elektron trans-

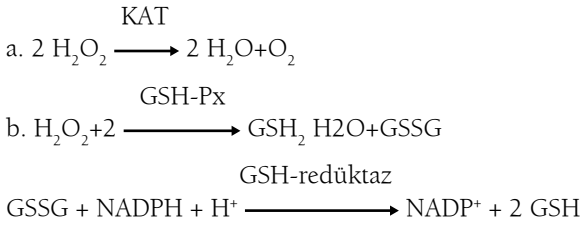
port sistemi, endoplazmik retikulum, peroksizom ve plazma membranı olarak sayılabilir. Solunan oksijenin % 95'inden fazlası mitokondrilerde ATP şeklinde enerji oluşumunda kullanılırken, yaklaşık %5'i de son yörüngelerinde ortaklanmamış elektron içeren ve bu özellikleri nedeniyle de toksik serbest radikallere dönüşmektedir (Şekil 1). İnsanda her yıl 2 kg O₂ oluştuğu bildirilmiştir.¹⁰

Süperoksit radikali, oksijen molekülüne bir elektron ilavesi ile oluşur ve serbest radikal hasarına karşı koruyucu antioksidan bir enzim olan ve oksidan hasar oluşumu ile birlikte artan süperoksit dismutaz (SOD) aracılığı ile hidrojen peroksit (H₂O₂)'e indirgenir. Hidrojen peroksit eşleşmemiş elektron içermediği için tek başına radikal değildir.¹¹

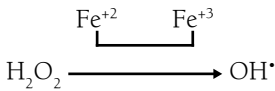


Hidrojen peroksitin hücre içinde metabolizması birkaç şekilde olabilir.

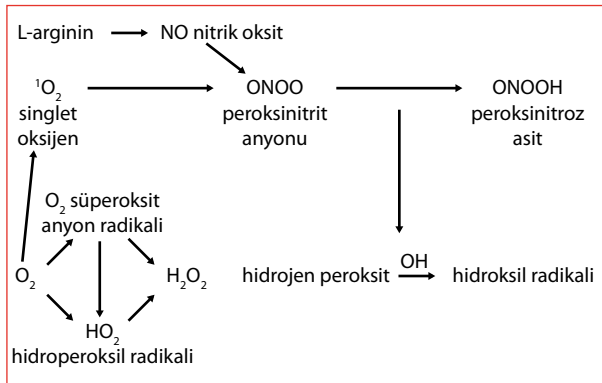
1- H₂O₂, katalaz (KAT) veya glutatyon peroksidaz (GSH-Px) tarafından toksik olmayan ürünlere dönüşür:



2- H₂O₂ geçiş metallere varlığında toksik OH radikali dönüşür: Fenton reaksiyonu.



Hidroksil radikali oldukça reaktif ve toksik bir radikaldir; ilk karşılaştığı molekül ile 10⁻⁶ s içinde, 14 Å mesafesinde reaksiyona girer. Hidroksil radikali büyük molekül yapısı ve elektronegativitesi nedeni ile DNA, protein, karbonhidrat ve lipitler gibi makromoleküllerle reaksiyona girerek bu yapılarda oksidatif hasara neden



Şekil 1: Oksijen paradoksu: Moleküler oksijenden serbest radikal oluşumu ve nitrik oksitle ilişkisi.¹⁰

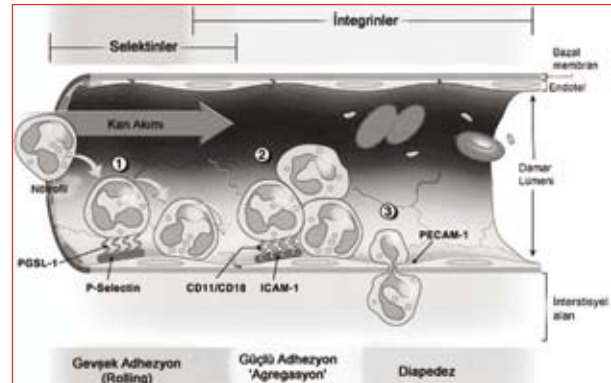
olur (Şekil 1). Makromoleküller hücrelerde kısıtlı miktarlarda bulduklarından bu yapılarda oluşan hasar oldukça önemlidir. İn vivo herhangi bir OH radikal süpürücüsünün etkili olabilmesi için mevcut hedef moleküllerin önemli bir bölümünü kapsayacak kadar yüksek konsantrasyonda bulunması gerekir. Bu nedenle OH radikalinin oluşumunun önlenmesi, bu radikalın süpürülmesinden daha etkilidir.¹²

2. Polimorf nüveli lökositler (PMNL)

Reperfüzyon hasarını önlemeye yönelik antinötrofil serumlarla ya da lökosit adhezyon moleküllerine karşı monoklonal antikorlarla yapılan çalışmalar, reperfüzyonda mikrovasküler permeabilitedeki artıştan başlıca nötrofillerin sorumlu olduğunu göstermiştir.¹³ İ/R ile lökosit aktivasyonu, kemotaksis ve lökosit endotel hücre adhezyonu meydana gelir.¹⁴ Diğer taraftan, PMNL yüksek miktarda SOR üretme kapasitesine de sahiptir. İskemi reperfüzyon hasarında PMNL'in rolü ile ilgili bazı mekanizmalar ileri sürülmüştür.¹⁵ Bunlar: 1) Mikrovasküler oklüzyon; 2) SOR salınması; 3) Sitotoksik enzim salınması; 4) Vasküler permeabilite artışı; ve 5) Sitokin salınmasında artıştır.

PMN'lerin aktivasyon ve migrasyonları endotel hücrelerinde ve lökositlerde bulunan adhezyon molekülleri aracılığıyla olur. Selektinler olarak bilinen adhezyon moleküllerinin L, P ve E selektin olmak üzere bilinen üç üyesi vardır. İ/R, endoteldeki P-selektin ekspresyonunu artırır. Bu molekül, PMNL'lerde bulunan P-selektin glikoprotein 1 (PSGL-1) adlı reseptörü ile etkileşerek düşük afiniteli lökosit endotel bağlantısını oluşturur (lökosit rolling). İkinci aşamada, lökosit beta₂ integrinler (CD11a/CD18 ve CD11b/CD18) ile endoteldeki interselüler adhezyon molekülü 1 (ICAM-1) arasındaki etkileşim sonucunda lökosit adhezyonu ve agregasyonu gelişir. Üçüncü aşama ile, trombosit-endotel hücresi adhezyon molekülü 1 (PECAM-1) ile endotel hücre bağlantıları arasındaki etkileşim ile lökosit transmigrasyonu gerçekleşir. Aktive lökositler damar dışına ulaşınca hasar bölgesine doğru göç etmeye başlarlar (kemotaksis) (16) (Şekil 4).

