

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KÖPEKLERDE AKUT İNTESTİNAL İSKEMİDE
RESVERATROLÜN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Vet. Hek. Mehmet Sait KURT

CERRAHİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

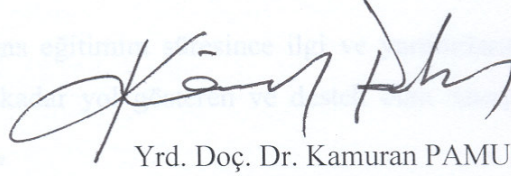
DANIŞMAN
Doç. Dr. Z.Kadir SARITAŞ

2009 – AFYONKARAHİSAR

KABUL VE ONAY

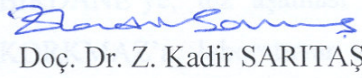
Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Veteriner Cerrahi Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı
Çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 30.01.2009



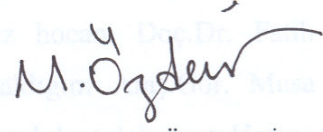
Yrd. Doç. Dr. Kamuran PAMUK

Jüri Başkanı



Doç. Dr. Z. Kadir SARITAŞ

Üye



Yrd. Doç. Dr. Mehmet ÖZDEMİR

Üye

Veteriner Cerrahi Dalı Yüksek Lisans programı öğrencisi Mehmet Sait KURT'un
"Köpeklerde Akut İntestinal İskemide Resveratrolün Etkinliğinin Araştırılması"
başlıklı tezi 12.02.2009 günü saat 14:00'da Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Sınav
Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.



Doç. Dr. Fatma AKTEPE

Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Başta, yüksek lisans eğitimim süresince ilgi ve yardımlarını esirgemeyen, tezimin son şeklini alana kadar yol gösteren ve destek olan danışman hocam Doç.Dr. Z. Kadir SARITAŞ'a,

Yine ilgilerini, bilgilerini ve desteklerini esirgemeyen hocalarım Doç.Dr. İbrahim DEMİRKAN'a ve Yrd.Doç.Dr. Kamuran PAMUK'a, istatistik çalışmalarında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığımız hocam Doç.Dr. Fatih BİRDANE'ye, tez aşaması boyunca sürekli desteğini aldığım Araş.Gör. Musa KORKMAZ'a, laboratuvar tetkiklerindeki yardımlarından dolayı laborant Hazma ÖZKAN'a,

Manevi olarak beni sürekli destekleyen eşim Gülfem KURT'a ve beni bu günlere getiren aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ÖNSÖZ	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
ÖZET	XI
SUMMARY	XIII
1 GİRİŞ	1
1.1 İNTESTİNUM (BARSAKLAR)	1
1.1.1 İntestinum Tenue (İnce Barsaklar)	2
1.1.1.1 Duodenum (Oniki Parmak Barsağı)	2
1.1.1.2 Jejunum (Boş Barsak).....	3
1.1.1.3 İleum (Kıvrık Barsak).....	3
1.1.2 İnce Barsakların Yapısı.....	3
1.1.3 İnce Barsakların Damar ve Sinirleri	4
1.1.4 İntestinum Crassum (Kalın Barsaklar)	4
1.1.4.1 Cecum – Caecum (Kör Bağırsak).....	5
1.1.4.2 Colon.....	5
1.1.4.3 Rectum	5
1.1.5 Kalın Barsağın Damar ve Sinirleri	6
1.1.6 Canalis Analis.....	6
1.2 RESVERATROL	7
1.2.1 Resveratrolün Biyosentezi	8
1.2.2 Resveratrolün Ölçüm Yöntemleri.....	9
1.2.3 Resveratrolün Farmakokinetiği ve Biyoyararlanımı	9
1.2.4 Resveratrolün Metabolizasyonu	10
1.2.5 Resveratrolün Etkileri	11
1.2.5.1 Resveratrolün Antioksidan Etkileri	11
1.2.5.2 Trombosit Agregasyonu Üzerine Etkileri	13
1.2.5.3 Resveratrolün Vazodilatatör Etkisi.....	15
1.2.5.4 Antiinflamatuvar Aktivitesi.....	16
1.2.5.5 Resveratrolün Antikarsinojenik Etkisi	16
1.2.5.6 Östrojenik Etki.....	18
1.2.5.7 Resveratrolün Testis Üzerine Etkileri.....	19
1.2.5.8 Lipid Profili Üzerine Etkisi	19
1.2.5.9 Resveratrolün İskemi Reperfüzyon Hasarından Koruyucu Etkisi..	20
1.3 İSKEMİ VE REPERFÜZYON.....	24
1.3.1 İskemi Reperfüzyon Hasarında Rol Oynayan Faktörler.....	26
1.3.2 Serbest Oksijen Radikalleri.....	26
1.3.2.1 Süperoksit Radikalleri.....	27
1.3.2.2 Hidrojen Peroksit	27
1.3.2.3 Hidroksil Radikali.....	28
1.3.2.4 Ksantin Oksidaz Reaksiyonu.....	28
1.3.2.5 Nötrofil Aktivasyonu	29

1.3.2.6	Araşidonik Asit Metabolitleri.....	30
1.3.2.7	Trombosit Aktive Edici Faktör.....	31
1.3.2.8	Nitrik Oksit.....	32
1.3.2.9	Komplemanlar	33
1.3.2.10	Sitokinler	33
1.3.3	İskemi Reperfüzyon Hasarına Karşı Savunma Mekanizmaları	34
2	MATERYAL ve METOD	36
2.1	MATERYAL	36
2.2	METOD	36
2.2.1	Anestezi protokolü.....	36
2.2.2	Kateterizasyon	37
2.3	İSTATİSTİK ANALİZ.....	38
3	BULGULAR.....	42
4	TARTIŞMA	61
5	SONUÇ	67
6	KAYNAKLAR	68

SİMGELER ve KISALTMALAR

A	: Arteria
ADP	: Adenozin difosfat
ATP	: Adenozin trifosfat
Ca	: Kalsiyum
cGMP	: Siklik GMP
CI	: Kardiyak indeks
CO	: Kardiyak debi
COX	: Siklo oksijenaz enzimi
CVP	: Sentral venöz basınç
DES	: Dietilstilbesterol
eNOS	: Endotelial izoform nitrit oksit sentetaz
HB	: Hemoglobin
HCT	: Hemotokrit
HPLC	: Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi
HR	: Dakika kalp frekansı
IR	: İskemi-reperfüzyon
iNOS	: İndüklenebilen izoform nitrit oksit sentetaz
K	: Potasyum
Kg	: Kilogram
L	: Litre
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
Lnn	: Lenfaticus
MAP	: Ortalama arterial kan basıncı
MDA	: Malondialdehidin
Mg	: Miligram
MPO	: Myeloperoksidaz
N	: Nervus
Na	: Sodyum
NADPH	: Nikotinamid difosfonükleotid
NO	: Nitritoksit

NOS	: Nitrit oksit sentetaz
OH	: Hidroksil
ÖRN	: Örnek
PAP	: Pulmoner arter basıncı
PAF	: Platelet aktive edici faktör
PCWP	: Pulmoner kapiller wedge basıncı
PG2	: Prostaksilin
PGH2	: Prostaksilin endoperoksit
PVR	: Pulmoner vasküler rezistans
RBC	: Alyuvar
RV	: Resveratrol
RVP	: Sağ venrikül basıncı
SVI	: Strok volum indeksi
SVR	: Sistemik vasküler rezistans
TNF α	: Tümör nekroz faktör
UV	: Ultraviyole
V	: Vena
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein
WBC	: Akyuvar

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1-1: Köpeklerde barsakların anatomik görünümü	1
Şekil 1-2: Resveratrolün kimyasal yapısı	7
Şekil 3-1: Resveratrol ve kontrol grubunda HR sonuçları	46
Şekil 3-2: Resveratrol ve kontrol grubunda MAP sonuçları	47
Şekil 3-3: Resveratrol ve kontrol grubunda CVP sonuçları	48
Şekil 3-4: Resveratrol ve kontrol grubunda RVP sonuçları	49
Şekil 3-5: Resveratrol ve kontrol grubunda PAP sonuçları	50
Şekil 3-6: Resveratrol ve kontrol grubunda PCWP sonuçları	51
Şekil 3-7: Resveratrol ve kontrol grubunda PVR sonuçları	52
Şekil 3-8: Resveratrol ve kontrol grubunda SVR sonuçları	53
Şekil 3-9: Resveratrol ve kontrol grubunda SVI sonuçları	54
Şekil 3-10: Resveratrol ve kontrol grubunda CO sonuçları	55
Şekil 3-11: Resveratrol ve kontrol grubunda CI sonuçları	56
Şekil 3-12: Resveratrol ve kontrol grubunda WBC sonuçları	57
Şekil 3-13: Resveratrol ve kontrol grubunda RBC sonuçları	58
Şekil 3-14: Resveratrol ve kontrol grubunda HCT sonuçları	59
Şekil 3-15: Resveratrol ve kontrol grubunda HB sonuçları	60

RESİMLER DİZİNİ

Resim 2-1: İzoflorane anestezisi uygulanan entübe anestezi cihazı.....	39
Resim 2-2: A. femoralisin kateter uygulaması için diseke edilmesi	39
Resim 2-3: A. femoralise kateterin yerleştirilmesi	40
Resim 2-4: Cardiac Output cihazı	40
Resim 2-5: Çok amaçlı monitörde arterial kan basıncının izlenmesi	41
Resim 2-6: A. mezenterica cranialisin oklüde edilmesi.....	41

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1-1: Resveratrolün biyolojik aktiviteleri	10
Çizelge 3-1: Kontrol ve resveratrol grubu hemodinamik ölçüm sonuçları.....	43
Çizelge 3-2: Kontrol ve resveratrol grubu hemodinamik ölçüm sonuçları.....	44
Çizelge 3-3: Kontrol ve resveratrol grubu hematolojik ölçüm sonuçları	45

ÖZET

Köpeklerde akut intestinal iskemide resveratrolün etkinliğinin araştırılması konulu çalışmada amaç köpeklerde intestinal iskemide resveratrolün etkinliğinin araştırılarak, intestinal iskemi-reperfüzyon hasarını önlemede diğer ilaçlara alternatif olarak resveratrolü ve etkisini göstermektir.

Çalışmanın materyalini 12 adet sokak köpeği oluşturdu. Rastgele seçilen ağırlıkları 24 ± 3 kg, olan 6 köpek kontrol grubunu, ağırlıkları 22 ± 4 kg olan 6 köpek resveratrol (RV) grubunu oluşturdu.

Genel anestezi altında arteria ve vena femoralis disekte edilerek vena femoralise swan-ganz termodilüsyon kateteri ilerletildi. A. pulmonalis düzeyine ulaştığı çok kanallı monitörde pulmoner arter trasesinin görülmesiyle anlaşıldı. Bu düzeyde kardiyak debi (CO), kardiyak indeks (CI), pulmoner vasküler rezistans (PVR), sistemik vasküler rezistans (SVR), stroke volum indeksi (SVI), kardiyak debi monitöründe yapılan ölçümlerle kaydedildi. Median laparotomi gerçekleştirildikten sonra arteria renalisin cranialinden arteria mezenterika cranialis 30 dk süre ile oklüde edildi. 30 dk sonunda klemp kaldırılarak reperfüzyon gerçekleştirildi.

Kontrol grubunda anestezi stabilleştiğinde 0. dk, iskemi 30. dk, reperfüzyon 60.dk ve 120. dakikada sentral venöz basınç (CVP), ortalama arterial kan basıncı (MAP), sağ ventrikül basıncı (RVP), pulmoner arter basıncı (PAP), kalp atım sayısı (HR), pulmoner kapiller wedge basıncı (PCWP), PVR, SVR, SVI, CO, CI ölçümleri gerçekleştirildi. Kontrol grubundaki köpeklere işlem boyunca 10 ml/kg/saat volumde ringer laktat infüzyonu gerçekleştirildi. Resveratrol grubunda kontrol grubundaki gibi laparotomi gerçekleştirildi. 0. dk da ölçüm gerçekleştirildi a.mezenterika cranialis 30 dk süre ile oklüde edildi. 30 dk iskemi sonrasında klemp kaldırıldı. Kontrol grubundaki parametrelerin ölçümü gerçekleştirildi. Klemp kaldırılmadan

nce 1 mg/kg dozda resveratrol infüzyonu gerçekleştirildi. Reperfüzyon döneminde 1. ve 2. saatlerde sözü edilen parametrelerin ölçümleri gerçekleştirildi.

Hematolojik incelemede her iki gruptaki köpeklerde sözü edilen ölçüm zamanlarında kan örnekleri alınarak sözü edilen ölçüm zamanlarında, akyuvar (WBC), alyuvar (RBC), hematokrit (HCT), ve hemoglobin (HB), değerleri cell caunter (COBAS 111, BAYER) da ölçümleri gerçekleştirildi.

Pulmoner arter basıncı (PAP) 60. dk da kontrol grubunda $21,66 \pm 2,25$ mmHg, resveratrol grubunda ise $14 \pm 2,82$ mmHg ($P < 0,001$) olarak belirlendi. Köpek intestinal iskemi reperfüzyonunda resveratrolün, yapılan hemodinamik ölçümlerle miyokard fonksiyonlarını daha iyi koruduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Sözcükler: Hemodinamik, İskemi, Köpek, Reperfüzyon, Resveratrol

SUMMARY

In this study it was aimed to show effect of the resveratrol as alternative to the other drugs on the protection of ischemia-reperfusion damages by investigating effect of resveratrol in canine intestinal ischemia.

Twelve stray dogs consisted of the study material. Randomly selected 6 dogs weighing 24 ± 3 kg shaped the control group while 6 dogs weighing 22 ± 4 kg shaped the resveratrol group (RV).

Under general anaesthesia swan-ganz thermomodulation catheter was advanced within vena femoralis by dissecting arteria and vena femoralis. Reaching the level of A. pulmonalis was confirmed when the pulmonary artery traces was visible on a multichannel monitor. At this stage, cardiac output (CO), cardiac index (CI), pulmonary vascular resistance (PVR), systemic vascular resistance (SVR), stroke work index (SVI) were recorded on a cardiac output monitor. After median laparotomy from the cranial aspect of arteria renalis arteria mesenterica cranialis was occluded for 30 min. After 30 min reperfusion was achieved by removing the clamp.

In the control group when anaesthesia stable, central venous pressure (CVP), mean arterial blood pressure (MAP), right ventricular pressure (RVP), pulmonary atrial pressure (PAP), heart rate (HR), pulmonary capillary wedge pressure (PCWP), pulmonary vascular resistance (PVR), systemic vascular resistance (SVR), stroke work index (SVI), cardiac output (CO), cardiac index (CI) were measured at 0th min, 30th min ischemia, 60th min reperfusion and 120th min. To the dogs in control group 10 ml/kg/h lactated Ringer's solution was infused during the procedure. Laparotomy was carried out in resveratrol group as in control group. Measurement was done at 0th min, a. mesenterica cranialis was occluded for 30 min. After 30 min ischemia clamp was removed. Parameters in control group was measured. After removal of clamp resveratrol was infused at a dose of 1 mg/kg. During the reperfusion stage at 1st and 2nd hours aforementioned parameters were measured.

In hematological examination for both groups at aforementioned measurement times white blood cells (WBC), red blood cells (RBC), hematocrite and hemoglobin values were measured.

Pulmonary artery pressure (PAP) at 60 th min was $21,66 \pm 2,25$ mmHg in control group whereas it was $14 \pm 2,82$ mmHg ($P < 0,001$). It was concluded that in canine intestinal ischemia reperfusion resveratrol better protected myocard functions as indicated by hemodynamic measurements.