Nötrofillerin dokuya gelebilmeleri için gerekli kemotaktik maddeler arasında C3a ve interlökin-1 (IL-1), lökotrien B4 (LT-B4), trombosit aktive edici faktör (PAF) ve



Şekil 4: Lökosit-endotel etkileşiminde lökosit adhezyon molekülleri ve lökosit göçünün şematize edilmesi.

prostaglandin (PG) türleri vardır. Aktif lökositler nükleer transkripsiyon faktörlerinin (NF-kB) aktivasyonuna ve tümör nekrozis faktör (TNF- α) sentezine yol açar.¹⁴ Lökositlerin ürettiği serbest radikallerle etkileşen bu maddeler, mast hücrelerinden selektin ve ICAM gibi adhezyon moleküllerini mobilize eden inflamatuvar mediyatörlerin salınmasını uyarırlar. Aktif nötrofiller salıverdikleri maddelerle yol açtıkları hasarın yanı sıra, damar içinde oluşturdukları hücre toplulukları (agregatlar) ve aktif trombositlerle birlikte damar endoteline yapışarak mikrovasküler tıkanmaya da neden olurlar.¹ Yapılan son çalışmalarda; nötrofillerin aktivasyon ve dokuya infiltrasyon derecesi ile reperfüze dokudaki nekroz ve apoptozis derecesi arasında bir korelasyon olduğu bulunmuştur. Programlı hücre ölümü olarak bilinen apoptozisin gelişmesi, normalde immün sistemin ve vücut homeostazının vazgeçilmez bir bileşenidir.¹⁷ Hüresel ölüm yolağındaki düzensizlikler, iskemi-reperfüzyon hasarının yanı sıra, kanser, otoimmün hastalıklar, immün sistem bozuklukları ve nörodejeneratif hastalıklara da yol açabilmektedir.

Dokuda aktive lökositlerin başlattığı yanıt şu mekanizmalar ile gerçekleştirilir:^{18,19}

- Fosfolipaz A₂ aktivasyonu araşidonik asit metabolitleri (prostaglandinler ve lökotrienler) sonucu üretilir.
- Degranülasyon sonucu lizozomal enzimler salınır.
- SOR üretimi gerçekleşir.

Bu ürünler endotel hasarı ve doku zedelenmesinin güçlü araçlarıdır ve başlangıçtaki inflamatuvar uyarının etkisini güçlendirirler. Bazı durumlarda lizozomal enzimler hücre dışına salınabilir. Hasar yapıcı etkeni ortadan kaldırmaya veya yoğunluğunu azaltmaya yönelik bu inflamatuvar yanıt sonucu, mikrovasküler permeabilite artışı, ödem, tromboz ve parankim hücre ölümü de gerçekleşir. Görevini tamamlayan lökositler apoptotik hücre ölümüne uğrarlar ve makrofajlar aracılığıyla lenfatik dolaşım yoluyla ortamdan uzaklaştırılırlar.^{1,18}

İskemik dokunun reperfüzyonu, arteriyollerde endotel bağımlı dilatasyonun bozulmasına, kapillerlerde lökosit tıkaçlarının oluşmasına ve sıvı filtrasyonunun artmasına, post-kapiller venüllerde plazma proteinlerinin damar dışına sızmasına ve böylece mikrovasküler fonksiyonun bozulmasına neden olur. Reperfüzyonun başlangıç döneminde, mikrosirkülasyonun tüm segmentlerinde aktive edilmiş endotel hücrelerinden fazla miktarda O₂ oluşurken NO oluşumu ise azalır. Süperoksit radikali ile NO arasındaki dengenin bozulması, endotel hücrelerinden PAF, TNF- α gibi inflamatuvar mediyatörlerin salınmasına ve lökosit-endotel hücre adhezyonuna aracılık eden adhezyon moleküllerinin biyosentezinin artmasına neden olur.^{19,20}

Serbest radikallerin oluşumunda ve İ/R hasarında önemli bir kaynak olan nötrofiller azurofilik granüllerinde oksidan etkili NADPH oksidaz, elastaz ve miyeloperoksidaz enzimlerini içerirler. Bu enzimler oksidan doku hasarında önemli roller üstlenir; aktive nötrofillerde ksantin-oksidad'ın artması ile SOR'un salınması "solunum patlaması" olayını meydana getirir. İskemi sonrası

reperfüzyonun başlaması ile birlikte, dokuya sunulan oksijenin yaklaşık %70'i NADPH-bağımlı oksidaz ile süperoksit iyonlarına oksitlenmektedir. Süperoksit iyonu, çoğu kez spontan dismutasyonla hidrojen perokside dönüşür. Hidrojen peroksit ise klorür iyonlarının varlığında miyeloperoksidaz enzimi aracılığı ile hipoklorik aside indirgenir. Hipoklorik asit güçlü bir oksidandır ve birçok biyolojik moleküle kolayca reaksiyona girebilir. Nötrofillerin aktivasyonu ile nötrofil sekonder granüllerden salıverilen apolaktoferrin, plazminojen aktivatörü, komplemanı aktive eden enzim ve elastaz, kolajenaz, ve jelatinaz gibi proteolitik enzimler damar endotelinde hasara neden olmaktadır. Proteinazların etkisi ile damar duvarında yapının değişimi ve duvar yapısının gevşemesi ile nötrofillerin dokuya göçü kolaylaşır.²¹

3. Komplemanın rolü

İskemi reperfüzyon hasarında kompleman sisteminin rolü tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Kompleman sisteminin aktivasyonu sonunda proinflamatuvar komponentler oluşur. Bunlar C3a, C5a, iC3b ve C5b-9'dur. C3a ve C5a anaflatoxinlerdir ve lökositleri aktive ederler. Lökosit aktivasyonu ve kemotaksisin uyarılmasına ek olarak C5a, makrofaj inflamatuvar protein (MIP)-2, MIP-1a, MIP-1b, monosit kemoatraktan protein (MCP)-1, TNF- α , IL-1 ve IL-6 üretimini uyararak inflamatuvar yanıtı amplifiye eder. Kompleman tarafından sentezi uyarılan lökosit adhezyon molekülleri şunlardır:²²

- Vasküler hücre adhezyon molekülü 1 (VCAM-1)
- İnterselüler adhezyon molekülü 1 (ICAM-1)
- E-selektin
- P-selektin

C5b9 endotelde IL-1a, IL-8 ve MCP-1 salgısını uyararak lökosit aktivasyonu ve kemotaksisi artırır. Aynı zamanda endotel bağımlı vazodilatasyonu inhibe ederek ve endotelde siklik guanozin monofosfatı azaltarak vasküler tonusu bozar.^{23,24}

4. Endotel hücresinin rolü

İ/R hasarının oluşmasında endotel hücreleri önemli role sahiptir. Oksidatif stres endotel hücrelerinin aktivasyonuna ve işlevlerinin bozulmasına neden olur. Endotel hücreleri SOR için potansiyel hedef konumundayken diğer taraftan da SOR üretim kaynağıdır. Endotel, mikrovasküler homeostazdan sorumlu olan endotelin (ET)'i ve NO'yu üretir. NO arteriyel dolaşımında ET'in vazokonstriktör etkisini tersine çevirme eğilimindedir. Venlerde ise bunun tersi söz konusudur. İ/R hasarında endotelin/NO oranı endotelin lehine bozulur. Sonuçta arteriyel vazokonstriksiyon, venlerde vazodilatasyon olur.²⁵

Endotel hücrelerinin oksidatif stresi sonucu kompleman aktive edilir; lökosit adhezyon moleküllerinin üretimi artar. SOR etkisi ile endotel hücreleri hasara yanıt olarak İL-1, PAF, prostaglandinler (PG I₂, PG E₂), GM-CSF, büyüme faktörleri, endotelin, NO ve tromboksan A₂ (TxA₂) salgırlar. Aktive olan endotel hücreleri ek olarak kendi bazal membranlarını sindiren kollajenazlar salgılaya yeteneğindedir.¹⁹

Nitrik oksitlerin radikal olarak reaktivitesi düşüktür, ancak metal içeren bileşikler ve radikaller ile büyük bir hızla tepkimeye girerler. Özellikle lipid radikallerle tepkimeye girmesi NO'ya antioksidan bir etki kazandırır. Fizyolojik derişimde üretilen NO, esas olarak oksihemoglobin tarafından nitrata (NO₃⁻) oksitlenerek aktivitesi sonlandırılır. Oksijen radikallerindeki durumun aksine, nitrik oksidi ortamdan temizleyen herhangi bir özel enzim yoktur. İndüklenebilir nitrik oksit sentaz enziminin indüksiyonu sırasında NO derişiminin artması ile oksidasyonu da hızlanır ve çeşitli reaktif nitrojen oksit türleri oluşur. Bu reaktif türler NO'in dolaylı etkilerinden sorumludur ve hücrel moleküllerin nitrozilasyonuna, nitrasyonuna, nitrozasyonuna yol açarak, proteinlerin ve enzimlerin aktivitelevlerinin sonlanmasına neden olabilirler.²⁶

Antioksidanlar

Organizmanın pro-oksidan/antioksidan dengesi sağlıklı bir yaşam sürdürebilmek için çok önemlidir. SOR'ların oluşumunu ve meydana getirdikleri hasarları önlemek ve detoksifikasyonu sağlamak üzere organizmayı koruyan "antioksidan savunma sistemi" dört yolla etki göstermektedir:

1. Serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma, yok etme, "süpürücü etki". Antioksidan enzimler, küçük moleküller bu yolla etki gösterirler.^{28,29}
2. Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelevlerini azaltma veya "inaktif şekle dönüştürücü etki". Vitaminler, flavanoidler bu tarz bir etkiye sahiptirler.³⁰

3. Serbest oksijen radikallerini bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici etki zincir kırıcı etkidir. Hemoglobin, seruloplazmin ve mineraller "zincir kırıcı etki" gösterirler.³¹
4. Serbest radikallerin oluşturdukları hasarın onarılması şeklinde "onarıcı etki" gösterirler.³²

Endojen kaynaklı veya eksojen kaynaklı olan antioksidanların tanımlanmasında ve etkinliklerinin ortaya konmasında İR hasarı modelleri önemli katkı sağlamıştır. Antioksidan özelliği öne sürülmüş pek çok madde çeşitli İR modellerinde test edilerek değerlendirilmiştir.

A. Endojen antioksidanlar

Enzim ve enzim olmayanlar olmak üzere iki sınıfa ayrılırlar.

1. Enzim olan endojen antioksidanlar:³³

Süperoksit dismutaz (SOD), Glutasyon peroksidaz (GSH-Px), Glutasyon S-Transferaz (GST), Katalaz, Mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi, Hidroperoksidaz.

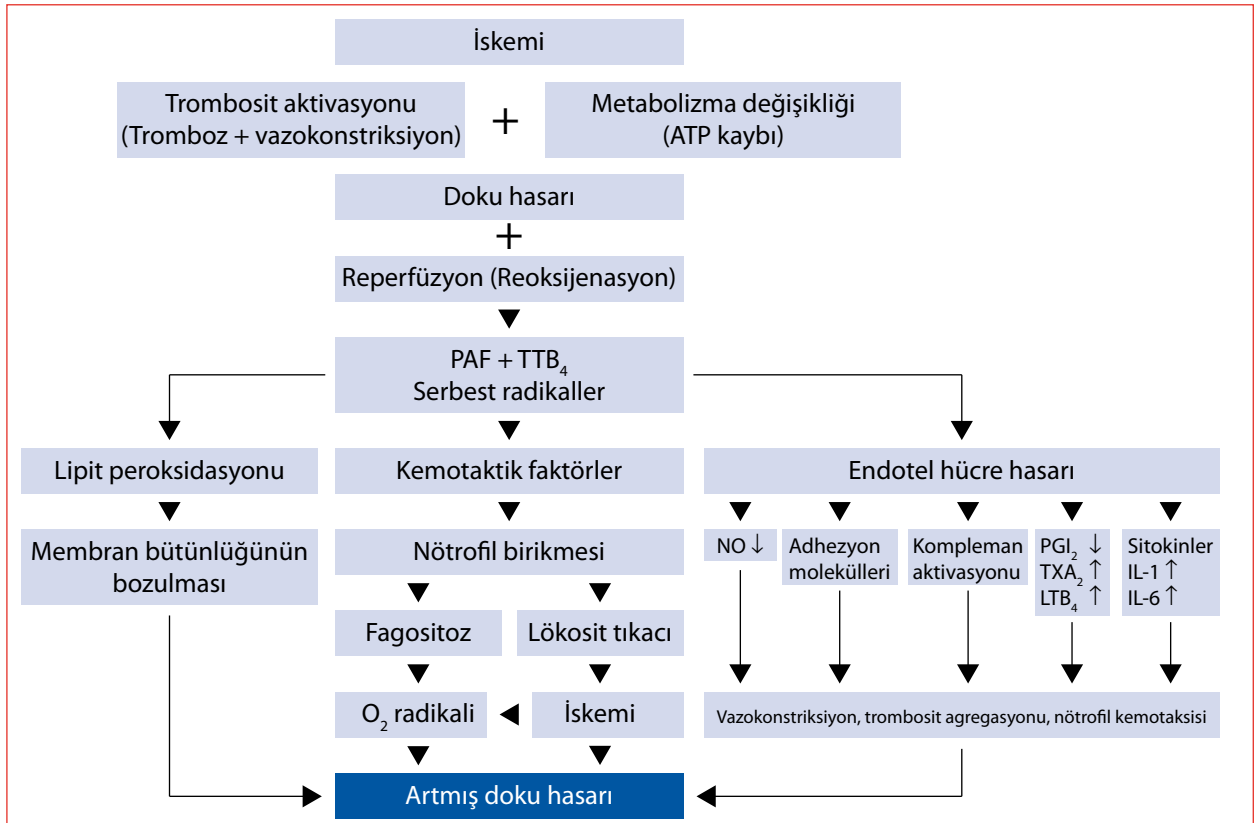
2. Enzim olmayan endojen antioksidanlar:³⁴