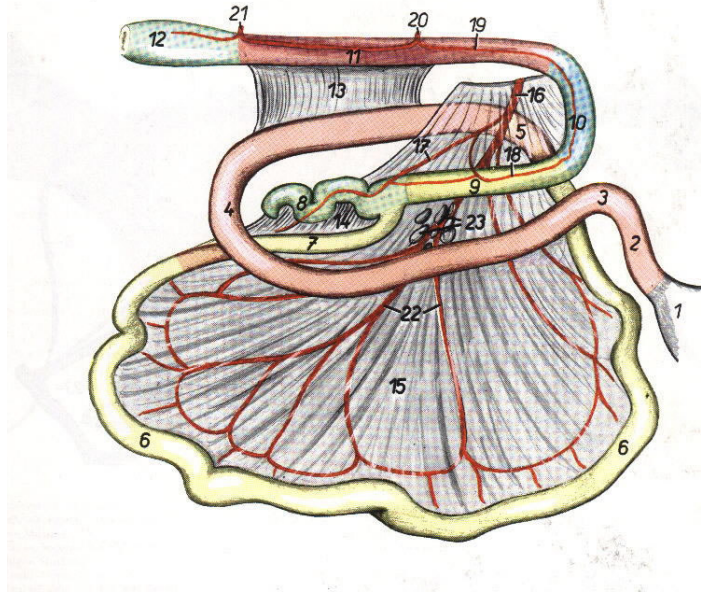
Key Words: Hemodynamic, Ischemia, Dog, Reperfusion, Resveratrol

1 GİRİŞ

1.1 İNTESTİNUM (BARSAKLAR)

İntestinum (Barsaklar) sindirim kanalının pilorus'tan başlayıp anus'ta sona eren kısmıdır. Barsakların uzunluğu etçillerde vücut uzunluğunun beş katı kadardır ve bu durumuyla etçiller en kısa barsağa sahiptir (Şekil.1-1).

Barsaklar çaplarına göre intestinum tenue (ince barsaklar) ve intestinum crassum (kalın barsaklar) diye ikiye ayrılır (1).



Şekil 1-1: Köpeklerde barsakların anatomik görünümü

- | | |
|------------------------------------|------------------------------|
| 1. Ventriculus | 13. Plica duodenocolica |
| 2. Duodenum Pars cranialis duodeni | 14. Plica ileocecalis |
| 3. Flexura duodeni cranialis | 15. Mesojejunum |
| 4. Flexura duodeni caudalis | 16. A. mesenterica cranialis |
| 5. Flexura duodenojejunalis | 17. A. ileocolica |
| 6. Jejunum | 18. A. colica dextra |
| 7. İleum | 19. A. colica sinistra |
| 8. Cecum | 20. A. mesenterica caudalis |
| 9. Colon ascendens | 21. A. rectalis caudalis |
| 10. Colon transversum | 22. Aa. Jejunales |
| 11. Colon descendens | 23. Lnn. jejunales |
| 12. Rectum | |

1.1.1 İntestinum Tenue (İnce Barsaklar)

İntestinum tenue (ince barsaklar), barsakların mide ile kalın barsaklar arasında kalan kısmıdır. Pylorus'tan kalın barsaklarla birleştiği papilla ilealise kadar uzanır. Uzunluğu ortalama olarak köpeklerde 2-7 metre arasındadır. Omentum majus ile dolayısıyla karın duvarı ile komşuluk yapar. Önden kalın barsaklara doğru sırasıyla duodenum (oniki parmak barsağı), jejunum (boş barsak) ve ileum (kıvrık barsak) diye üç bölüme ayrılır (1).

1.1.1.1 Duodenum (Oniki Parmak Barsağı)

İnsanda oniki parmak uzunluğunda olduğu için bu adı almıştır. İnce barsakların birinci bölümüdür. Pylorus'tan başlar. Burada ampulla duodeni denilen bir genişleme gösterir. Karaciğerin visceral yüzünde pars cranialis adıyla karnın sağ duvarına girer. Karnın sağ duvarında flexura duodeni cranialis denilen keskin bir köşe yapar. Karnın sağ duvarına paralel bir seyirle sağ böbreğin arkasına varır. Buraya kadar olan parçası pars descendens'tir. Sağ böbreğin arkasında flexura duodeni caudalis'i gerçekleştirdikten sonra sağdan sola geçer. Bu bölüm pars transversa'dır. Sağdan sola geçen bölüm biraz daha öne ve yukarı yönelir ki bu bölüm pars ascendens'tir. Bu bölümün sonunda flexura duodenojejunalis'i şekillendirir ve jejunum ile birleşerek sonlanır. Duodenum plica duodenocolica denilen bir bant aracılığı ile colon descendens'e bağlanır (1).

Etçillerde duodenum'un pars descendens'i karnın sağ tarafında ve uzun bir mezo ile asıldığından karnın ventral (alt) duvarında omentum ile örtülmemiş olarak yer alır. Bu barsak kesimi lobus pancreatis dexter ile komşuluk yapar (1).

1.1.1.2 Jejunum (Boş Barsak)

İnce barsakların en uzun bölümüdür. Kadavrada içerisinde genelde boş olmasından dolayı bu ismi almıştır. Ansa jejunalis denilen kıvrımlar yapar. Köpeklerde bu barsak bölümü kısadır ve karnın alt ve yan duvarına dayanır.

Jejunum duodenumdan plica duodeno colica ile kendisinden sonra gelen barsak bölümü olan ileum'dan ise plica ileocecalis denilen bir bant aracılığı ile ayrılır (1).

1.1.1.3 İleum (Kıvrık Barsak)

İnce barsakların en kısa bölümüdür. Köpeklerde cecum ile colon'un birleşme yerinin iç tarafına açılır. İleum'un son kesimi kısmen cecum'un içerisine girmiştir. İleum'un cecum'a açıldığı deliğin dış yanında, cecum ile colon arasında ostium cecocolicum bulunur (1).

1.1.2 İnce Barsakların Yapısı

Dıştan içe doğru tunica serosa, tunica muscularis, tela submucosa ve tunica mucosa katmanlarından oluşmuştur. Tunica serosa, peritoneum viscerale tarafından oluşturulur. Tunica muscularis dışta uzunlamasına (stratum longitudinale), içte dairesel (stratum circulare) seyirli kas liflerinden oluşmuştur. Tela submucosa kan damarları ve sinir liflerini kapsar. Tunica mucosa, ince barsak bölümünün özelliğini gösteren plicae circulares, villi intestinales, glandula intestinales ve lenf foliküllerine sahip olmasıyla karakterizedir (1).

1.1.3 İnce Barsakların Damar ve Sinirleri

İnce barsakların arteriyel kanı (duodenumun başlangıç kısmı hariç) a.mesenterica cranialis'ten gelir. Duodenumun başlangıç kısmı a.gastroduodenalis'in bir dalı ile (a.pancreaticoduodenalis cranialis), son kısmı ise a.mesenterica cranialis'ten gelen bir dal (a.pancreaticoduodenalis caudalis) ile beslenir. Jejunum atardamarlarını a.jejunales'ten alır. İleum ise a.mesenterica cranialis'in bir dalı olan a.ileocolica'nın dalları ile beslenir. İnce barsakların toplardamarları atardamarların yollarını takip eder ve vena portae'nın oluşumuna katılan v.mesenterica cranialis'e dökülürler. Duodenumun lenf damarları, Inn. pancreaticoduodenales, Inn. hepatici ve Inn mesenterici craniales'e, jejunum'un lenf damarları a.mesenterica cranialis'in kökünde hacimli bir kütle şekillendiren Inn. mesenterici craniales'e, ileum'un lenf damarları ise önceki gruba ve varlığı halinde Inn. cecales'e dökülür (1).

İnce barsakların sinirlerinden sempatik olanı nn. splanchnici, parasempatik olanı ise n.vagus'tur. Sempatik iplikler barsak peristaltliğini inhibe eder, sfinkterleri uyandır. Parasempatik iplikler ise barsak hareketlerini arttırır. Sfinkteri inhibe eder (1).

1.1.4 İntestinum Crassum (Kalın Barsaklar)

İntestinum crassum (kalın barsaklar), sindirim kanalının ince barsağın son ucundan anus'a kadar uzanan kesimidir. Köpeklerde ortalama olarak 0,70 m kadardır. İnce barsaklardan çok daha geniş bir lümenine sahiptir. Villi intestinales'ten mahrumdur. Yapısındaki uzunlamasına kas liflerinin bir araya gelmesinden oluşan ve tenia coli denilen longitudinal bandın varoluşu ayrı özelliğidir. Kalın barsakların başlıca görevi su ve tuzun emilmesini sağlamaktır (1).

Kalın barsaklar birbirini takip eden dört bölüm gösterir. Bu bölümler cecum, colon, rectum ve canalis analis'tir (1).

1.1.4.1 Cecum – Caecum (Kör Bağırsak)

Kalın barsağın ilk kısmıdır. Hacimli bir barsak kesimidir. Kör olarak sonuçlandığı için kör barsak denmiştir. Karın boşluğunun sağında yer alır (1).

Köpeklerde cecum kendi üzerinde kıvrılmış bir durumdadır. Yuvarlak bir uçla sonlanır. Yaklaşık 5-6 cm uzunluğundadır. Sağ fossa paralumbalis'te ve 3. 4. bel omurları karşısındadır. Duodenum descendens'e ileum'a ve jejunum'a komşudur (1).

1.1.4.2 Colon

Kalın barsağın en uzun kesimidir. Evcil memeli hayvanlarda en uzun etçillerdedir. Colon ascendens, colon transversum ve colon descendens olarak üç kısmı vardır (1).

Köpeklerde colon, colon ascendens adıyla karaciğere doğru yükselir. Karaciğer önünde, flexura coli dextra'yı yapar ve karın boşluğunun üst duvarını transversal olarak seyreder. Bu kesim colon transversum'dur. Bu colon kesimi a.mesenterica cranialis'in önünde yer alır. Colon transversum'dan sonra flexura coli sinistra'yı yapar ve vücudun uzun eksenine paralel bir seyirle pelvis boşluğuna doğru gider. Colon'un bu parçasıda colon descendens'tir (1).

1.1.4.3 Rectum

Köpeklerde 5-7cm uzunluğundadır. Pelvis boşluğunun tavanında sakral ve ilk kuyruk omurlarının altında yer alır. Canalis analis ile dışarıya açılır. Rectum'un arka kısmı ampulla recti denilen bir genişleme yapar (1).

1.1.5 Kalın Barsağın Damar ve Sinirleri

Kalın barsağın cecum, colon ascendens ve colon transversum kesimi a.mesenterica cranialis'in dalları ile, colon transversum'un bir kesimi, colon descendens ve rectum ise a.mesenterica caudalis'in dalları ile beslenir. Toplardamarları atar damarlara eşlik ederler. Sadece v.rectalis caudalis v.cava caudalis'e dökülür. Diğer tüm venalar v.portae'ya dökülürler. Cecum'un lenf damarları lnn. cecales'e, colon'ununki, lnn. colici'ye ve dolayısıyla lnn. mesenterici craniales et caudales'e dökülür (1).

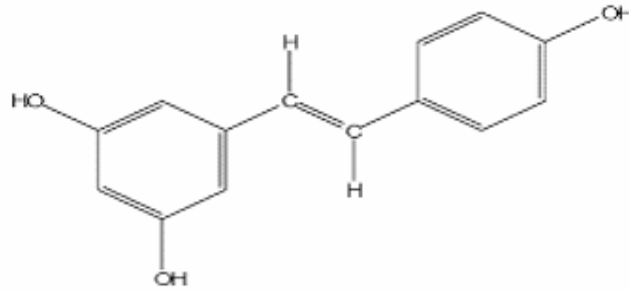
1.1.6 Canalis Analis

Sindirim kanalının en son ve en kısa kısmıdır. Rectum'un devamıdır. Anüs ile dışarıya açılır. Birbirini izleyen üç kısmı zona columnaris ani, zona intermedia ve zona cutanea vardır (1).

1.2 RESVERATROL

Resveratrol (RV) travmatik zedelenme veya fungal (Botrytis) saldırılara karşı yanıt olarak bitkiler tarafından sentezlenen polifenolik bir fitoaleksindir. Fitoaleksinler, patojenik mikroorganizmalara karşı bitkiler tarafından korunma amaçlı sentezlenen kimyasal maddelerdir. Fitoaleksinin ekolojik adaptasyonda rol oynadığı saptanmıştır. Ayrıca bitki büyümesinin kontrolüne yardım ettiği ve ot yiyenlere karşı bitkiyi savunduğu bildirilmiştir. Resveratrolün insan ve hayvanlarda da aleksin benzeri etkilerinin olduğu düşünülmektedir (2).

Resveratrol kimyasal olarak 3,4',5 trihidroksistilbene ve 3,4',5 stilbenetriol olarak da bilinir. Cis ve trans olarak iki izomerik formu mevcuttur. Moleküler formülü $C_{14}H_{12}O_5$ ve moleküler ağırlığı 228,25 dalton'dur (2). RV'ün kimyasal yapısı sentetik bir östrojen hormonu olan dietilstilbesteron'a benzer (Şekil 1-2) ve bu nedenle östrojenik özellikleri vardır (3). RV hücreleri doğal olarak oluşan tehlikeli serbest radikallere karşı korur (4). RV viniferinler isimli polifenol ailesinin ana maddesidir (5-8).



Şekil 1-2: Resveratrolün kimyasal yapısı (9,10)

RV ilk kez 1963 yılında Japonlar tarafından ko-jo-kon olarak adlandırılan *Polygonum cuspidatum* bitkisinin kurutulmuş köklerinin aktif bileşeni olarak belirlenmiştir (11,14). Bu bitki hem Japon hem de Çin geleneksel tıbbında süpüratif

dermatit, gonore, favus, tinea pedis ve hiperlipidemide tedavi amaçlı olarak eski zamanlardan beri kullanılmaktadır (11,12).

Trans Resveratrol 1976 yılında Langcake ve Pryce tarafından “Vitis vinifera”(asma) bitkisinden izole edilmiştir ve bu araştırmacılar bileşiğin genellikle Botrytis cinerea adlı mantarın saldırısına karşı veya ultraviyole ışığa maruz kalan bitkinin yaprak dokularında sentezlendiğini bulmuşlardır (2,5,13).

Bitkiler ayrıca resveratrol’ün glikozid formunda sentezlemektedir. RV’ün bu formu piceid olarak adlandırılmaktadır. RV, 1992 yılında resveratrol’ün kırmızı şarap içerisinde bulunduğunun ve Fransız paradoksundan sorumlu olduğunun iddia edilmesiyle dikkati çekmiştir (6,15).

RV’ün ve piceid’in bitkiyi strese (Örn: fungal enfeksiyon) karşı koruduğuna ve birçok bitkide bulunduğuna inanılmaktadır. Resveratrol’ün şarap dışında üzüm, dut, çam, yer fıstığı, taze meyve ve sebzelerde bulunduğu gösterilmiştir. Asıl kaynağı Vitis vinifera, Labrusca ve Mucadine üzümüdür. Resveratrol’ün üzümün kabuğunda 50-100 mg/g gibi yüksek bir derişimde olduğu tespit edilmiştir (7,15,16).

ABD’de pazarlanan birçok RV preparatı, P.cuspidatum ekstresinden elde edilen cis ve trans izomerlerini içerir ve yaklaşık %8 oranında RV salınımı yapabilecek şekilde tasarlanmıştır. Amerika’da kapsül halinde 15 mg, 50 mg, 200 mg’lık tabletler halinde 10 mg’lık formlarda satılmaktadır (15).

1.2.1 Resveratrolün Biyosentezi

Resveratrol fenil alaninden başlayarak çok basamaklı bir reaksiyon sonucu sentezlenmektedir. İlk basamakta fenil alanin ammonia liyaz enziminin deanimasyon işlemi ile sinnamik asite dönüşür. Sinnamik asit 4-Hidrosiklaz, p-Hidrosiklasyon reaksiyonları ile 4-Koumarik asite dönüşür ve 4-Kouramatla Ko-A ester yapısına

dönüşür. 4-Koumaril Ko-A, 3 malonil Ko-A ünitesi ve stilben sentaz enzimi ile Resveratrol oluşur (17,18).

1.2.2 Resveratrolün Ölçüm Yöntemleri

Resveratrolün yararlı birçok etkilerinin tespit edilmesinin ardından araştırmacılar resveratrolün çeşitli bitki ekstraktları, şarap, serum ve dokuda analiz edilebilmesi için analitik yöntemler geliştirmişlerdir. Geliştirilmiş olan bu metodların çoğu Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (HPLC) ve UV absorbanlığı üzerine dayanmaktadır. Bunların dışında flometrik ve elektrokimyasal yöntemler, kapiller elektroforezi, gaz kromatografisi-kütle spektroskopisi yöntemleri kullanılarak da resveratrolün analizi yapılabilmektedir (17,18).

Resveratrolün doğal kaynaklardan elde edilmesi hem zaman açısından kayba hemde maddenin daha düşük miktarlarda elde edilmesine neden olmaktadır (17).