Melatonin, Seruloplazmin, Transferin, Miyogloblin, Hemogloblin, Ferritin, Bilirubin, Glutasyon, Sistein, Metiyonin, Ürat, Laktoferrin, Albümin.

B. Eksojen antioksidanlar

1. Vitamin eksojen antioksidanlar:

α-tokoferol (vitamin E), β-karoten, Askorbik asit (vitamin C), Folik asit (folat).



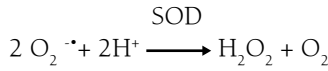
Şekil 5: İ/R hasarında yer alan olaylar dizisi.²⁷

2. İlaç olarak kullanılan eksojen antioksidanlar:³⁵

- ksantin oksidaz inhibitörleri (allopürinol, oksipürinol, pterin aldehit, tungsten)
- NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezikler, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar)
- rekombinant süperoksit dismutaz
- trolox-C (vitamin E analogu),
- endojen antioksidan aktiviteyi artıranlar (GSH-Px aktivitesini artıran ebselen ve asetilsistein)
- nonenzimatik serbest radikal toplayıcılar (mannitol, albümin)
- demir redoks döngüsü inhibitörleri (desferroksamin)
- nötrofil adezyon inhibitörleri
- Sitokinler (TNF ve IL-1)
- Barbitüratlar
- Demir şelatörleri.

Süperoksit dismutaz (SOD)

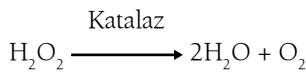
Süperoksit dismutaz (SOD) süperoksit serbest radikalinin ($O_2^{\cdot-}$) hidrojen peroksit (H_2O_2) ve moleküler oksijene (O_2) dönüşümünü katalizleyen antioksidan enzimdir.



Normal metabolizma sırasında hücreler tarafından yüksek oranda O_2 üretilmesine rağmen hücre içi düzeyi SOD tarafında düşük tutulur. Ancak, H_2O_2 geçiş metalleri varlığında Fenton ve Haber Weiss reaksiyonu ile son derece aktif OH radikaline dönüşmektedir. Bu durumda CAT ve GSH-Px enzimlerinin aktivitesi artarak H_2O_2 düzeylerini kontrol altına almaktadır.³⁶

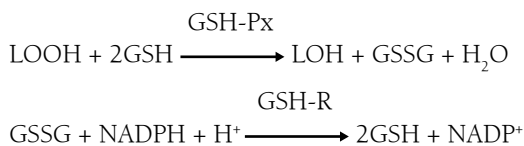
Katalaz

Katalaz esas olarak peroksizomlarda, daha az olarak sitozolde ve mikrozomal fraksiyonda bulunur. H_2O_2 'yi oksijen ve suya parçalar. Böylece H_2O_2 'nin OH oluşumunu önlemek için ortadan kalkmasını sağlar.³⁶



Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) ve glutasyon redüktaz (GSH-R)

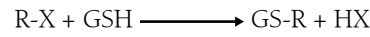
Gerek H_2O_2 ve gerekse LOOH'leri metabolize etmektedir. Selenyum-bağımlı ve selenyum-bağımsız iki farklı tipi vardır. Selenyum-bağımlı tipi H_2O_2 ve LOOH'leri, selenyum-bağımsız tipi sadece LOOH'leri metabolize eder. Bu reaksiyonlar esnasında GSH hidrojen verici olarak görev yaptığından H_2O_2 ve LOOH indirgenirken GSH ise okside şekline (GSSG) dönüşür. Okside glutasyon ise NADPH bağımlı glutasyon redüktaz (GSH-R) tarafından tekrar GSH'a indirgenir.



GSH-Px'in fagositik hücrelerde de önemli fonksiyonları vardır. Diğer antioksidanlarla birlikte GSH-Px, solunum patlaması sırasında serbest radikal etkisi ile fagositik hücrelerin zarar görmesini önler. GSH-Px eritrositlerde oksidatif strese karşı en etkili antioksidandır.³⁷ Eritrosit GSH-Px aktivitesi yaşlılarda ve Down sendromlu hastalarda yüksek, prematürelere düşük bulunmuştur. Lökosit GSH-Px aktivitesi ise yaşlılarda ve hipertansiyonlu hastalarda yüksek bulunmuştur.³⁹

Glutasyon S-Transferaz (GST)

Glutasyon S-transferaz dimerik yapıda olup sitozolde bulunmaktadır. Yabancı maddelerin biyotransformasyonunda rolleri olan GST'ler çeşitli endojen ve eksojen bileşiklerin GSH ile konjugasyonunu katalize eder.³⁹



Glutasyon (GSH)

GSH, hücreleri oksidan hasara karşı koruyan hücre içindeki de en önemli antioksidan bileşiktir. Karaciğer başta olmak üzere pek çok dokuda glutamat, sistein ve glisinden sentezlenir. Sentezde γ -glutamil sistein sentaz ve GSH-sentaz enzimleri katalizördür. Hemoglobinin oksitlenerek methemoglobine dönüşümünün engellenmesinde rol alır. Ayrıca proteinlerdeki sülfhidril (-SH) gruplarını redükte halde tutar ve bu grupları oksidasyona karşı korur, böylece fonksiyonel proteinlerin ve enzimlerin inaktivasyonunu engeller. GSH yabancı bileşiklerin detoksifikasyonu ve amino asitlerin membranlardan transportunu da sağlar. GSH eritrositleri, lökositleri ve göz merceğini oksidatif strese karşı korumada hayati öneme sahiptir.³⁹