1.2.3 Resveratrolün Farmakokinetiği ve Biyoyararlanımı

Uzun dönemde orta düzey şarap içicilerinde yeterli düzeyde absorbe olan resveratrolün insan sağlığı üzerine yararlı etkileri olduğu desteklenmiştir (Çizelge 1-1). Yaşayan organizmalarda resveratrole yanıt biyoyararlanıma bağlıdır (19,20).

Resveratrolün Major Biyolojik Aktiviteleri	
1. Lipit peroksidasyonunu önleme (LDL, membranlarda)	6. Antienflamatuar aktivite
2. Bakır şelasyonu	7. Vazorelaksan aktivitesi
3. Serbest radikal temizleme	8. Lipid metabolizmasının düzenlenmesi
4. Eiconasanoid sentez değişiklikleri	9. Anti kanser aktivitesi
5. Trombosit agregasyonu	10. Östrojenik aktivite
	11. İntimal hiperplaziyi önleme

Çizelge 1-1: Resveratrolün biyolojik aktiviteleri (5,20)

Sıçanlarda yapılan çalışmalarda oral olarak verilen resveratrolün barsaklardan hızla absorbe edilip sistemik dolaşıma girdiği, yaklaşık 15-30 dk sonra plazmada en yüksek konsantrasyona ulaştığı, kalp ve karaciğere yüksek affinite gösterdiği ve yarı ömrü yaklaşık 1,5 saat olan glukronitlere metabolize edildiği gösterilmiştir. Sıçan perfüze ince barsaklarında yapılan bir çalışmada resveratrolün biyoyararlanımı %20,5 olarak bulunmuştur (6,19).

Hiperlipidemik diyetle beslenen ratlarda, resveratrolün triaçilgliserol ve kolesterolün karaciğer tarafından akümüasyonu inhibe ettiği ve peroksitlenmiş yağ ile beslenen ratlarda karaciğer hasarını önlediği gösterilmiştir. Resveratrolün hızla kana geçtiği ve tetkikinin mümkün olduğu gösterilmiştir (5,20).

1.2.4 Resveratrolün Metabolizasyonu

Sıçanlarda yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlara göre oral alınan resveratrolün plazmadan eliminasyon yarı ömrünün 12-15 dk olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada resveratrol 2 mg/kg (21) ve 50 mg/kg dozlarında sıçanlara 20 mg/kg. dozunda farelere intra gastrik olarak verilmiş ve plazmada ulaştıkları doruk konsantrasyon değerleri sırasıyla 0.5, 1.2, 6.6 µM olarak bulunmuştur. Sıçan ve farelerde yapılan çalışmalarda resveratrolün iyi bir şekilde absorbe edildiği, karaciğer ve barsak epitel

hücrelerinde hızla glukuronid ve sülfat konjugatlarına dönüştürüldüğü gösterilmiştir (19).

Yine yapılan çalışmalarla gösterilmiştir ki resveratrolün farklı organ ve dokularda farklı etkileri vardır. Sıçanlara oragastrik yoldan 4 ml tek doz uygulama ve diğer grubada 2 ml'lik dozla 15 gün boyunca uygulama ile plazma, idrar, kalp, karaciğer, böbrek derişimlerinin incelendiği bir çalışmada gösterilmiştir ki; plazmada ve böbrekte 60 dakikada, karaciğerde 30 dakikada, kalpte 120 dakikada maksimum derişime ulaşır. Bu sonuçlar resveratrolün emiliminin çok çabuk olduğunu, dokulara çok çabuk taşındığını ve idrar düzeyleri değerlendirildiğinde büyük oranda idrar yolu ile atıldığını göstermiştir (6,21).

1.2.5 Resveratrolün Etkileri

Resveratrolün etkileri günümüze kadar birçok dokuda araştırılmıştır. Antioksidan, antitrombosit, kalp koruyucu, damar gevşetici, anti kanserojen, ve anti-inflamatuvar etkileri gösterilmiş olmakla birlikte etki mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır (9,22).

1.2.5.1 Resveratrolün Antioksidan Etkileri

Meyve ve sebze içeren diyetlerin bazı kronik hastalıkları azalttığına dair birçok epidemiyolojik kanıt mevcuttur. Polifenoller, özellikle şarapta, çayda, ve sebzelerde bulunan flavanoidler güçlü antioksidanlardır (12,23).

Kırmızı şarap, bir trifenolik bileşik olan resveratrol içerir. Aktif kısmı intestinal sistemde açığa çıkan konjuge bir bileşiktir. 1993 yılında, bakırla indüklenmiş Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) peroksidasyonunda, kırmızı şarapta bulunan resveratrolün antioksidan etkisinin olduğunu ilk olarak gösterilmiş ve

resveratrolün güçlü antioksidan özelliğini bakırı çökeltme etkisine ve antiradikal etkisine bağlamıştır (9,12,23).

Resveratrolün antioksidan özelliğinin ve özelliklede peroksi radikal süpürücü etkisinin kalp koruyucu etkilerinden sorumlu olabileceği düşünülmektedir. İskemi ve iskemi-reperfüzyon hasarı ile dokuda lipit peroksidasyonu artmakta ve bunun sonucunda peroksi radikaller oluşmaktadır. Yapılan çalışmalarda resveratrolün koroner perfüzyondaki lipit peroksidasyonunun göstergesi olan malonaldehid düzeylerini anlamlı oranda azalttığı saptanmıştır. Peroksi radikal süpürücü aktivitesinin peroksi radikal süpürücü olarak bilinen “trolox” ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha fazla olduğu, ayrıca infarkt alanında da anlamlı azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (23). Demir ve bakır iyonlarının düşük dansiteli lipoproteinlerin peroksidasyonunu artırdığı bilinmektedir. Bu iyonlarla yapılan çalışmada lipit peroksidasyonunun göstergesi olarak malondialdehid, serbest radikal süpürücü etkinin değerlendirilmesinde “1, 1-diphenyl-2-picryl-hydrazyl” ölçümü yapılmış ve resveratrol bunların düzeylerinde anlamlı azalmaya yol açmıştır. Bakır ile uyarılan lipid peroksidasyonunu azaltıcı etkisi “Quercetin”, “Catechin” ve “Epicatecin” gibi diğer fenollerle karşılaştırıldığında resveratrolün daha potent olduğu gösterilmiştir. Bilindiği gibi serbest radikaller DNA hasarına neden olmaktadır. Resveratrolün potent hidroksil radikal süpürücü özelliği ile DNA kırılmalarını azalttığı ortaya konmuştur (23).

Resveratrol membran lipidlerinin peroksidasyonunu inhibe eder. Düşük dansiteli lipoproteinlerin (LDL) çoklu yağ asitleriyle özelliklerinin değiştirilmesinin ateroskleroza sebep olduğu bilinmektedir. 10 µM konsantrasyondaki resveratrol, LDL peroksidasyonunu kırmızı şaraptan ekstre edilmiş polifenol karışımdan daha fazla inhibe etmiştir. Flavonoidler daha iyi serbest radikal süpürücü olmalarına rağmen resveratrol esas olarak bakırla şelasyon yaparak etkisini göstermektedir. Resveratrolün her iki izomerinin de eşit oranda serbest radikal süpürme yeteneği olmasına rağmen cis izomerinin şelat yapma kapasitesi trans izomerinin yaklaşık yarısı kadardır. Trans resveratrolün bakırla şelasyon yapabilme afinitesi yüksek olduğundan in vivo şartlarda çok kullanışlıdır. Resveratrol, membran lipidlerinin

oksidasyonunu önleyerek canlı oksidatif stres kaynaklı doku harabiyetini önler. Trans resveratrol ve Vitamin C ve/veya Vitamin E gruplaşması ile oluşturulan kombinasyonlarına göre tek başına resveratrolün hücre koruyucu özelliğinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu sonuca göre resveratrol sadece antioksidan ve antimutajenik değil aynı zamanda hücre ölümünü de azaltan bir bileşiktir (12,15,20).

İskemi sonrası reperfüzyonda gözlenen patofizyolojik değişikliklerin mekanizması halen tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Reaktif oksijen deriveleri (superoksit anyonu, hidroksi radikalleri, hidrojen peroksit) ve hücre içi kalsiyum iyonu düzeylerindeki değişim suçlanmaktadır. Antioksidanlarla ön tedavinin reperfüzyonda oluşabilecek hasarı azalttığı gösterilmiştir. Resveratrolün geçici iskemi oluşturulan sıçan kalbinde iskemi-reperfüzyon hasarına bağlı aritmileri ve kardiyak hasarı azalttığı gösterilmiş ve bu etki antioksidan aktivitesine ve endotelial nitrik oksit oluşumuna bağlanmıştır (8,24).

Kronik etanol alımının beyin dahil bir çok organda reaktif oksijen türleri ve lipid peroksidasyonu ile oksidatif hasara yol açtığı bilinmektedir. Sıçanlarda etanol ile oluşturulan nöronal hasara resveratrolün etkisi değerlendirilmiştir. Etanol alan sıçanlarda kortikal alanda lipid peroksidasyonuna oldukça hassas olan Na-K ATPaz ve dopamin uptake taşıyıcı protein aktivitesinin azaldığı, resveratrol verilen grupta ise bu nörodejeneratif değişikliklerin olmadığı ortaya konmuştur. “Dental girus”da etanol alan grupta siklooksijenaz-2 mRNA’sında artış saptanırken resveratrol alan grupta bu artış saptanamamıştır. Bu etkiler resveratrolün lipid peroksidasyonunu önlediğini ve siklooksijenazı inhibe ettiğini düşündürmüştür. Benzer bir çalışma dopaminerjik nöronal hücreler olan PC12 hücrelerinde yapılmıştır. Etanolün lipid peroksidasyonunu artırdığı hücre ölümüne yol açtığı ve resveratrol 2×10^{-5} M derişimde etanolün bu etkilerini önlediği gösterilmiştir (8,24).

1.2.5.2 Trombosit Agregasyonu Üzerine Etkileri

Trombositler, damar endotelindeki herhangi bir çatlağı kanın akışkanlığından ödün vermeksizin tamir ederek, hızlıca hemostazis oluşumuna katkıda bulunur. Damar

zedelenmelerine yanıt olarak trombositler hasarlı damarların subendotelial matriksine yapışır. Zedelenmiş yüzeyin üzerine yayılarak gelişmekte olan trombosit agregasyonunu ve trombus içinde yeni trombositlerin toplanmasına neden olurlar. Bu yaralı endoteli iyileştirmek için normal fiziksel bir yanıttır. Trombosit agregasyonunun uygunsuz kontrolü ve fazla aktivitesi trombozise neden olarak damar lümeninin tıkanmasına neden olabilir. Trombotik alana yapışan trombositler ve siklerotik lezyona tutunan trombositler kan akışını bozar (25-27).

Trombosit agregasyonu araşidonik asidin siklooksijenaz yoluyla sentezlenen TxA_2 ile tetiklenir. Aynı yolla oluşan PGI_2 ise agregasyonu bozucu etkiye sahiptir. Bu ikili ürün arasındaki yarışmanın trombosit kaynaklı feratonin ve trombosit aktive edici faktör (platelet activating factor, PAF) da katılır. Bu iki ürün trombosit agregasyonunu hızlandırırken endotel kaynaklı bir başka ürün nitrik oksit de trombosit agregasyon ve adhezyonunu engellemeye çalışır. Nitrik oksidin agreg olmuş trombositler üzerinde disagrege etkisi de vardır. Trombosit agregasyonunu tetikleyen ajanların, trombositlerde hücre içi, serbest Ca^{+2} düzeyini arttırdıkları, agregasyon bozan ajanların ise Ca^{+2} düzeyini düşürdükleri saptanmıştır. Sağlıkta trombosit adherazyonu ve agregasyonu iki antitrombositer ürün PGI_2 ve nitrit oksitle sürekli engellemeye çalışırlar (18,28).

İnsan nötrofillerde araşidonik asidin ana yolu olan 5-lipooksijenaz ve 15-lipoksijenaz ürünleri lökotrienlerin inflamatuvar reaksiyonların güçlü mediatörleri olduğu saptanmıştır. Bu ürünler ateroskleroz oluşumunda kritik bir rol oynamaktadırlar. Resveratrolün bu yolağı inhibe ettiği gösterilmiştir. Trans resveratrol trombosit agregasyonunu hücre içine Ca^{+2} akışını inhibe ederek de engellediği bildirilmiştir (18,29).

Resveratrolün TxB_2 ve lipoksijenaz ürününü lökotrienlerin oluşumunu inhibe ettiği saptanmıştır. Ayrıca 10^{-3} mol/L resveratrolün araşidonik asidin neden olduğu trombosit agregasyonunu inhibe ettiğide gösterilmiştir. Resveratrolün, trans ve cis izomerleri antiagregan özellik açısından karşılaştırıldığında, trans izomerin cis-izomerden daha az aktif olduğu gözlemlenmektedir (15,18).

1.2.5.3 Resveratrolün Vazodilatatör Etkisi

Resveratrolün damar düz kası üzerindeki gevşetici etkisi bilinmektedir. Buna göre resveratrolün 5-70 μM 'lık konsantrasyonlarda hem noradrenalin hemde KCI ile prekontraktile edilmiş dokularda gevşemeye sebep olduğu bulunmuştur. Ayrıca resveratrolün gevşetici etkisi rezistans arterlerden daha büyüktür (30).

Resveratrolün ve kırmızı şarabın potansiyel kardiyoprotektif özelliklerinin yanında, damar tonusunu düzenleme, endotel fonksiyonunu sürdürme gibi etkileri de tespit edilmiştir. Kırmızı şaraptaki polifenollerin endoteli sağlam aorta halkalarında oluşturduğu vazodilatatör etkiden, endotel hücrelerinin varlığı ve endotel hücrelerindeki Ca^{+2} düzeyinin artışının sorumlu olduğu belirtilmiştir. Üzümde bulunan ekstrenin endoteli sağlam olan sıçan aorta halkalarında fenileftin ile oluşturulan kasılma yanıtlarında anlamlı gevşeme yanıtı oluşturduğu, endoteli çıkarılmış halkalarda ise etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Umblikal ven endotel hücrelerinin 20 saat kırmızı şarabın alkolik olmayan ekstraları ile inkübe edilmesiyle NO sentezinin 3 kat arttığı gösterilmiştir (31). Resveratrolün kimyasal yapısı ve biyolojik etkileri östrojene benzemesi onun fitoöstrojen olduğunu düşündürmüştü de bu etkilerin östrojen reseptör blokerleri ile geri döndürülemediği gösterilmiştir (32). Resveratrolün histamin ile oluşturulan kasılma yanıtlarını geri döndürdüğünü gösterilmiştir. Potasyum kanal blokeri tetraetilamonyum ile inkübe edildikten sonra histaminle oluşturulan kasılma yanıtları aynı dokuda resveratrol ile inhibe edilmiştir. Sodyum florid ile oluşan kasılma doz bağımlı olarak inhibe olmuştur. Adenosin kendine özgü reseptörlere bağlanarak hücre içi protein kinazları aktive eden ve kalsiyum hareketlerini düzenleyen çok kısa yarılanma ömrüne sahip nükleotiddir. Egzersiz, doku hipoksisi, dipiridamol verilmesi adenosin nükleotidlerin hücresel alınımı artırmaktadır. İnfüzyon olarak verilen resveratrolün kan adenosin düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir. İskemi öncesi verilen resveratrolün ise iskemi-reperfüzyon hasarını önlediği, bunu da adenosin salınımını artırarak yaptığı sıçan kalbinde gösterilmiştir (28,33).

1.2.5.4 Antiinflamatuvar Aktivitesi

Resveratrolün bu aktivitesinin proteazlar, kompleman sistemi, bradikininler, NO, sitokinler, adezyon molekülleri ve prostaglandinler gibi inflamasyondan sorumlu tutulan maddelerin oluşumunu engelleyerek gösterdiği düşünülmektedir (33,34).

Trans-resveratrolün antioksidan ve antiinflamatuvar etkisinin, immun sistem hücrelerinde inflamatuvar sitokinleri düzenleyerek ortaya koyduğu bilinmektedir. İnvitro ortamda trans-resveratrolün naturel killer hücrelerinin sitotoksitesini azalttığı, CD4 ve CD8 T lenfositlerinde de sitokin üretimini düşürdüğü gösterilmiştir. Resveratrolün hücrel toksisiteyi azalttığı, lenfosit proliferasyonunu baskıladığı, lenfosit kaynaklı interlökinlerin ve tümör nekroz faktörün (TNF- α) üretimini azalttığını gösterilmiştir. İnvitro olarak üretilen TNF- α , interlökin 1 β ve interlökin 6'nın resveratrol ile baskılandığı gösterilmiştir. Fare karaciğer perfüzyon modeli ve böbrek perfüzyon modelinde resveratrolün tirozin kinaz aktivitesini inhibe ederek, permeabilityi azalttığı ve antiinflamatuvar etki gösterdiği düşünülmüştür (33,34).

1.2.5.5 Resveratrolün Antikarsinojenik Etkisi

Birçok dokuda antikanserojen etkisi gösterilen resveratrolün, etki mekanizmaları gün ışığına çıkarılmayı beklemektedir. Resveratrol hücre farklılaşmasını inhibe ederek kanserin ilerlemesini kontrol altına alabilmektedir. Resveratrolün maymun deri kanseri modelinde preneoplastik lezyon gelişimini ve tümör oluşumunu engellediği gösterilmiştir. Resveratrolün insan meme epitel hücresinde zaman ve doza bağımlı olarak proliferasyonu durdurduğu gösterilmiştir (35). Resveratrol tedavisi ile yaşayabilir hücre sayısının azaltıldığı ve hipertrofi gelişiminin önlendiği gösterilmiştir. Bu etkilerinin siklo oksijenaz enzimi (COX) oluşumunun protein kinaz C yolu üzerinden inhibisyonu ile olduğu gösterilmiştir (10,35).

Apoptozis (programlanmış hücre ölümü) hücre çoğalması ile ölümü arasındaki dengede kritik bir rolü vardır; bununla beraber kanserin oluşumu ve

gelişimini önleme noktasında da önemlidir. Birçok sitotoksik ve sitostatik kanser ilacının kanser hücreleri için apoptozis etkilediği bilinmektedir. İnsan promyleositik lösemi hücrelerinde resveratrolün hücrelerin çoğalmasını inhibe ettiği, apoptozisi etkin kıldığı, antiapoptotik oncoprotein Bcl-2 artışını engellediği ve DNA da kırılmalara neden olduğu gösterilmiştir. Resveratrolün lenfoblast hücrelerinde apoptozisi artırdığı bilinen p53 aktivitesini ve p53 protein artışını belirgin şekilde artırdığı ortaya konmuştur (36).

Özellikle tütün kullanımı gibi çevresel ajanlarla vücuda yüksek oranlarda alınan polisiklik aromatik hidrokarbonlar, dioksin ve benzopirinler kanserojenik ve mutajenik etkilere sahiptir. Sperm sayısında azalmaya ve anormal sperm sayısında artışa neden olarak, erkek fertilesinde de olumsuz etkilere yol açmaktadır. İnsan meme kanseri hücrelerinde dioksin ve benzopirinlerin arilhidrokarbon aracılı kanserojenik etkilerinin resveratrol ile azaltılabildiğini göstermiştir (37).

Kanser tedavisinde büyük yer tutan tirozin kinaz grubu enzimlerin inhibisyonun insan plasental ve prostatik adenoma hücrelerinde çalışıldığı bir çalışmada resveratrolün olumlu etkileri tespit edilmiştir.

Nitrik oksidin tümör gelişiminde, yayılımında, anjiyogenezinde ve tümör hücrelerinin migrasyonunda etkili olduğu murin meme tümörü ile ilgili bir çalışmada gösterilmiştir. Birçok insan kanserlerinde NOS aktivitesinin arttığı da bilinmektedir. Lipopolisakkarit (LPS) ile uyarılmış peritoneal eksuda makrofajlarının NO oluşturmaları resveratrol ile baskılanmıştır. Ayrıca DNA sentezini baskıladığı, apoptozisi indüklediği ve hücre siklusunda hücreleri G₀/G₁ fazında durdurma gibi etkileri saptanmıştır. Resveratrolün hepatik metastatik invazyonu önlediği ve melanom hücrelerinden hazırlanan invitro bir düzenekte hücre çoğalması ile reaktif oksijen türevlerini azalttığı gösterilmiştir (11).

Resveratrol tüketimi ile göğüs kanseri riskinde azalma olduğu çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir. Resveratrolün estrogen reseptör bağımlı meme kanser hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Resveratrolün kalp damar

sistemi üzerindeki olumlu etkileri, onun estrogen benzeri biyolojik aktiviteleriyle iyi bir şekilde ilişkilendirilmektedir. Jang ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 25µM resveratrol uygulanan farelerde cilt tümörlerinin sayısı % 98 oranında azalmış ve tümörlü fare sayısı da % 88 oranında azalmıştır. Resveratrolün antitümör etkisinin ribonükleotid redüktaz, DNA polimeraz, protein kinaz C, siklooksijenaz-2 aktivitelerinin inhibisyonu, karsinogenezin inhibisyonu, apoptotik hücre aktivasyonuna bağlı olabileceği bildirilmiştir (40). 23mg/l dozda Resveratrolün 10 gün boyunca farelere içme suyu içerisinde veya oral olarak 20 mg/kg dozunda günde iki kez uygulanması sonucunda kanserli hücrelerin büyümesi engellenmiştir (41). İnsan plasenta mikrozomlarında kırmızı şarap ekstralarının aromataz enzimini inhibe ettiği gösterilmiştir. Meme dokusunda, aromataz enziminin aşırı miktarda eksprese olduğu, dişi transgenik farelerin 3 hafta boyunca gavajla oral olarak 100 µl kırmızı şarap ekstralarıyla beslenmesi sonucu, hiperplazinin ortadan kalktığı, aromatazın aşırı eksprese olmasına bağlı olarak gerçekleşen neoplastik değişikliklerin azaldığı gösterilmiştir. Göğüs kanseri hücre dizisi MCF-7 aro hücrelerinde resveratrolün aromataz enzimini inhibe ettiği gösterilmiştir (42).

1.2.5.6 Östrojenik Etki

Trans resveratrolle, sentetik östrojen dietilstilbesterol arasında yapı benzerliği olduğundan, östrojenik aktiviteye sahip olabileceği düşünülmüştür. Östrojenin insan meme adenokarsinom hücrelerinde resveratrol ile östrojen reseptörlerine bağlanmada yarıştığı gözlemlenmiştir. Resveratrol ve soya fasulyesi izoflavanlarının perimenapozal ve postmenapozal kadınlarda arteriyel kompliansı belirgin olarak düzelttiği saptanmıştır (43).

Resveratrolün sayılan etkilerinin yanında çeşitli hücresel ve moleküler etkileri de vardır. Çalışmalarda trans-resveratrol, dietilstilbesterol (DES) ve östradiolün yapısal benzerliklerinden ve resveratrolün fitoöstrojen olarak sınıflanmasını sağlayan östrojen yanıt sisteminin düzenlemesinden söz edilmektedir (14). Östrojenler klasik olarak kadın hormonu olarak bilinir. Ancak östrojen sentezi, erkek üreme sisteminde androjen hormonları kontrolünde bir miktar gerçekleşmektedir. Östrojen; erkek

üreme döngüsünde nöroendokrin feedback ile kontrol edilerek testisten ve androjenlerden lokal aromatzasyonla üretilir. Bu üretim testisin parakrin fonksiyonu dahilinde gerçekleşir. Bu bilgilere dayanılarak yapılmış bir çalışmada yapısal olarak östrojenlere benzeyen trans-resveratrolün yetişkin sıçanlarda spermatogenez ve testis üzerine sağaltıcı etkisi araştırılmış ve oral resveratrol sağaltımı ile sıçanlarda spermatozoa üretiminde artış görülmüş ve herhangi bir yan etkiye rastlanmamıştır (44).

1.2.5.7 Resveratrolün Testis Üzerine Etkileri

Normal dokuda resveratrol etkisini araştıran bir çalışmada testislerin makroskopik görünüm ve ağırlık açısından farklılık göstermediği, ancak resveratrol verilen grupta seminifer grup dansitesinin ve spermatozoa sayısının daha yüksek bulunduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada anomalili spermatozoa oranının daha düşük, serum LH, FSH ve testosteron düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu değişikliklerin nedeninin hipotalamus-hipofiz-gonad aksının resveratrol tarafından uyarılması olduğu bildirilmektedir (33,44).

Testiste torsiyonla gerçekleştirilen iskemi-reperfüzyon hasarı sonrası resveratrol verilen sıçanlarda germ hücre apoptozisinin anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir. Benzer bir çalışmada resveratrol verilen grupta torsiyon sonrası doku MDA düzeylerinin anlamlı olarak düşük; GSH seviyesinin ise anlamlı olarak yüksek bulunduğu gösterilmiştir. Sigaradaki toksik maddelerden Benzopirenin kullanılarak DNA hasarı ve apoptozis oluşturulan testis modelinde resveratrol verilmesinin spermatozoa parametrelerindeki bozulmayı anlamlı miktarda azalttığı gösterilmiştir (33,44).

1.2.5.8 Lipid Profili Üzerine Etkisi

Resveratrolün rat lipid metabolizmasına faydalı olduğu yaklaşık 20 yıl önce bulunmuştur. Yapılan son çalışmalarda, insan hepatokarsinom hücreleri normal

karaciğer parankim dokusunun fonksiyonlarına sahip olan Hep G2 kullanılarak yapılmıştır. Araştırmacılar, ortamda trans-resveratrol arttığında intraselüler apoB konsantrasyonunda anlamlı bir düşüş gözlemlemişlerdir. Bununla beraber, kolesterol esterleri ve triaçilgliserol sekresyonu azalmıştır. Bu durum daha az oranda VLDL ve LDL üretildiğini düşündürmüştür. Bazı gözlemler resveratrolün, ateroskleroza karşı koruyucu etkisini göstermiştir (15).

Resveratrolün lipid peroksil radikallerini süpürerek lipid peroksidasyonunu inhibe ettiğini gösterilmiştir. Diyet içinde 20 gün boyunca 50-100 mg/l resveratrol desteğinin LDL ve VLDL (çok düşük dansiteli lipoprotein) düzeylerini düşürdüğü ve bunun feçes içinde safra asitlerinin atılımındaki artışa paralel seyrettiği saptanmıştır (45). Erkek hamsterlarda yapılan bir çalışmada kırmızı şarabın ateroskleroza inhibe ettiği gösterilmiştir (46). Hepatomalı sıçanlara 20 gün boyunca 50 ppm resveratrol uygulanmasının serum lipid peroksid düzeylerini ve doz bağımlı olarak serum trigliserit, VLDL, LDL kolesterol düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir. Bu da resveratrolün hipolipidemik etkisi olduğunu göstermektedir (45).

1.2.5.9 Resveratrolün İskemi Reperfüzyon Hasarından Koruyucu Etkisi

Erkek sıçanlarda yapılan çalışmalarda alkolsüz kırmızı şarap ekstresinin ve resveratrolün kalbi iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruduğu gösterilmiştir (47). 25 mg/mL resveratrolün içme suyu içinde 15 gün boyunca sıçanlara verilmesi sonucunda, Langendorf perfüze sıçan kalplerindeki iskemi-reperfüzyon hasarının belirgin olarak azaldığı rapor edilmiştir. Bu koruyucu etkinin, kısmen nitrik oksit sentezindeki artışa bağlı olarak ortaya çıktığı ileri sürülmüştür (48). Hung ve ark., 10 µM resveratrolün Langendorf perfüze sıçan kalplerinde süperoksit oluşumunu ve infarkt alanını azalttığını göstermişlerdir. Resveratrolün izole perfüze sıçan kalplerinde 10 µM infarkt alanını küçülttüğü, MDA düzeylerini düşürdüğü, oksidatif hasarı önleyerek kalbi iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruduğu gösterilmiştir (49).

Resveratrolle 15 dakika 10 μ M perfüze edilen fare kalplerinde, 25 dakikalık iskemiye izleyen 2 saatlik reperfüzyonu izleyen süreçte, resveratrolün iNOS ekspresyonunu indüklediği ve bu artışa paralel olarak reperfüzyona bağlı iskemik alanı küçülttüğü saptanmıştır. Kalpte resveratrolün ön koşullayıcı etkisinde iNOS' un önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür (50). İzole sıçan kalplerinde 30 dakikalık iskemiye izleyen 2 saatlik reperfüzyon periyodundan önce kalpler 15 dakika 10 μ M resveratrol veya 10 μ M resveratrol ve 100 μ M L-NAME veya 10 μ M resveratrol ve 100 μ M iNOS blokörü olan aminoguanidin ile perfüze edilmiştir. 10 μ M resveratrol ile perfüze edilen kalplerde, iskemi sonrası dolum basıncı ve aortik akış gibi parametrelerle ölçülen ventriküler fonksiyonun iyileştiği, miyokardiyal infarkt alanının küçüldüğü ve resveratrolün oluşturduğu bu olumlu, kalbi koruyucu etkilerin L-NAME ve aminoguanidin varlığında tamamen ortadan kalktığı gösterilmiştir. Resveratrolle perfüze edilen kalplerde 30 dakika reperfüzyondan itibaren 60 dakika ve 120 dakika reperfüzyondan sonra iNOS mRNA ekspresyonu anlamlı şekilde artmış ve aminoguanidin preinkübasyonu yapıldığında iNOS mRNA ekspresyonlarındaki artış kaybolmuştur. Bu çalışmayla resveratrolün kalpte ön koşullayıcı etkisinde nitrik oksidin rol oynadığı gösterilmiştir(51). Bu çalışmalardan farklı olarak, erkek Sprague Dawley sıçanlara 0.5 veya 1 mg/kg i.p. resveratrol enjekte edildikten 60 dakika sonra koroner arter oklüzyonu ve ardından reperfüzyon yapıldığı bir çalışmada, kontrol hayvanlarda oklüzyon ve reperfüzyondan sonra iNOS protein ekspresyonunun arttığı fakat, oklüzyon öncesi resveratrol infüzyonu yapıldığında iNOS indüksiyonunun ortadan kalktığı gösterilmiştir. Kontrol hayvanlarında, oklüzyon öncesi ve sonrasında eNOS ve nNOS ekspresyonlarında bir farklılık gözlenmediği fakat, resveratrol uygulanan hayvanlarda oklüzyon sonrasında eNOS ve nNOS protein ekspresyonlarında anlamlı artış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca resveratrolün iNOS mRNA ekspresyonunu azalttığı, eNOS mRNA ekspresyonunu etkilemediği gösterilmiş ve iNOS ekspresyonu üzerindeki etkisinin transkripsiyonel seviyede eNOS üzerine etkisinin de protein düzeyinde olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, resveratrol uygulanan hayvanlarda iskemiyle indüklenen aritmilerin şiddeti ve sıklığı azalmış ve L-NAME verildiğinde bu etki ortadan kalkmamıştır. Oluşan bu antiaritmik etkinin, nitrik oksitten bağımsız mekanizmalarla muhtemelen de serbest radikal süpürücü etkiden kaynaklanabileceği gösterilmiştir (52). Tavşanlarda iskemi

öncesinde 10 mg/kg resveratrol infüzyonu ve 100 µg/kg resveratrol inkübasyonu yapıldığında, resveratrolün spinal kordu iskemi-reperfüzyon hasarından koruduğu gösterilmiştir. Bu yararlı etki iskemik spinal kord dokusunda oksidatif stresin azalmasına (53) ve nötrofil göçünde azalmaya bağlı olarak gerçekleşmektedir. Erkek Wistar sıçanlara 0.23 µg/kg dozda verilen resveratrolün sıçanlarda renal iskemi reperfüzyon hasarı sonucu ortaya çıkan mortaliteyi %50'ye varan ölçülerde azalttığı gösterilmiştir (54). Erkek Wistar sıçanlarda 21 gün boyunca 20 mg/kg i.p. trans-resveratrol sağaltımının ise serebral arter oklüzyonu sonucu ortaya çıkan fokal iskemi alanını, MDA ve glutasyon düzeylerinde ki düşmeye paralel olarak azalttığı saptanmıştır (6,55).

Bir antioksidan olan resveratrol, oksidatif stresi önleyerek iskemi/reperfüzyon hasarında koruyucu etki yaratmaktadır. İskemiden önce resveratrol uygulanması ile bu etki daha da belirgin olarak ortaya çıkmaktadır (56).