GSH homeostazı için diyetle yeterli protein alınmasının gerekli olduğu ve enteral veya parenteral alınan sistin, metiyonin ve N-asetilsistein'in GSH biyosentezinde sistinin prekürsörü olarak önemli rol oynadığı çeşitli deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Yaşamsal fonksiyonlarda öneme sahip GSH'nun hayvan çalışmalarında yeterli konsantrasyonlarda lenfositlerin ve ince barsak epitel hücrelerinin proliferasyonu için gerekli olduğu belirtilmiştir. Spermatojenez ve sperm olgunlaşmasında önemli rol oynadığı, influenza enfeksiyonunu inhibe ettiği, T-lenfositlerin, PMNL'lerin ve sitokinlerin aktivasyonu için gerekli olduğu ve immün sistemin önemli bir elemanı olarak fonksiyon gösterdiği ortaya konmuştur. Yapılan araştırmalar GSH eksikliğinin oksidatif strese yol açtığını ve Alzheimer, Parkinson, epilepsi, karaciğer hastalıkları, kistik fibrozis, orak hücreli anemi, AIDS, kanser, koroner kalp hastalığı, inme, diyabet gibi pek çok hastalığın nedeni olabileceğini ortaya koymaktadır.⁴⁰

Vitamin E (α -tokoferol)

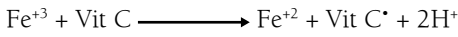
Vitamin E yağda eriyen çok güçlü bir antioksidandır, hücre zarı fosfolipitlerinde bulunan poliansatüre yağ asitlerini serbest radikal etkisinden koruyan ilk savunma hattını oluşturur. Vitamin E, süperoksit ve hidroksil radikallerini, singlet oksijeni, lipit peroksit radikallerini ve diğer radikalleri indirger. Lipit peroksidasyonunun zincir reaksiyonu, vitamin E'nin zincir kırıcı etkisiyle sonlandırılabilir.

Oluşturduğu bu koruyucu reaksiyonlar sırasında kendisi radikal formuna dönüşse de, askorbik asit, glutatyon ve koenzim Q10 (ubikinon) tarafından tekrar aktif haline döndürülür. Vitamin E, selenyum metabolizmasında da önemli rol oynar; selenyumun organizmadan kaybını önleyerek veya onu aktif şekilde tutarak selenyum ihtiyacını azaltır. Serbest radikallerin kanserin başlamasında rol aldığı ve vitamin E ile diğer antioksidanların antikanserojen etki göstererek kanserin yayılmasını ve tümörün büyümesini önlediği gösterilmiştir.⁴¹

Vitamin C (askorbik asit)

Vitamin C (askorbik asit) suda çözünen en güçlü antioksidan moleküldür. İnsanlarda sentez edilmediğinden diyetle alınması gerekir. Organizmada kolayca dehidroaskorbik aside oksitlenebilir. $O_2^{\cdot-}$, HO^{\cdot} , singlet oksijen ile kolayca reaksiyona girerek onları etkisizleştirir. C vitamini kornea, lens, aköz hümeör, adrenal, hipofiz, beyin, kalp, karaciğer, dalak, böbrek ve pankreasta yüksek miktarda bulunur. Yeşil renkli taze sebze, meyve ve turunçgiller önemli C vitamini kaynaklarıdır.

C vitamini antioksidan etkisi yanında oksidan etki de gösterir. Askorbik asit proteine bağlı ferrik demiri uzaklaştırarak ya da doğrudan indirgeyerek Fenton reaksiyonunda hidrojen peroksit ile etkileşmeye ve sonunda hidroksil radikali (OH^{\cdot}) oluşturmaya uygun ferröz demire dönüştürür. Bu özelliğinden dolayı vitamin C, serbest radikal reaksiyonlarının önemli bir katalizörü veya bir prooksidan olarak değerlendirilir. Ancak bu tip etkisinin sadece düşük konsantrasyonlarda görüldüğü, yüksek konsantrasyonlarda güçlü bir antioksidan olarak etki ettiği kaydedilmiştir. Vitamin C'nin fagositoz için de önemli olduğu gösterilmiştir (42).



Bu şekilde oluşan C vitamini radikali çok reaktif değildir, NADH tarafından indirgenir, ya da iki proton alarak serbest radikal reaksiyonlarını durdurur.

Karotenoidler

Vitamin A'nın ön maddesi olan β -karotenin singlet oksijeni basurabildiği, süperoksit radikaliyi temizlediği ve OH^{\cdot} , alkoksil ve peroksil radikalleriyle direkt olarak etkileşerek antioksidan görev gördüğü ve lipit peroksidasyon zincir reaksiyonunu önleyebildiği saptanmıştır. Singlet O_2 uzaklaştırıcı olarak bilinen en güçlü karotenoid likopendir.³⁵

Ürik asit

Pürin metabolizmasında son ürün olarak oluşan ürik asit, insan dokularında urat oksidaz bulunmadığı için birikir. Ürik asit singlet O_2 , peroksil radikalleri, ozon ve HOCl için güçlü bir temizleyicidir ve endojen bir antioksidan olarak kabul edilir.³⁵

Taurin

Organizmada sistein ve metiyoninden sentez edilen taurin protein yapısına katılmaz ve dokuda serbest ola-

rak bulunur. Taurinin, safra asitlerinin konjugasyonu, kolesterol atılımı, osmoregülasyon, ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu, hücre membranının stabilizasyonu, ve hücre içi kalsiyum seviyelerinin modülasyonu gibi önemli biyokimyasal ve fizyolojik fonksiyonları vardır. Oksidan bir bileşik olan HOCl'yi N-klorotaurine dönüştürerek hücre içinde oksidan hasar oluşmasını engeller.³⁵

Bilirubin, süperoksit ve hidroksil radikali toplayıcısı, **albümin** ise LOOH ve HOCl toplayıcısıdır. **Seruloplazmin** olasılıkla SOD'a benzer mekanizmayla etki gösterir. Ferröz demiri (Fe^{+2}) ferrik demire (Fe^{+3}) yükseltgeyerek Fenton reaksiyonunu ve böylece hidroksil radikali oluşumunu inhibe eder. **Transferrin** ve **laktoferrin** dolaşımdaki serbest demiri, **ferritin** ise dokudaki demiri bağlar. **Sistein** süperoksit ve hidroksil radikali toplayıcısıdır. **Ebselen** selenyumlu bir bileşiktir; GSH-Px aktivitesini güçlendirir ve lipoksijenaz yolunu inhibe eder. **Sitokinler** başta katalaz olmak üzere antioksidan enzimleri aktive ederler; ancak proteolitik enzimleri aktive ettikleri için zararlı da olabilirler. **Demir şelatörleri** hücre içine girerek serbest demiri bağlamak suretiyle onu etkisizleştirirler, böylece Fenton reaksiyonunu ve sonuçta hidroksil radikali oluşumunu inhibe ederler. Bu özelliklerinden dolayı reperfüzyonda kullanılmalarının faydalı olduğu kaydedilmiştir. **Desferroksamin** serbest Fe^{3+} 'ü bağlar. **Oksipürinol** allopürinolün metabolitidir, doğrudan hidroksil radikali ve hipokloriti azaltıcı yönde etki eder. **Mannitol** hidroksil radikaliyi toplayıcı etki gösterir. Kan kolesterolünü düşürmede kullanılan **probukol**'ün lipit peroksidasyonu zincir reaksiyonunu kırıcı etkisi vardır.³⁵