Yapılan bir çalışmada resveratrolün hemodinamik etkileri araştırılmış bu amaçla dört grup oluşturulmuştur. Stabilizasyon periyodunun sonunda sistolik basınç değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamamış ($P>0.05$). Reperfüzyon döneminde alınan tüm ölçümlerde Grup 1 ve Grup 2 arasında farklılık saptanamamış ($P>0.05$). Ancak reperfüzyon döneminde Grup 3 kalplerden elde edilen sistolik basınç değerleri Grup 1 ve 2'den istatistiksel olarak farklı çıkmıştır. ($P<0.05$). Grup 4 sistolik basınç değerleri ise diğer üç gruptan da belirgin olarak düşük çıkmıştır. Stabilizasyon döneminde elde edilen diyastolik basınç değerleri gruplar arasında anlamlı farklılık içermemiştir. Reperfüzyonun 10. , 20. ve 30. dakikalarında alınan değerlere göre Grup 1 ve 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamış ($P>0.05$). Ancak Grup 3'de kaydedilen diyastolik basınç değerleri reperfüzyonun her üç döneminde de Grup 1 ve 2'den anlamlı olarak yüksek çıkmıştır. ($P<0.05$). Yapılan çalışmalarda resveratrolün iskemiden koruyucu etkileri 10-6 ile 10-9 g/kg aralığında farklı dozlarda araştırılmış ve en etkili dozun 10-6 g/kg olduğu gösterilmiştir. Gruplar içinde iskemi sonrası en iyi hemodinamik performansı iki hafta ilaç uygulanan gruplar göstermiştir. Doğada üzüm kabuğunda bol miktarda bulunan resveratrol, kalp dokusu üzerinde iskeminin zararlı etkilerinden koruyucu

özelliğe sahiptir. Özellikle genel iskemiye maruz kalmış kalplerde, reperfüzyon döneminde hemodinamik performansı arttırdığı ortaya konulmuştur (56).

1.3 İSKEMİ VE REPERFÜZYON

İskemi; bir takım etkenler sonucunda dokulara giden kan akımının, hücrenin temel fonksiyonlarını karşılamak için gerekli olan düzeyin altında kalması durumudur. İskemik hasar hücre hasarlarının en sık görülen tiplerinden biridir. İskemi reperfüzyon hasarında rol alan olaylar dizisi son derece karmaşık olmakla birlikte tam olarak aydınlatılamamıştır. İskeminin süresi, etkilenen doku ve canlı türü iskemik hasarın mekanizmalarını değişik biçimde etkilemektedirler. İskeminin ve reperfüzyonun rolleri ise ayrı ayrı önem taşımaktadır. Oksijen hücresel fonksiyonların temel yakıtıdır. İskemi sonrası hücresel oksijenizasyon azlığı, oksidatif fosforilasyonun yapılamamasına ve hücrenin yaşamsal fonksiyonları için gerekli adenozin trifosfat (ATP) yetersizliğine neden olur. Aerobik metabolizma ile normal hücre fonksiyonu için gerekli yüksek enerjili fosfat bağları oksidatif fosforilasyon ile sağlanırken, iskemi süresince dokulara gerekli oksijen taşınmadığından bu süre boyunca oksidatif fosforilasyon yapılamaz ve ATP anaerobik metabolizma ile elde edilmeye çalışılır. Anaerobik metabolizma ile elde edilen enerji çok azdır ve dokularda laktik asidin birikimine yol açarak asidoza neden olur. Hücre enerji depolarının tükenmesi ve asidoz, normal enzim kinetiğini değiştirir ve hücre membranının her iki tarafındaki iyon gradientinin korunamamasına, iyonik homeostazın ve hücrenin metabolik fonksiyonlarının bozulmasına neden olur (57-59).

Hücresel homeostazın bozulup hücresel nekroz ve hücre ölümünün gerçekleşmesi patolojik bir süreçtir. Bu süreç tek bir etyolojik faktöre bağlanmamakla birlikte değişik faktörler suçlanmaktadır. İskemik hasarın derecesini belirleyen faktörler iskeminin süresi, iskeminin genişliği ve dokunun iskemiye duyarlılığıdır. Farklı dokuların iskemiye duyarlılıkları farklıdır. Kas hücreleri iskemiye uzun süre dayanabildikleri halde sinir hücrelerinde geri dönüşümsüz hasarlar dakikalar içerisinde meydana gelebilir (57).

İskemi sırasında oksijen yokluğuna bağlı olarak, mitokondriyel elektron transportu azalmakta ve oksidatif fosforilasyon kapasitesi giderek düşmektedir. ATP sentezinin durmasına karşın ATP kullanımı sürmekte ve ATP hidrolizi

sonucunda oluşan adenozin difosfat (ADP) konsantrasyonu artmaktadır. Yapılan bir çalışmada, iki saat süre ile kısmi iskemi uygulanmış intestinal dokuda, iskemi sonrası ATP konsantrasyonunun iskemi öncesi konsantrasyona göre %40 azaldığı ve hipoksantin miktarının da 7,6 kat arttığı bulunmuştur. Blum ve ark. Tam iskemi uygulanmış intestinal dokuda, iskemiden yirmi dakika sonra ATP'nin tamamen tükendiğini ve iskemiden otuz dakika sonra da intestinal dokuda geri dönüşümsüz hasarların oluştuğunu yaptıkları çalışmada tespit etmişlerdir (60).

İskemi süresince enzimlerin kinetiği için gerekli olan enerji sağlanamadığından hücre membranındaki iyon kapılarının dengesi bozulur. Hücre içine sodyum (Na^+) iyonu ve su girerken, potasyum (K^+) iyonu intertisyuma çıkar. Hücre içinde artan kalsiyum (Ca^{2+}) iyonu mitokondri membranının fonksiyonunu bozar. Mitokondrilerde şişme ve destrüksiyon meydana gelir. Ayrıca endoplazmik retikulumun veziküllenmesi, lizozomların şişerek patlaması, enzim ve proteinlerin kaybı, doymamış yağ asitleri ile reaksiyon sonucu lipid peroksidasyonu, selüler kompartmanların dağılması ve hücre zarının bütünlüğünün bozulması ile hücre ölümü gerçekleşir. Reperfüzyon ise kanlanması bozulmuş dokulara yeniden kan akımının sağlanmasıdır. Böylelikle iskemik dokulara oksijen sunularak enerji akışı yeniden sağlanır ve ortamda biriken toksik maddeler uzaklaştırılır. İskemik dokulara yeniden kan akımının sağlanması dokunun yaşaması için gerekli iken, iskemi sonrası ortaya çıkan süperoksit anyonlar, reperfüze edilen dokularda oksijen ile reaksiyona girerek, genel bir elektron alıcısı olan süperoksit radikallerini oluşturur. Serbest radikaller, hücrede protein karbonhidrat ve lipid yapısındaki DNA'da, enzimlerde ve membran yapısında yaptıkları değişikliklerle, demir bağımlı lipid peroksidasyonuna, nötrofil aktivasyonuna neden olurlar. Hücreye hızlı Ca^{+2} akışı ile fosfolipaz A^2 aktivasyonu tetiklenir ve araşidonik asit metabolitleri artar. Mezenterik iskemi boyunca azalmış oksijen sunumu intestinal mukozada yüksek oranda bulunan ksantin dehidrogenazın kalsiyum aracılı proteolitik bir işlem ile ksantin oksidaza dönüşmesine neden olur. Ksantin oksidaz sistemi, lipid peroksidasyonu, aktive olan nötrofiller, dolaşıma katılan toksik ürünler lokal doku hasarını artırır veya sistemik hasarlara neden olabilirler. Reperfüzyon sonrası olan hasarın iskemiden daha fazla olduğu ilk kez 1986 yılında gösterilmiştir. Dört saatlik intestinal iskeminin, üç saat

iskemi ve bir saat reperfüzyon hasarından daha az olduğu, bunun nedeninin reperfüzyon sonrası gelişen serbest oksijen radikalleri olduğu ortaya konulmuştur (62).

1.3.1 İskemi Reperfüzyon Hasarında Rol Oynayan Faktörler

IR hasarında, doğrudan yada dolaylı yollardan katkıda bulunan birçok kimyasal olay ve madde sonuç olarak serbest oksijen radikallerinin ortaya çıkmasına neden olarak hasara katkıda bulunurlar (63-65).

Bu faktörler:

- Ksantin oksidaz yolu ile oluşan serbest oksijen radikalleri
- Nötrofillerin aktivasyonu ile oluşan serbest oksijen radikalleri
- Endotelial faktörler
 - > Araşidonik asit metabolitleri > Prostaglandin (PG₂)
 - > Tromboksan A₂
 - > Lökotrien B₄
 - > Nitrik oksit (NO⁻) > Endotelin
- Trombosit aktivite edici faktör (PAF)
- Komplemanlar
- Sitokinler
- Prostaglandinler
- Katekolamin oksidasyonu (62,64)

1.3.2 Serbest Oksijen Radikalleri

Serbest radikal, dış orbitalinde tek sayıda elektron bulunduran bir atom veya moleküldür. Dış orbitalde iki ile bölünmeyen elektron varlığı, atom veya molekülü

reaktif kılar. Serbest radikaller kısa ömürlü, kararsız ve ileri derecede reaktiftirler. Aerobik canlılarda temel serbest radikal kaynağının oksijen türevi radikaller olduğu kabul edilmektedir. Mitokondrinin, endoplazmik retikulumun ve nükleer membranın elektron transport olaylarında, oksidatif fosforilasyon sırasında normal hücre metabolizmalarında serbest oksijen radikalleri oluşur. Serbest oksijen radikalleri hücre içerisinde çok düşük miktarlarda bile yüksek derecede toksiktir ancak fizyolojik koşullarda oluşan serbest radikaller, radikal yakalayıcı ve antioksidan mekanizmalar ile nötralize edilirler (20,59,62,65).

1.3.2.1 Süperoksit Radikalleri

Moleküler oksijene bir elektron eklenmesi ile oluşan ilk serbest radikaldır ve normal hücre metabolizması sırasında ortaya çıkar. Hiperoksi, yangı ve iskemi-reperfüzyon gibi patolojik süreçlerde süperoksit üretimi artar. Reaktivitesi oldukça sınırlı olmasına rağmen daha ciddi hasarlara neden olan oksijen radikallerinin prekürsörü olduğu için önemlidir (62,64-65).

1.3.2.2 Hidrojen Peroksit

Gerçek bir serbest radikal olmamakla beraber, özellikle hidrofobik hücre membranlarından geçebilen, oldukça hareketli bir oksidan ajandır. Katalaz enzimi ile suya ve oksijene yıkılır. Hidrojen peroksitin tamamı zayıf oksijen bağı ile bir araya gelmiş bağlardan oluştuğu için iskemi sırasında birikmiş olan süperoksit radikali ile kolaylıkla reaksiyona girip hidroksil radikallerine dönüşür. Hidroksil radikallerinin bir elektron vermesi ile hidroksil iyonu (OH^-) ve bir hidroksil radikali (OH^\cdot) oluşur. Reaksiyonlar için gerekli elektronlar, katalizör olarak bulunan indirgenmiş demirden sağlanır. Demir serbest radikal reaksiyonlarının birçoğunda yer alır ve güçlü bir prooksidandır (65).

1.3.2.3 Hidroksil Radikali

Bilinen serbest radikallerin en güçlüsü olan bu hidroksil radikali son derece reaktif ve doku hasarından sorumlu ana radikal olarak kabul edilir. Serbest radikallerin yol açtığı hasarın büyük kısmından sorumlu olduğu düşünülmektedir (65).

1.3.2.4 Ksantin Oksidaz Reaksiyonu

Sağlıklı hücrelerde ksantin dehidrogenaz formunda bulunan enzim, iskemi ile birlikte hızla ksantin oksidaza dönüşür. Ksantin dehidrogenazın ksantin oksidaza dönüşümü intestinal dokularda en hızlıdır ve intestinal sistemde en yüksek oranda bulunur. Ksantin oksidaz; iskemi-reperfüzyon hasarının oluşumunda anahtar olarak kabul edilmektedir. İskemik dokularda ATP üretiminin aerobik yollarla yapılamaması ve bu sürede ATP tüketiminin devam etmesi hücrede enerji açlığına neden olmaktadır. ATP'nin enerjiden zengin fosfat bağları sırası ile ADP-AMP-Adenozin'e çevrilir. Adenozin ise inozin ve hipoksantine parçalanır. Normal dokularda hipoksantin ürik aside çevrilirken, hipoksine daha fazla metabolize edilemediğinden hücrede birikmeye başlar. Hipoksantin ksantin oksidaz ve oksijen ile reaksiyonu sonucu süperoksit ve hidrojen peroksit meydana gelir. İskemi süresince salınan demir, reperfüzyon aşamasında oksijen ile reaksiyona girerek hidrojen peroksitin son derece reaktif serbest oksijen radikali olan hidroksil radikale dönüşmesini sağlayan Haber-Weiss ve Fenton reaksiyonlarında katalizör olarak görev yapar. Ortaya çıkan hidroksil radikalleri çok reaktif ve kısa ömürlüdürler. Protein, polisakkarid, nükleik asid gibi birçok biyolojik madde ile reaksiyona girse de en temel özelliği hidrojen atomlarını poliansatüre yağ asitlerinden ayırmasıdır. Lipidlerin non-enzimatik yollarla parçalanmasına ve malondialdehidin (MDA) ortaya çıkmasına neden olur. MDA, iskemi-reperfüzyon çalışmalarında lipoperoksidatif stresi göstermek için kullanılan biyolojik üründür. Hücre membranının temel yapısını oluşturan yağ asitlerinin parçalanması hücre zar bütünlüğünün bozulmasına ve hücrede ödem ile karakterize hücre ölüm sürecini başlatır. Serbest radikaller ayrıca hasarlanmış dokulardaki nötrofil birikimini artırarak yangıyı tetikler (65).

1.3.2.5 Nötrofil Aktivasyonu

İskemik bölgeye nötrofil göçünün arttığından anlaşılmasından sonra IR hasarının oluşumunun anlaşılmasında serbest radikallerin etkilerinin yanı sıra, nötrofiller üzerine yapılan çalışmalar da artmıştır (66).

Aktive olan nötrofiller:

- Nikotinamid difosfonükleotid (NADPH) oksidaz sisteminden solunumsal patlama sonrası salınan serbest radikallerin salınımı
- Proteolitik enzimlerin salınımı
- Lokal hücrelerden sitokinlerin salınımı ve bu sitokinlerin daha fazla nötrofili sahaya çekmesi
- Kapiller tıkaç oluşturup “no-flow” fenomeni ile iskemi-reperfüzyon hasarına katkıda bulunur.

Serbest oksijen radikallerinin dokularda artışı ve fosfalipaz A₂'nin uyarılması sonucu araşidonik asit ürünlerinden olan lökotrien B₄'ün, nötrofillerin kemotaksisinde ve adezyonunda belirgin artışa neden olduğu gösterilmiştir. İskemik dokuda aktive olan nötrofillerin vizkoziteleri artar ve nötrofiller şekil değiştirirler. Prekapiller sfinkterlerden geçemezler ve kapiller tıkaç oluştururlar. Bu tıkaçlar reperfüzyon aşamasında kan akımının tekrar gerçekleşmemesine neden olur. Bu olaya ‘no reflow’ fenomeni adı verilir. Aktive olmuş nötrofiller, iskemi- reperfüzyon hasarına, postkapiller venüllerde birikip salgıladıkları proteolitik enzimler (kollajenaz, elastaz, katepsin G, jelatinaz) ile hücrenin yapısal matriks proteinlerinde yıkıma yol açarak endotel hücrelerinin devamlılığının bozulması ve vasküler endotel bütünlüğün hasarlanması yoluyla katkıda bulunurlar. Endotel bütünlüğünün bozulması ile ortaya çıkan sitotoksik mediyatörler, mikrovasküler geçirgenliği daha da arttırıp intertisyel alana sıvı birikimine ve dolayısı ile hemokonsantrasyonda artışa neden olmaktadır. Sonuç olarak gelişen hemokonsantrasyon da kapiller lümenin daha da daralarak perfüzyonun bozulmasına neden olmaktadır (62,66-69).

Nötrofiller ayrıca içerdikleri NADPH oksidaz ve miyeloperoksidaz (MPO) enzim sistemleri ile iskemik dokularda oksijen radikal artışına neden olur. NADPH

oksidaz, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADP) enziminin katalizörlük yaptığı bir reaksiyonla moleküler oksijeni redükte edip süperoksit anyonunun oluşumuna neden olur. Oluşan süperoksit, süperoksit dismutaz ve MPO ile bir dizi reaksiyona girerek hidrojen peroksit, hidroksil radikali, hipoklorik asit ve N-kloramin gibi daha reaktif oksijen radikallerinin oluşumuna neden olarak, doku hasarının ilerlemesine sebep olur. Dokuda nötrofil birikimi, dokunun miyeloperoksidaz aktivitesi ölçülerek indirekt olarak saptanabilmektedir. Miyeloperoksidaz enzimi dokuda polimorfonükleer lökositlere özgü bir enzimdir ve dokularda nötrofil düzeyinin tayininde kullanılır. Reperfüzyon hasarını göstermede kullanılan indirekt yöntemlerden biridir. Yapılan deneysel çalışmalarda IR yapılmış barsaklarda doku miyeloperoksidaz düzeyinin 18 kat kadar arttığı saptanmıştır (62).

Nillson ve ark. Nötrofil adheziv glikoproteinleri olan CD11, CD18 glikoproteinlerine karşı geliştirilmiş monoklonal antikolar ile yaptıkları IR çalışmalarında, nötrofillerin mukozaya infiltrasyonu önlenmiş ve epitelyum geçirgenliği azaltılarak oluşmuş bulunan doku hasarında morfolojik ve biyokimyasal parametrelerde olumlu gelişmeler izlemişlerdir. Aktive nötrofillerin endotel hücrelerinin adhezyon molekülleri ile bağlanması sonrası ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri ve proteolitik enzimler, lokal doku hasarını tetiklerken, sistemik dolaşıma geçen aktive nötrofiller akciğer, karaciğer, kalp gibi uzak organ doku hasarından sorumludurlar (62).

1.3.2.6 Araşidonik Asit Metabolitleri

İskemik süreçte hücre içine hızla kalsiyum akışının olması ya da endojen fosfolipazların inhibitörlerinin inaktivasyonu, fosfolipaz A₂'nin aktivasyonuna neden olup, oksijen radikallerinin de etkisi ile membran fosfolipidlerinden arşidonik asit metabolitlerini ortaya çıkarır. Bu ürünlerin çoğu iskemik dokuya toksiktir ve iskemi sonrası hücre membran geçirgenliğini artırır (62).

Serbest kalsiyumun iskemik süreçte hücre içindeki hızlı artışı, ksantin dehidrogenazın ksantin oksidaza dönüşmesinde ve fosfolipaz aktivasyonunda önemli

bir basamaktır. Hidrolitik bir enzim olan fosfolipaz A₂ aktivitesinin artması prostoglandin ve lökotrien artışına ve dolayısı ile nötrofillerin bölgeye çekilip yangının daha fazla artışına neden olur. İskemi-reperfüzyon hasarını önlemek için kullanılan kalsiyum antagonistleri ile hücre içine kalsiyum akışı ve dolaylı olarak fosfolipaz A₂ aktivasyonu engellenmeye çalışılır. Araşidonik asitten siklooksijenaz enzimi ile prostoglandin endoperoksit (PGH₂), lipooksijenaz enzimi ile lökotrienler oluşur. PGH₂'den prostosiklinler ve tromboksanlar oluşmaktadır. Araşidonik asit metabolitlerinin ilki olan prostoglandin I₂, fosfolipaz aktivasyonu ile endotelde, kaslarda, böbreklerde, mukozal epitelyum hücrelerinde ve lökositlerde üretilir. Tüm vasküler yataklarda vazodilatasyon yapar. Trombosit kümelenmesini ve trombositlerin vasküler endotele adhezyonunu engeller ayrıca oluşmuş trombüslerin lizisine neden olur. Esas olarak trombositlerde endojen araşidonik asitten sentezlenen tromboksan A₂, trombosit kümelenmesini arttırır ve vasküler yatakta vazokonstrüksiyona neden olur. Prostaglandin I₂ ile birlikte fizyolojik şartlarda korele salınan tromboksan düzeylerindeki değişiklikler nötrofillerin kemotaksisine ilerleyen mikrosirkülasyonun bozulmasına neden olur. Araşidonik asitten lipooksijenaz yolağı üzerinden oluşturulan lökotrien B₄, nötrofil yüzeyindeki reseptörlere bağlanıp CD18 gibi adezyon moleküllerini aktive ederek, nötrofil adezyonunu ve nötrofillerin kemotaktik etkilerini arttırır. Serbest oksijen radikalleri, TNF- α , IL-1 β gibi sitokinlerin ve proteazların üretimini arttırır. Yapılan çalışmalarda IR sonrası nötrofil göçünün ve hasarın lipooksijenaz inhibitörleri ile azaltılabileceğı gösterilmiştir (62).

1.3.2.7 Trombosit Aktive Edici Faktör

Yangısal kaskaddan salınan mediyatörler arasında reperfüzyon hasarında önemli rolü olan mediyatörlerdendir. Endotel hücreleri vasıtasıyla membran fosfolipidlerinin fosfolipaz A₂ tarafından yıkılması sonucu meydana gelir. Ayrıca, nötrofiller, makrofajlar, monositler ve mast hücrelerinin de trombosit aktive edici faktör (PAF) salgıladıkları gösterilmiştir. TNF- α salınımı arttırır, trombositlerin degranulasyonuna, aktivasyonuna ve kümelenmesine neden olur. Ayrıca, vasküler endotelin geçirgenliğini arttırıp, lökositlerin vasküler endotele yapışmasını ve diapedezini

arttırır. Araşidonik asitten eikosanoidlerin salınımını arttırıp sistemik yangısal yanıtın gelişmesine öncülük eder (62).

1.3.2.8 Nitrik Oksit

Temel olarak endotelial hücrelerdeki NO sentaz (NOS) enzimi ile kalsiyum bağımlı olarak L-arginin'den sentezlenir. Vazodilatatör etkisinin nötrofillerin aktivasyonunu, kemotaksisini, adhezyonunu ve trombosit kümelenmesini azaltıcı etkisi vardır. Nitrik Oksit (NO)'nun üç izoformu tanımlanmıştır. Vasküler endotelden salınan endotelial NO sentaz (eNOS, tip 3 NOS), immünolojik uyarılar. Bakteriyel toksinler, TNF- α ve interlökinler gibi sitokinlerce indüklenebilen damar düz kası, nötrofiller, monositler ve trombositlerce salınan indüklenebilir NO sentaz (iNOS, tip 2), sinir, akciğer, pankreas, mide, uterus gibi hücrelerde bulunan nöronal NO sentaz (nNOS, tip 1). Her üç formun aktivasyonu için kalsiyum ve kalmodulin eşleşmesi ve kosubstrat olarak moleküler oksijen ile nikotinamid difosfonükleotid (NADPH) gereklidir. NO, guanilat siklazı uyarıp trombositlerde ve damar düz kaslarında siklik GMP (cGMP)'nin artışına neden olur. Artmış cGMP düzeyleri de vasküler yatakta vazodilatasyona neden olurken, trombositlerin de adhezyonunu ve kümelenmesini inhibe eder. Normal koşullarda bazal düzeylerde NO salınımı, damar cidarını, çeşitli uyarılara, Vazokonstrüktör stimullara, nötrofil ve trombositlerin adhezyonuna ve kümelenmesine karşı korur. IR gibi patolojik süreçlerde endotelden salınan NO inhibe olur, reperfüzyon sürecinde oluşan serbest radikaller ile birleşerek daha potent radikaller haline gelir (62,70-72).

Nitrik oksitin iskemi-reperfüzyon sonrası beyin hasarı oluşumundaki rolü tartışmalıdır. Nörotoksitesi muhtemelen ya kendine bağlı ya da süperoksit serbest radikali ile birleşip peroksinitrit (ONOO^-), hidroksid (OH^-) ve NO^- gibi çok güçlü radikallere dönüşmesine bağlıdır (70).

NO sepsiste görülen ve yüksek kardiyak output, kan akımının dağılımındaki bozukluklar, periferik oksijen kullanımındaki değişiklikler, doku hipoksisi, organ yetmezliği ve ölümlerle karakterize hemodinamik değişikliklerden ön planda

sorumludur. Spinal kort iskemi sırasında ya da sonrasında NO üretimi ile ilgili çok bilgi olmamasına rağmen kros-klemp sonrasında spinal kortda görülen hipereminin NO salınımına bağlı olduğu düşünülmektedir (70).

1.3.2.9 Komplemanlar

Lokal doku hasarı sonrası plazma proteinlerinden kompleman sisteminin aktivasyonu sonucunda oluşurlar. Kompleman 3a (C3a) ve kompleman 5a (C5a) ile başlayıp, kompleman 6, 7, 8, 9 ile birleşerek oluşan “membran atak kompleksi” tüm kapiller sistemde vazodilatasyon ve vasküler endotelde geçirgenlik artışına neden olur. Nötrofillerin kemotaksisini, degranülasyonunu ve serbest oksijen radikallerinin oluşumunu artırırlar. İntestinal sistemde oluşturulan iskemi-reperfüzyonun akciğerde ödem oluşturmasında komplemanların rolünün gösterilmesi, komplemanların IR uzak organ hasarından da sorumlu olabileceğini göstermiştir (62).

1.3.2.10 Sitokinler

İskemi-reperfüzyon hasarının oluşumundan sitokinler ve adhezyon molekülleri de sorumlu tutulmaktadır. Bu karmaşık yapıların oluşumunda aktivitesi hidrojen peroksit ile indüklenebilen nükleer faktör kappa-B adı verilen transkripsiyon faktörünün rol aldığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda IR hasarının incelenmesinde daha çok TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 ve IL-10 üzerinde durulmuştur. TNF- α IR hasarından sonra erken dönemde salınan ve yangının hem lokal hem sistemik etkilerinden sorumlu olan mediyatördür. Nötrofillerin migrasyonunu ve serbest oksijen radikallerinin oluşumunu artırır (72-74). IL-1, TNF- α ile sinerjistik olarak salındığını gösteren çalışmalarda mevcuttur. Bununla birlikte, Souza ve arkadaşları anti IL-1 β antiserumu ve IL-1 β reseptör antagonisti kullanarak yaptıkları çalışmada IL-1 β 'nın güçlü bir IL-10 indükleyicisi olduğunu ve IL-10 üzerinden TNF- α artışını inhibe ettiğini göstermişlerdir. IL-10, nötrofil akümülyasyonunu engelleyen, TNF- α ve IL-1 β salınımı üzerine inhibitör etki gösteren makrofaj ve lenfositlerden salınan antienflamatuvar bir mediyatördür. İntestinal IR hasarında,

TNF- α ve IL-6 düzeylerini ve doku myeloperoksidaz aktivitesini düşürerek mukozal hasarı azalttığını gösteren yayınlar vardır (62,73).

1.3.3 İskemi Reperfüzyon Hasarına Karşı Savunma Mekanizmaları

Serbest radikaller tüm biyolojik maddelerle özellikle proteinler, polisakkaridler, nükleik asitler ve çoklu doymamış yağ asitleri ile reaksiyona girerler. Özellikle hidroksil radikalleri hücre zarındaki lipidlerin peroksidasyonuna neden olarak hücrenin yapısının bozulmasına sebep olurlar. Son ürünlerden olan MDA lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olarak kullanılır. Lipid radikallerin oluşması, zar lipid yapısında değişikliklere ve zar işlevinin bozulmasına neden olmaktadır. Hücre içi kalsiyumun artması ile başlayan ve radikallerin enzimler ve diğer hücre elemanlarına etkisi ile oluşan sitotoksik ürünler hücreyi ölüme kadar götüren süreci başlatırlar. Hücrenin kendini korumak için geliştirdiği mekanizmalara antioksidan mekanizmalar adı verilir (62).

Bunlar;

- Serbest radikallerin üretiminin inhibisyonu
- Nötrofillerin inhibisyonu
- Serbest radikallerin süpürülmesi
- Antioksidan enzimler
- İskemik ön koşullama
- Hipotermi

Vitamin E, vitamin C, beta karoten gibi vitaminler süperoksit, hidroksil ve lipid peroksit radikallerini tutma özelliğine sahiptirler. Süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi enzimler, allopürinol gibi metal bağlayan proteinler ve dimetil sülfoksit, desferroksamin gibi birçok ajan oksijen radikallerinin oluşumunu azaltarak, radikallerin yükseltgen olmalarını engellerler yada DNA onarım mekanizmalarını arttırarak antioksidan etki gösterirler (62).

Köpeklerde intestinal iskemide resveratrolün etkinliğinin araştırılarak, intestinal iskemi-reperfüzyon hasarını önlemede diğer ilaçlara alternatif olarak resveratrolü ve etkisini göstermek amacı ile bu araştırma yapılmıştır.

2 MATERYAL ve METOD

2.1 MATERYAL

Çalışmanın materyalini 12 adet sokak köpeği oluşturdu. Rastgele seçilen ağırlıkları 24 ± 3 kg olan 6 köpek kontrol grubunu, ağırlıkları 22 ± 4 kg olan 6 köpek resveratrol (RV) grubunu oluşturdu.

Köpekler çalışmaya dahil edilmeden 15 gün önce karantinaya alındı. İç ve dış parazitlere karşı antiparaziter sağaltım uygulandı.

Araştırmaya başlamadan önce Akü yerel etik kurulundan çalışma izni alındı.

2.2 METOD

2.2.1 Anestezi protokolü

Her iki gruptaki köpekler çalışmadan 12 saat önce aç bırakıldı. Araştırma öncesi 30.dk da her iki gruptaki köpeklere 0.04 mg/kg dozda atropin sülfat uygulandı. Premedikasyon için ksilazin hidroklorid'in 2 mg/kg dozda im yolla uygulanmasıyla gerçekleştirildi. Anestezi induksiyonu vena sefalika antebrachiye yerleştirilen intraket aracılığı ile 10 mg/kg dozda tiyopental sodyum ve 5 µg/kg dozda fentanil citrat uygulamasıyla gerçekleştirildi. Olgular endotraheal yolla entübe edilip anestezi

cihazına bağlandı (Resim 2-1). Anestezi idamesi %1,5 izofloran insüflasyonuyla gerçekleştirildi.

2.2.2 Kateterizasyon

Hayvanlar operasyon masasında sol tarafına yatırıldı. Sol regio femoralisin mediali kateterizasyon için steril şartlarda hazırlandı. Arteria ve vena femoralis diseke edildi (Resim 2-2). Vena femoralise swan-ganz termodilüsyon kateteri ilerletildi (Resim 2-3). A. pulmonalis düzeyine ulaştığı çok kanallı monitörde pulmoner arter trasesinin görülmesiyle anlaşıldı. Bu düzeyde kardiyak debi (CO), kardiyak indeks (CI), pulmoner vasküler rezistans (PVR), sistemik vasküler rezistans (SVR), stroke volum indeksi (SVI), kardiyak debi monitöründe yapılan ölçümlerle kaydedildi (Resim 2-4). Arterial kan basıncı arteria femoralise yerleştirilen cava fix kateterinin transdüncer bağlantısı yapılarak çok kanallı monitörde izlenip kaydedildi (Resim 2-5).

Her iki grupta abdomen steril şartlarda laparotomi için hazırlandı. Median laparotomi gerçekleştirildi. Arteria renalisin cranialinden arteria mezenterika cranialis 30 dk süre ile oklüde edildi (Resim 2-6). 30 dk sonunda klemp kaldırılarak reperfüzyon gerçekleştirildi.

Kontrol grubunda anestezi stabilleştiğinde 0.dk, iskemi 30.dk, reperfüzyon 60. dk ve 120. dakikada sentral venöz basınç (CVP), ortalama arterial kan basıncı (MAP), sağ ventrikül basıncı (RVP), pulmoner arter basıncı (PAP), kalp atım sayısı (HR), pulmoner kapiller wedge basıncı (PCWP), pulmoner vasküler rezistans (PVR), sistemik vasküler rezistans (SVR), strok volum indeksi (SVI), kardiyak debi (CO), kardiyak indeks (CI), ölçümleri gerçekleştirildi. Kontrol grubundaki köpeklere işlem boyunca 10 ml/kg/saat volumde ringer laktat infüzyonu gerçekleştirildi. Resveratrol grubunda kontrol grubundaki gibi laparotomi gerçekleştirildi. 0. dk da ölçüm gerçekleştirildi a.mezenterika cranialis 30 dk süre ile oklüde edildi. 30 dk iskemi sonrasında klemp kaldırıldı. Kontrol grubundaki parametrelerin ölçümü

gerçekleştirildi. Klemp kaldırılmadan önce 1 mg/kg dozda resveratrol infüzyonu gerçekleştirildi. Reperfüzyon döneminde 1. ve 2. saatlerde sözü edilen parametrelerin ölçümleri gerçekleştirildi.