Melatonin

Melatonin, memelilerde başta pineal bez olmak üzere over, lens ve kemik iliği hücreleri ile safra ve gastrointestinal sistemden sentezlenip salgılanan bir hormondur. Sentezinin düzenlenmesi primer olarak geceye, diğer bir deyişle karanlığa bağlıdır. Dokulara ve hücrelere kolaylıkla girebilmektedir. Oral uygulamada ilk geçiş etkisine maruz kalır. Melatonin esas olarak karaciğerde metabolize edilir ve idrar ile atılır. Melatonin özellikle Amerika'da ilaç olarak bulunabilen ve en çok 'jetlag' için kullanılan bir maddedir. Bununla beraber, melatoninin kanseri önleyici etkileri, hücre hasarının onarımındaki rolü ve bağışıklık sistemini destekleyici etkileri olduğu da gösterilmiştir.⁴³

Melatonin lipit çözünürlüğünün yüksek olması nedeniyle hücrelere rahatça girebilmektedir. Son çalışmalar melatoninin hücre çekirdeğinde yüksek konsantrasyonda bulunduğunu ve melatonin için spesifik bağlanma noktalarının olduğunu göstermiştir. Melatonin güçlü bir radikal süpürücüsü olduğu gibi, radikaller üzerinde dolaylı etkilere de sahiptir. Melatonin, hidroperoksitleri metabolize eden GSH-Px enzimini aktive ederek, O_2 radikaliyi H_2O_2 'ye kataliz eden SOD aktivitesini artırarak, oksidatif stres esnasında katalaz aktivitesindeki azalmayı önleyerek ve NO oluşumundan sorumlu nitrik oksit sentaz (NOS) enzimini inhibe ederek, antioksidan etki

Tablo 1: I/R hasarında antioksidan etkili olduğu çeşitli deneysel çalışmalarda gösterilmiş olan ajanlar.

ANTIÖKSİDAN	I/R MODELİ	ANTIÖKSİDANIN ETKİLİ BULUNDUĞU ORGAN/DOKU	REFERANS
melatonin	böbrek İ/R	böbrek	48
	karaciğer İ/R	karaciğer	49
	akut abdominal hipertansiyon	böbrek, akciğer, karaciğer, ince barsak	50
	abdominal aort İ/R	mesane	51
	femoral arter İ/R	iskelet kası	52
	böbrek İ/R	karaciğer, akciğer, ince barsak	53
	deride bası ile İ/R	deri, karaciğer, böbrek, akciğer, mide, ince barsak	54
resveratrol	böbrek İ/R	böbrek	55
	abdominal aort İ/R	mesane	56
alfa-lipoik asit	karaciğer İ/R	karaciğer	57
	böbrek İ/R	böbrek	58
N-asetilsistein	karaciğer İ/R	karaciğer	49
	böbrek İ/R	böbrek	59
üzüm kabuğu ekstresi	karaciğer I/R	karaciğer	60
oksitosin	böbrek İ/R	böbrek	61
montelukast	böbrek İ/R	böbrek	62
beta-glukan	deri İ/R	deri, karaciğer, böbrek, akciğer, mide, ince barsak	63
sarımsak ekstresi	böbrek İ/R	böbrek	64
	karaciğer I/R	karaciğer	65
MESNA (2-merkaptetan sulfonat)	karaciğer I/R	karaciğer	66
ginkgo biloba	böbrek İ/R	böbrek	67
oktreotid	akut abdominal hipertansiyon	böbrek, akciğer	68
pentoksifilin	mezenterik arter İ/R	ince barsak	69

göstermektedir. Oksidatif hasarın rol oynadığı iskemi/reperfüzyon dahil pek çok deneysel modelde (yanık hasarı, ülser, ve ilaç toksisiteleri, tümör oluşumu gibi) melatoninin olumlu etkileri gösterilmiştir. Yaşlanma ile birlikte melatonin üretiminin azalması yaşlanma ve yaşlanmaya bağlı hastalıkların patogenezinde artan oksidan hasarın ve melatonin yetersizliğinin önemli rolü olduğunu göstermektedir.⁴⁴⁻⁴⁷

Barsak, böbrek, beyin, ekstremit ve karaciğerde yapılan I/R deneyleri gerçekte klinikte sıkça karşılaşılan dolaşım şoku, dissemine intravasküler koagülasyon ve organ cerrahileri sırasında sıkça karşılaşılan İ/R hasarının taklit edildiği deney modelleridir (Tablo 1). Bu modellerde test edilen ve geliştirilen antioksidan ajanların kliniğe uygulanması uzun süreçlere dayansa da, çeşitli patolojik durumlarda ya da cerrahi işlemlerde organ koruyucu olarak tedavi protokollerinde yer verilen pek çok antioksidan bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Zimmerman BJ, Granger DN. Reperfusion injury. Surg Clin North Am 1992; 72: 65-83.
2. Wilhelm J. Metabolic aspects of membrane lipid peroxidation. Acta Univ Carol Med Monogr 1990; 137:1-53.
3. Jennings RB, Reimer KA. The cell biology of acute myocardial ischemia. Annu Rev Med 1991; 42: 225-246.
4. Green CJ, Gower JD, Healing G, Cotterill LA, Fuller BJ, Simpkin S. The importance of iron, calcium and free radicals in reperfusion injury: an overview of studies in ischaemic rabbit kidneys. Free Radic Res Commun 1989;7: 255-64.
5. Orrenius S, Burkitt MJ, Kass GE, Dypbukt JM, Nicotera P. Calcium ions and oxidative cell injury. Ann Neurol 1992; 32 Suppl: S33-42.
6. Parks DA, Williams TK, Beckman JS. Conversion of xanthine dehydrogenase to oxidase in ischemic rat intestine: a reevaluation. Am J Physiol. 1988 May;254(5 Pt 1):G768-74.
7. Homer-Vanniasinkam S, Crinnion JN, Gough MJ. Post-ischaemic organ dysfunction: a review. Eur J Vasc Endovasc Surg 1997 ;14: 195-203.
8. Monsinjon T, Richard V, Fontaine M. Complement and its implications in cardiac ischemia/reperfusion: strategies to inhibit complement. Fundam Clin Pharmacol 2001; 15: 293-306.
9. Acworth IN, Bailey B. Reactive Oxygen Species. In: The handbook of oxidative metabolism. Massachusetts: ESA Inc., 1997, p. 1-1 to 4-4
10. Reiter RJ. Oxidative processes and antioxidant defense mechanisms in the aging brain. FASEB J, 1995; 9: 526-533.