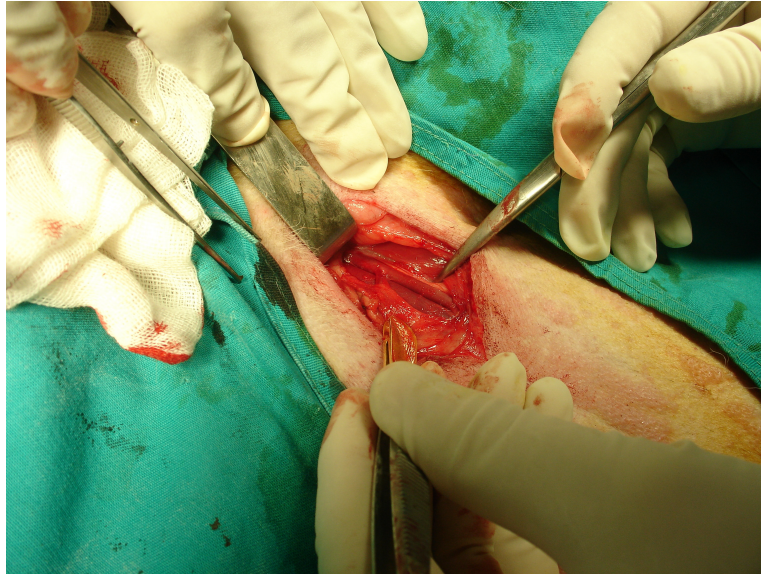
Hematolojik incelemede her iki gruptaki köpeklerde sözü edilen ölçüm zamanlarında kan örnekleri alınarak akyuvar (WBC), alyuvar (RBC), hematokrit (HCT) ve hemoglobin (HB) değerlerinin, cell caunter da ölçümleri gerçekleştirildi.

2.3 İSTATİSTİK ANALİZ

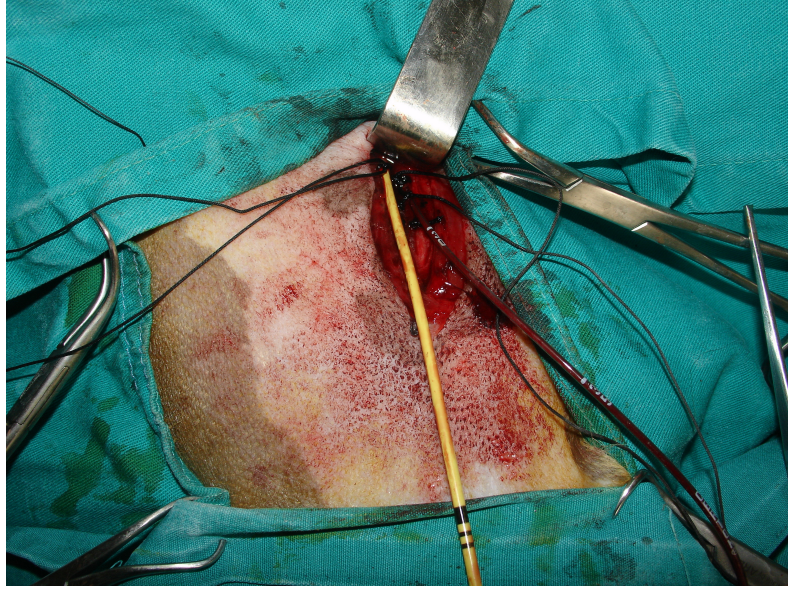
Grup içi ve gruplar arası istatistik Windows tabanlı ortamda SPSS 9.0 istatistik programı ile belirlendi. Grup içi farkların önemini belirlemede t-testi, gruplar arası farkın önemini belirlemede ANOVA ve Paired t sample testleri kullanıldı.



Resim 2-1: İzoflorane anestezisi uygulanan entübe anestezi cihazı



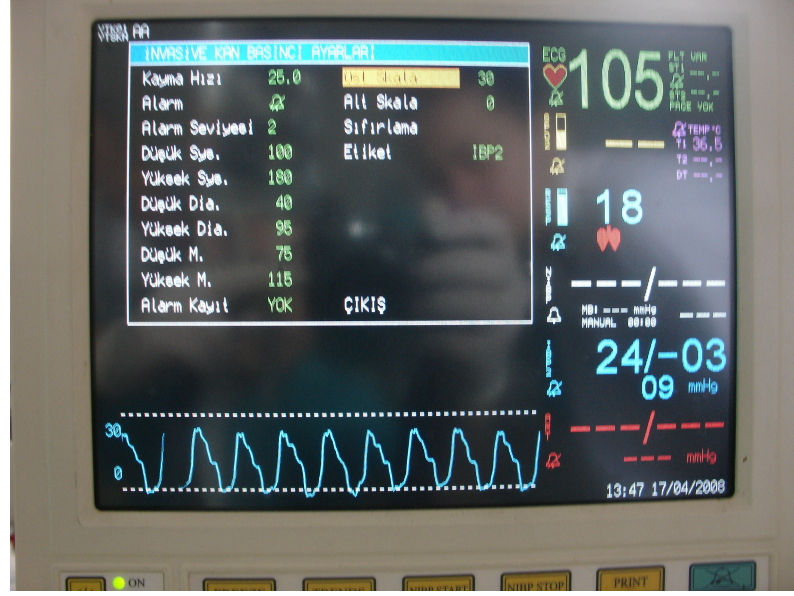
Resim 2-2: A. femoralisin kateter uygulaması için diseke edilmesi



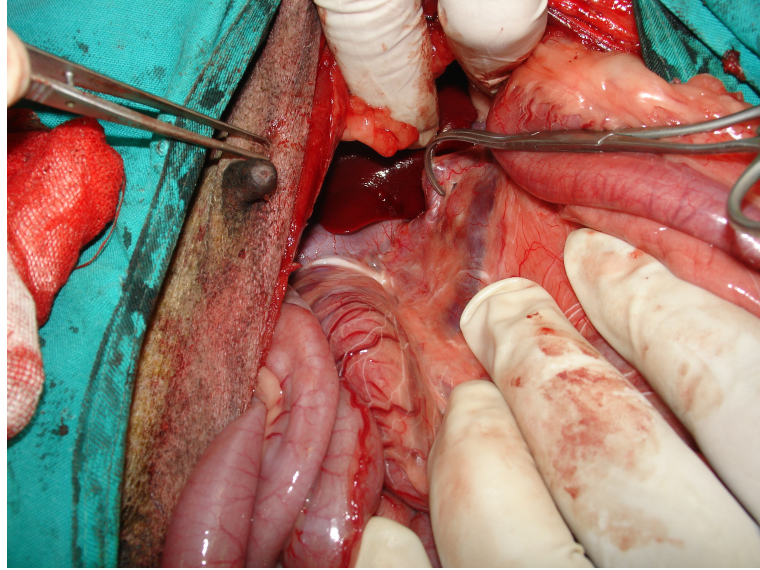
Resim 2-3: A. femoralise kateterin yerleştirilmesi



Resim 2-4: Cardiac Output cihazı



Resim 2-5: Çok amaçlı monitörde arterial kan basıncının izlenmesi



Resim 2-6: A. mezenterica cranialisin oklüde edilmesi

3 BULGULAR

Bu araştırmada köpeklerde intestinal iskemide resveratrolün etkinliği araştırıldı. Bu amaçla kontrol grubu ve resveratrol grubu olmak üzere iki grup oluşturuldu.

Her iki grupta hemodinamik ölümler çerçevesinde 0, 30, 60 ve 120. dakikalarda MAP, CVP, RVP, PAP, PCWP, PVR, SVR, SVI, CO ve CI lmleri gerçekleştirildi. Bununla birlikte aynı zaman aralıklarında hematolojik ölüm çerçevesinde WBC, RBC, HCT ve HB lmleri gerçekleştirildi.

PARAMETRE		HR (atım/dk)	MAP (mmHg)	CVP (mmHg)	RVP (mmHg)	PAP (mmHg)	PCWP (mmHg)
0.dk	KONTROL	94±4,6	90,5±2,16	6,33±1,21	19,5±1,04	15,5±1,64	8,33±0,81
	RV	102,5±9,71	102,66±11,41	5,5±1,04	21,33±2,73	13,5±3,72	8,5±3,01
30.dk	KONTROL	74±3,03***	68,5±1,87	2,83±0,75	22,16±1,83	21,5±1,87	11,33±1,21
	RV	97,66±11,7	77,5±13,83	2,83±0,98	23,33±4,63	17,5±4,03	12,83±3,18
60.dk	KONTROL	82,16±4,62	79,5±3,61*	4,83±0,75	20,33±1,36	21,66±2,25***	10,5±2,07
	RV	89,16±4,7	98,83±9,43	4,66±0,81	22,16±2,71	14±2,82	7,83±0,98
120.dk	KONTROL	79,5±6,12	81,66±4,71	6,5±1,04	16,66±2,65	22,33±1,63**	8,16±1,16
	RV	92±8,17	87,5±15,34	5,33±0,81	19,83±1,94	15,5±1,76	8,16±0,98

Çizelge 3-1: Kontrol ve resveratrol grubu hemodinamik ölçüm sonuçları

RV: Resveratrol, HR: Kalp atım sayısı, MAP: Ortalama arterial kan basıncı, CVP: Sentral venöz basınç, RVP: Sağ ventrikül basıncı, PAP: pulmoner arter basıncı, PCWP: Pulmoner kapiller weç basıncı dk: Dakika

*: P<0,05, **: P<0,01,***: P<0,001

PARAMETRE		PVR (dyns.sec/cm5)	SVR (dyns.sec/cm5)	SVI (ml/m2/beat)	CO (l/min)	CI (l/min/m2)
0.dk	KONTROL	262,33±32,34	1885,16±141,77	25,66±3,55	3,03±0,19	2,71±0,31
	RV	250,33±147,38	2357,5±611,7	21±5,44	2,52±0,76	2,41±0,36
30.dk	KONTROL	424,5±56,4	3530,16±434,34	14,66±2,06	0,93±0,22	0,91±0,12
	RV	280,33±179,75	4497,33±2440,94	19,5±7,06	1,11±0,32	1,46±0,33
60.dk	KONTROL	303,16±25	3646,5±437,73	15±4,24	1,33±0,27	1,12±0,3
	RV	258,5±74,69	5361±1274,26	13,5±5,75	1,38±0,45	1,67±0,44
120.dk	KONTROL	318,66±60,14	3031,16±434,04	15,16±2,92	1,83±0,32	1,6±0,18
	RV	217±105,57	3967,66±1490,59	17±6,29	2,24±0,66	2,14±0,76

Çizelge 3-2: Kontrol ve resveratrol grubu hemodinamik ölçüm sonuçları

RV: Resveratrol, PVR: Pulmoner vasküler rezistans, SVR: Sistemik vasküler rezistans, SVI: Strok volum indeksi CO: Kardiak debi

CI: Kardiak indeks dk: Dakika

PARAMETRE		WBC (μ l)	RBC (μ l)	HCT (%)	HB (dl)
0.dk	KONTROL	6,45 \pm 0,67	7,84 \pm 0,70	41,21 \pm 2,02	14,9 \pm 1,67
	RV	8,79 \pm 2,23	8,13 \pm 0,62	43,43 \pm 5,36	15,05 \pm 0,93
30.dk	KONTROL	3,92 \pm 0,77***	5,22 \pm 1,13	47,5 \pm 2,44	11,76 \pm 1,21
	RV	7,72 \pm 3,07	5,13 \pm 0,82	51,38 \pm 4,55	14,75 \pm 2,86
60.dk	KONTROL	5,63 \pm 1,18	5,24 \pm 0,35	36,5 \pm 2,58***	12,11 \pm 1,22***
	RV	5,49 \pm 2,34	6,42 \pm 0,5	50,25 \pm 3,67	18,01 \pm 1,29
120.dk	KONTROL	5,13 \pm 0,66	5,53 \pm 0,81**	35,15 \pm 1,22	13,41 \pm 0,98
	RV	6,46 \pm 1,64	7,16 \pm 0,57	38,75 \pm 7,8	14,78 \pm 2,54

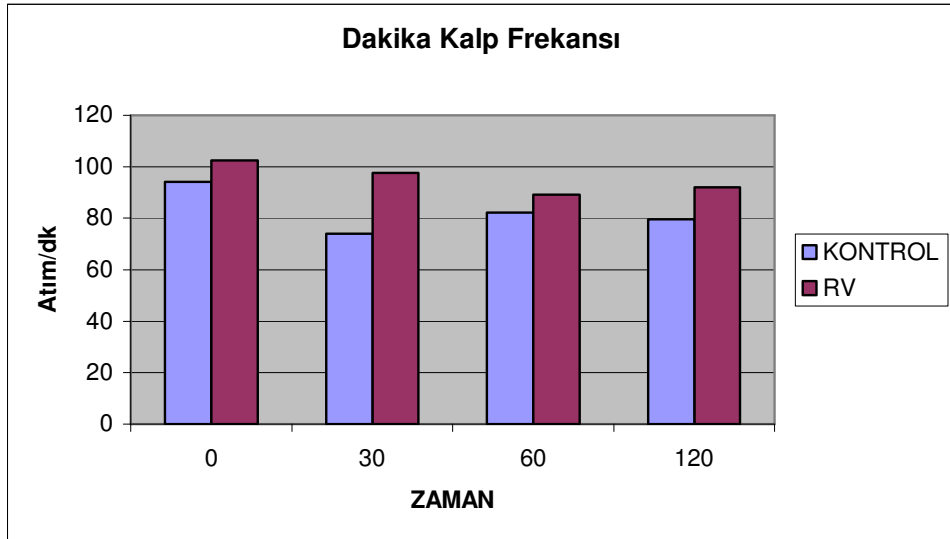
Çizelge 3-3: Kontrol ve Resveratrol grubu hematolojik ölçüm sonuçları

RV: Resveratrol, WBC: Akyuvar, RBC: Alyuvar, HCT: Hemotokrit, HB: Hemoglobin dk: Dakika

*: P<0,05, **: P<0,01, ***: P<0,001

Her iki grupta 0. dakika, iskemi 30. dk, reperfüzyon 60. ve 120. dakikalarda Dakika Kalp Frekansları kaydedildi.

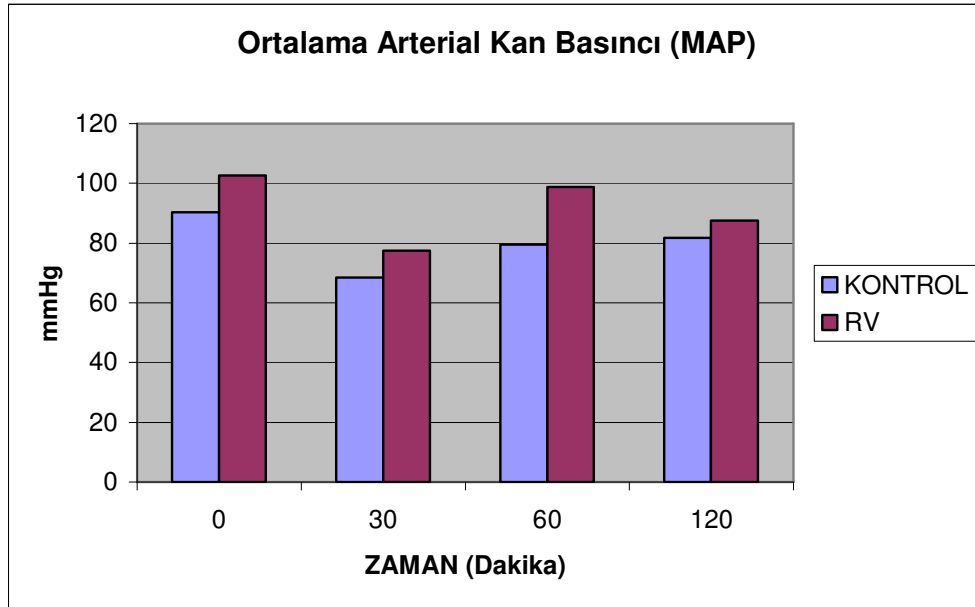
Kontrol grubunda ölçüm sonuçları sırasıyla; 94 ± 4.6 , 74 ± 3.03 , 82.16 ± 4.62 ve 79.5 ± 6.12 atım/dk olarak belirlendi. Resveratrol Grubunun ölçüm sonuçları ise sırasıyla; 102.5 ± 9.71 , 97.66 ± 11.7 , 89.16 ± 4.7 ve 92 ± 8.17 atım/dk olarak belirlendi. Her iki grupta 0.dk, 60. dk ve 120. dk. Ölçümleri istatistiksel olarak anlamsız bulunurken ($P > 0.05$), 30. dk ölçümü anlamlı bulundu ($P < 0.001$).