11. Davies SJ, Reichardt-Pascal SY, Vaughan D, Russel GI. Differential effect of ischemia-reperfusion injury on anti-oxidant enzyme activity in the rat kidney. *Exp Nephrol* 1995; 3: 348-354.
12. Reiter RJ, Acuña-Castroviejo D, Tan DX, Burkhardt S. Free radical-mediated molecular damage. Mechanisms for the protective actions of melatonin in the central nervous system. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 939: 200-215.
13. Lopez-Nebolina F, Paez-Rollys AJ, Toledo-Pereyra LH. Mechanism of Protection of Verapamil by Preventing Neutrophil Infiltration in the Ischemic Rat Kidney. *J SurgRes* 1996; 61: 469-472.
14. Frangogiannis NG. Chemokines in ischemia and reperfusion. *Thromb Haemost.* 2007; 97: 738-747.
15. Eltzschig HK, Collard CD. Vascular ischaemia and reperfusion injury. *Br Med Bull* 2004; 70: 71-86.
16. Woodfin A, Voisin MB, Nourshargh S. PECAM-1: a multi-functional molecule in inflammation and vascular biology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 2514-2523.
17. Vinten-Johansen J. Involvement of neutrophils in the pathogenesis of lethal myocardial reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2004; 61: 481-497.
18. Schoenberg MH, Beger HG. Reperfusion injury after intestinal ischemia. *Crit Care Med* 1993; 21: 1376-1386.
19. Weight SC, Bell PR, Nicholson ML. Renal ischaemia--reperfusion injury. *Br J Surg* 1996; 83: 162-170.
20. Chatterjee PK. Novel pharmacological approaches to the treatment of renal ischemia-reperfusion injury: a comprehensive review. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2007; 376: 1-43.
21. Korthuis RJ, Granger DN. Reactive oxygen metabolites, neutrophils, and the pathogenesis of ischemic-tissue/reperfusion. *Clin Cardiol.* 1993; 16(4 Suppl 1): 119-26.
22. Thrane AS, Skehan JD, Thrane PS. A novel interpretation of immune redundancy and duality in reperfusion injury with important implications for intervention in ischaemic disease. *Med Hypotheses* 2007; 68: 1363-1370.
23. Suzuki M, Asako H, Kubes P, Jennings S, Grisham MB, Granger DN. Neutrophil-derived oxidants promote leukocyte adherence in postcapillary venules. *Microvasc Res* 1991; 42: 125-138.
24. Zhang W, Smith C, Shapiro A, Monette R, Hutchison J, Stanimirovic D. Increased expression of bioactive chemokines in human cerebrovascular endothelial cells and astrocytes subjected to simulated ischemia in vitro. *J Neuroimmunol* 1999; 101:148-160.
25. Garc'a-Villalón AL, Amezcua YM, Monge L, Fernández N, Salcedo A, Diéguez G. Endothelin-1 potentiation of coronary artery contraction after ischemia-reperfusion. *Vascul Pharmacol.* 2008; 48:109-114.
26. Phillips L, Toledo AH, Lopez-Nebolina F, Anaya-Prado R, Toledo-Pereyra LH. Nitric oxide mechanism of protection in ischemia and reperfusion injury. *J Invest Surg* 2009; 22: 46-55.
27. Sener G, Sakarcan A, Yeğen BC. Role of garlic in the prevention of ischemia-reperfusion injury. *Mol Nutr Food Res* 2007; 51: 1345-1352.
28. Reiter RJ. Oxidative processes and antioxidant defense mechanisms in the aging brain. *FASEB J* 1995; 9: 526-533.
29. Karihtala P, Soini Y. Reactive oxygen species and antioxidant mechanisms in human tissues and their relation to malignancies. *APMIS* 2007;115:81-103.
30. Cherubini A, Ruggiero C, Morand C, Lattanzio F, Dell'aquila G, Zuliani G, Di Iorio A, Andres-Lacueva C. Dietary antioxidants as potential pharmacological agents for ischemic stroke. *Curr Med Chem.* 2008; 15: 1236-1248.
31. Mickle DA, Weisel RD. Future directions of vitamin E and its analogues in minimizing myocardial ischemia-reperfusion injury. *Can J Cardiol* 1993; 9: 89-93.
32. Virág L, Szabó C. The therapeutic potential of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors. *Pharmacol Rev* 2002; 54: 375-429.
33. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 44-84.
34. Şehirli AO. Renal İskemi/Reperfüzyon Hasarında Melatonin'in Koruyucu Etkisi. Yüksek Lisans Tezi. T.C. Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2001.
35. Akkuş İ, 1995. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. 1. Baskı, Mimoza Yayınları, s.1-60.
36. Rodriguez C, Mayo JC, Sainz RM, Antol'n I, Herrera F, Mart'n V, Reiter RJ. Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin. *J Pineal Res* 2004; 36: 1-9.
37. Masella R, Di Benedetto R, Var` R, Filesi C, Giovannini C. Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: involvement of glutathione and glutathione-related enzymes. *J Nutr Biochem* 2005;16: 577-586.
38. Véricel E, Narce M, Ulmann L, Poisson JP, Lagarde M. Age-related changes in antioxidant defence mechanisms and peroxidation in isolated hepatocytes from spontaneously hypertensive and normotensive rats. *Mol Cell Biochem* 1994; 132: 25-29.
39. Reiter RJ, Melchiorri D, Sewerynek E, Poeggeler B, Barlow-Walden L, Chuang J, Ortiz GG, Acuña-Castroviejo D. A review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant. *J Pineal Res* 1995; 18: 1-11.
40. Ross D. Glutathione, free radicals and chemotherapeutic agents. *Pharmacol Ther* 1988; 37: 231-249.
41. González-Pérez O, Moy-López NA, Guzmán-Muñiz J. [Alpha-tocopherol and alpha-lipoic acid. An antioxidant synergy with potential for preventive medicine] *Rev Invest Clin.* 2008; 60: 58-67.
42. Silalahi J. Anticancer and health protective properties of citrus fruit components. *Asia Pac J Clin Nutr* 2002; 11: 79-84.
43. Reiter RJ. Oxidative processes and antioxidant defense mechanisms in the aging brain. *FASEB J* 1995; 9: 526-533.
44. Reiter RJ, Calvo JR, Karbownik M, Qi W, Tan DX. Melatonin and its relation to the immune system and inflammation. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 917: 376-386.
45. Reiter RJ, Carneiro RC, Oh C-S. Melatonin in relation to cellular antioxidative defense mechanisms. *Horm. Metab Res* 1997; 29: 363-372.
46. Reiter RJ, Maestroni JM. Melatonin in relation to the antioxidative defense and immune systems: possible implications for cell and organ transplantation. *J Mol Med.* 1999; 77: 36-39.
47. Reiter RJ, Tan DX, Osuna C, Gitto E. Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress. *J Biomed Sci* 2000; 7: 444-458.
48. Sener G, Şehirli AO, Keyer-Uysal M, Arbak S, Ersoy Y, Yeğen BC. The protective effect of melatonin on renal ischemia-reperfusion injury in the rat. *J Pineal Res* 2002; 32: 120-126.
49. Sener G, Tosun O, Şehirli AO, Kaçmaz A, Arbak S, Ersoy Y, Ayanoglu-Dülger G. Melatonin and N-acetylcysteine have beneficial effects during hepatic ischemia and reperfusion.. *Life Sci* 2003; 72: 2707-2718.
50. Sener G, Kaçmaz A, User Y, Ozkan S, Tilki M, Yeğen BC. Melatonin ameliorates oxidative organ damage induced by acute intra-abdominal compartment syndrome in rats. *J Pineal Res* 2003 ;35: 163-168.
51. Sener G, Şehirli AO, Paskaloğlu K, Dülger GA, Alican I. Melatonin treatment protects against ischemia/reperfusion-induced functional and biochemical changes in rat urinary bladder. *J Pineal Res* 2003; 34:226-230.
52. Erkanli K, Kayalar N, Erkanli G, Ercan F, Sener G, Kirali K. Melatonin protects against ischemia/reperfusion injury in skeletal muscle. *J Pineal Res* 2005; 39: 238-242.
53. Kaçmaz A, User EY, Şehirli AO, Tilki M, Ozkan S, Sener G. Protective effect of melatonin against ischemia/reperfusion-induced oxidative remote organ injury in the rat. *Surg Today.* 2005; 35:744-750.
54. Sener G, Sert G, Ozer Şehirli A, Arbak S, Gedik N, Ayanoglu-Dülger G. Melatonin protects against pressure ulcer-induced oxidative injury of the skin and remote organs in rats. *J Pineal Res* 2006; 40:280-287.
55. Sener G, Tuğtepe H, Yüksel M, Cetinel S, Gedik N, Yeğen BC. Resveratrol improves ischemia/reperfusion-induced oxidative renal injury in rats. *Arch Med Res* 2006; 37: 822-829.

56. Toklu H, Alican I, Ercan F, Sener G. The beneficial effect of resveratrol on rat bladder contractility and oxidant damage following ischemia/reperfusion. *Pharmacology* 2006; 78:44-50.
57. Dulundu E, Ozel Y, Topaloglu U, Sehirli O, Ercan F, Gedik N, Sener G. Alpha-lipoic acid protects against hepatic ischemia-reperfusion injury in rats. *Pharmacology*. 2007; 79:163-170.
58. Sehirli O, Sener E, Cetinel S, Yüksel M, Gedik N, Sener G. Alpha-lipoic acid protects against renal ischaemia-reperfusion injury in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008; 35:249-255.
59. Sehirli AO, Sener G, Satiroglu H, Ayanoğlu-Dülger G. Protective effect of N-acetylcysteine on renal ischemia/reperfusion injury in the rat. *J Nephrol* 2003; 16: 75-80.
60. Sehirli O, Ozel Y, Dulundu E, Topaloglu U, Ercan F, Sener G. Grape seed extract treatment reduces hepatic ischemia-reperfusion injury in rats. *Phytother Res* 2008; 22: 43-48.
61. Tuğtepe H, Sener G, Biyikli NK, Yüksel M, Cetinel S, Gedik N, Yeğen BC. The protective effect of oxytocin on renal ischemia/reperfusion injury in rats. *Regul Pept* 2007; 140: 101-108.
62. Sener G, Sehirli O, Velioglu-Oğünç A, Cetinel S, Gedik N, Caner M, Sakarcan A, Yeğen BC. Montelukast protects against renal ischemia/reperfusion injury in rats. *Pharmacol Res*. 2006; 54: 65-71.
63. Sener G, Sert G, Ozer Sehirli A, Arbak S, Uslu B, Gedik N, Ayanoğlu-Dulger G. Pressure ulcer-induced oxidative organ injury is ameliorated by beta-glucan treatment in rats. *Int Immunopharmacol*. 2006; 6: 724-732.
64. Kabasakal L, Sehirli O, Cetinel S, Cikler E, Gedik N, Sener G. Protective effect of aqueous garlic extract against renal ischemia/reperfusion injury in rats. *J Med Food*. 2005; 8:319-326.
65. Sener G, Sehirli O, Ipçi Y, Ercan F, Sirvanci S, Gedik N, Yeğen BC. Aqueous garlic extract alleviates ischaemia-reperfusion-induced oxidative hepatic injury in rats. *J Pharm Pharmacol*. 2005; 57: 145-150.
66. Sener G, Sehirli O, Ercan F, Sirvanci S, Gedik N, Kacmaz A. Protective effect of MESNA (2-mercaptoethane sulfonate) against hepatic ischemia/reperfusion injury in rats. *Surg Today*. 2005; 35:575-580.
67. Sener G, Sener E, Sehirli O, Oğünç AV, Cetinel S, Gedik N, Sakarcan A. Ginkgo biloba extract ameliorates ischemia reperfusion-induced renal injury in rats. *Pharmacol Res* 2005; 52: 216-22.
68. Kaçmaz A, Polat A, User Y, Tilki M, Ozkan S, Sener G. Octreotide: a new approach to the management of acute abdominal hypertension. *Peptides*. 2003; 24: 1381-1386.
69. Sener G, Akgün U, Satiroğlu H, Topaloğlu U, Keyer-Uysal M. The effect of pentoxifylline on intestinal ischemia/reperfusion injury. *Fundam Clin Pharmacol*. 2001; 15: 19-22.