Şekil 3-1: Resveratrol ve kontrol grubunda HR sonuçları

Her iki grupta 0. dakika, iskemi 30. dk, reperfüzyon 60. ve 120. dakikalarda Ortalama Arterial Kan Basıncı kaydedildi.

Kontrol grubunda ölçüm sonuçları sırasıyla; 90.5 ± 2.16 , 68.5 ± 1.87 , 79.5 ± 3.61 ve 81.66 ± 4.71 mmHg olarak belirlendi. Resveratrol grubunun ölçüm sonuçları ise sırasıyla 102.66 ± 11.41 , 77.5 ± 13.83 , 98.83 ± 9.43 ve 87.5 ± 15.34 mmHg olarak belirlendi. Her iki grupta 0., 30. ve 120. dk ölçümleri istatistiksel olarak anlamsız bulunurken ($P > 0.05$), 60. dk ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı ($P < 0.05$) bulunmuştur.

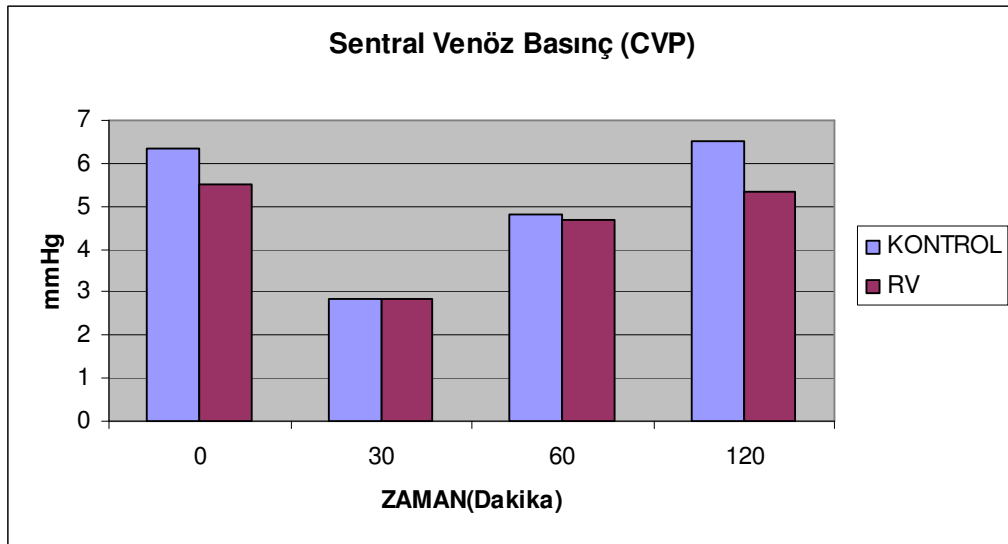


Şekil 3-2: Resveratrol ve kontrol grubunda MAP sonuçları

Her iki grupta da 0. dakika, iskemi 30. dk, reperfüzyon 60. ve 120. dakikalarda Sentral Venöz Basınç (CVP) Basıncı kaydedildi.

Kontrol grubunda yapılan ölçümler sırasıyla 6.33 ± 1.21 , 2.83 ± 0.75 , 4.83 ± 0.75 ve 6.5 ± 1.04 mmHg olarak belirlendi. Resveratrol grubunda yapılan ölçümler ise sırasıyla; 5.5 ± 1.04 , 2.83 ± 0.98 , 4.66 ± 0.81 ve 5.33 ± 0.81 mmHg olarak belirlendi. Yapılan ölçümlerin hiç birisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

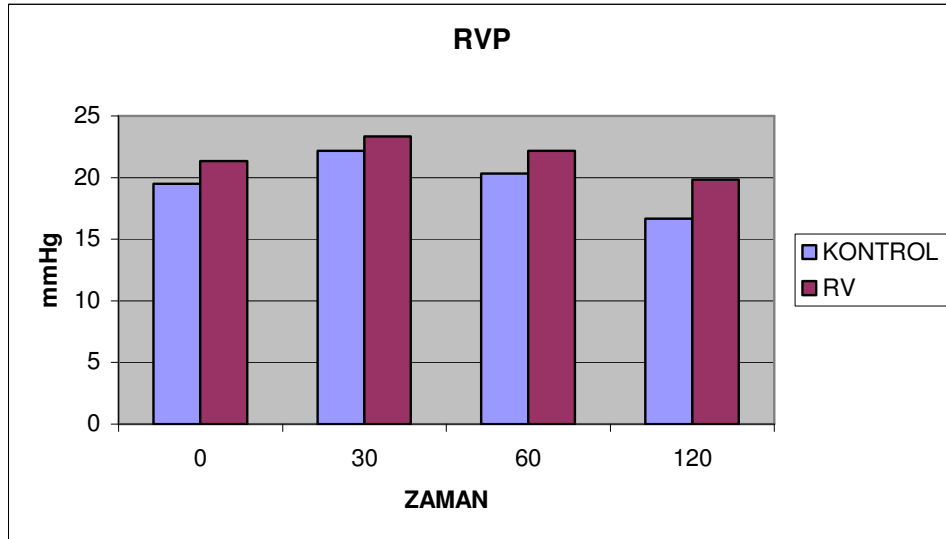
Yapılan grup içi ölçümlerinde resveratrol grubunda 0.dk ($P < 0.001$) 30.dk ($P < 0.001$) 60.dk ($P < 0.001$) ve 120.dk ($P < 0.01$) ölçümleri istatistiksel olarak anlamlıydı. Yine kontrol grubunda yapılan grup içi ölçümlerde 0.dk ($P < 0.001$) 30.dk ($P < 0.001$) 60.dk ($P < 0.001$) ve 120.dk ($P < 0.01$) ölçümleri istatistiksel olarak anlamlıydı.



Şekil 3-3: Resveratrol ve kontrol grubunda CVP sonuçları

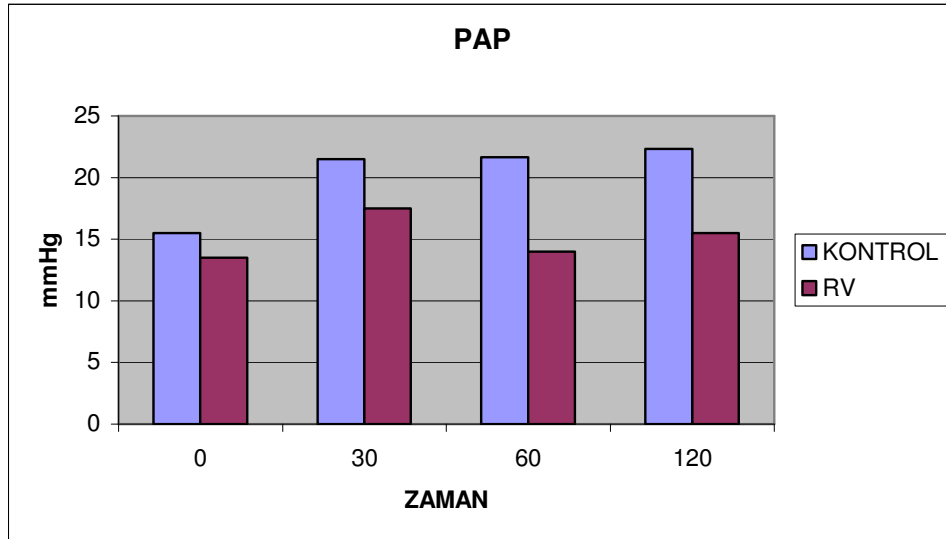
Sağ Ventrikül Basınç değerleri 0, 30, 60 ve 120. dakikalarda ölçüldü ve kaydedildi. Kontrol grubunda sırasıyla 19.5 ± 1.04 , 22.16 ± 1.83 , 20.33 ± 1.36 ve 16.66 ± 2.65 mmHg olarak ölçüldü. Resveratrol grubunda ölçülen değerler ise sırasıyla; 21.33 ± 2.73 , 23.33 ± 4.63 , 22.16 ± 2.71 ve 19.83 ± 1.94 mmHg olarak kaydedildi. Ölçülen değerler istatistiksel olarak anlamsız bulundu.

Yapılan grup içi ölçümlerinde resveratrol grubunda 30.dk ($P < 0.01$) ve 60.dk ($P < 0.01$) ölçümleri anlamlıydı. Kontrol grubu grup içi ölçümlerinde ise 60.dk ($P < 0.01$) ve 120.dk ($P < 0.01$) ölçümleri anlamlıydı.



Şekil 3-4: Resveratrol ve kontrol grubunda RVP sonuçları

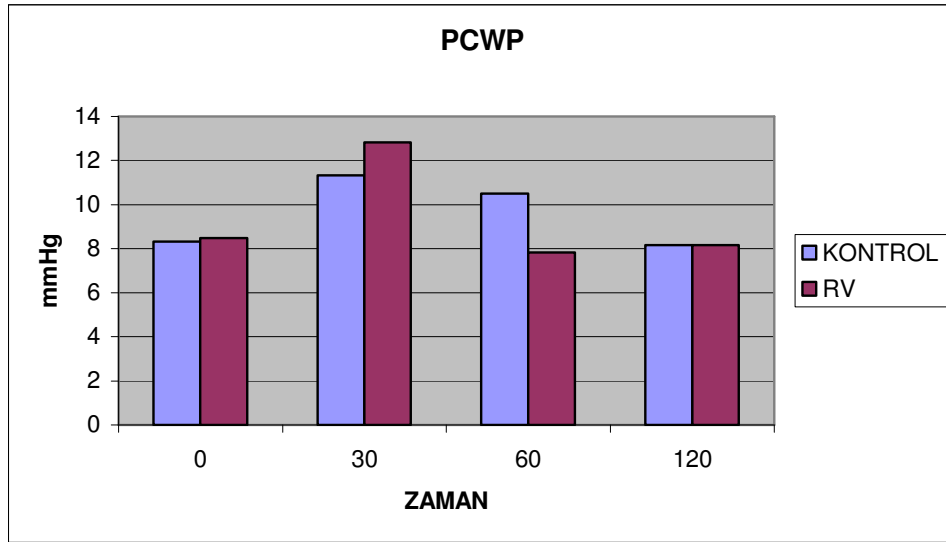
PAP değerleri 0, 30, 60 ve 120. dakikalarda ölçölerek kaydedildi. Kontrol grubunda değerler sırasıyla; 15.5 ± 1.64 , 21.5 ± 1.87 , 21.66 ± 2.25 ve 22.33 ± 1.63 mmHg olarak kaydedildi. Resveratrol grubunda ölçölün değerler ise sırasıyla; 13.5 ± 3.72 , 17.5 ± 4.03 , 14 ± 2.82 ve 15.5 ± 1.76 mmHg olarak kaydedildi. Ölçölün değerler içinde 0. ve 30. dakikada yapılan ölçölmler istatistiksel olarak anlamsız bulunurken, 60. ($P < 0.001$) ve 120. ($P < 0.01$) dakikalarda yapılan ölçölmler anlamlıydı.



Şekil 3-5: Resveratrol ve kontrol grubunda PAP sonuçları

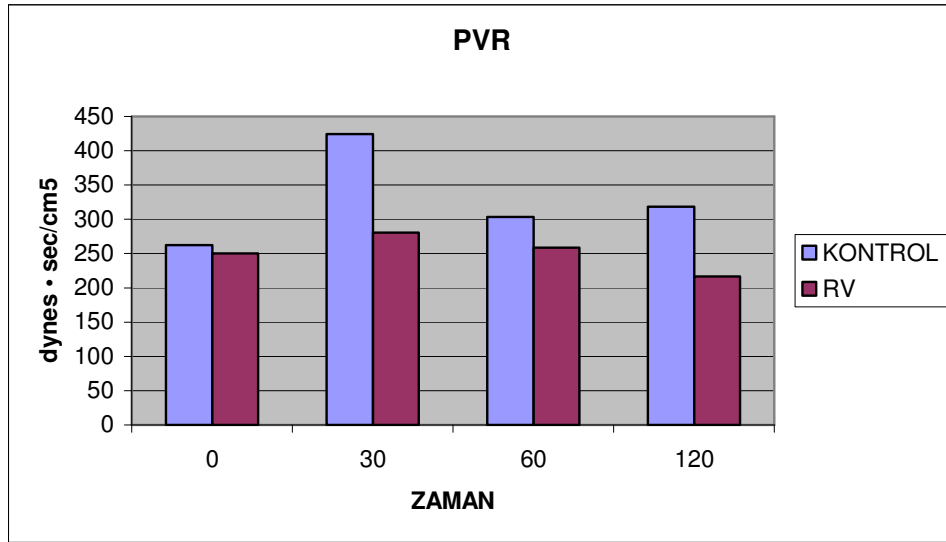
Pulmoner Kapillar Wedge Basıncı 0, 30, 60 ve 120. dakikalarda ölçülerek kayıt altına alındı. Kontrol Grubunda yapılan ölçümler sırasıyla; 8.33 ± 0.81 , 11.33 ± 1.21 , 10.5 ± 2.07 ve 8.16 ± 1.16 mmHg olarak kaydedildi. Resveratrol grubunda ölçülen değerler ise sırasıyla; 8.5 ± 3.01 , 12.83 ± 3.18 , 7.83 ± 0.98 ve 8.16 ± 0.98 mmHg olarak kaydedildi. Yapılan ölçümler istatistiksel olarak anlamsız bulundu.

Yapılan grup içi ölçümlerinde resveratrol grubunda 0.dk ($P<0.01$) 30.dk ($P<0.01$) 60.dk ($P<0.01$) ve 120.dk ($P<0.01$) ölçümleri istatistiksel olarak anlamlıydı. Yine kontrol grubunda yapılan grup içi ölçümlerde 30.dk ($P<0.05$) ölçümleri istatistiksel olarak anlamlıydı.



Şekil 3-6: Resveratrol ve kontrol grubunda PCWP sonuçları

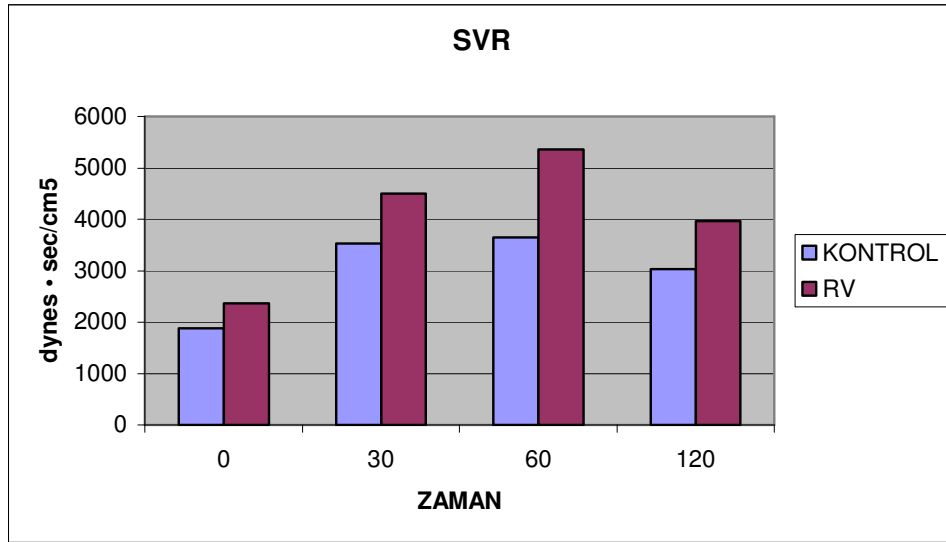
PVR değerleri 0, 30, 60 ve 120. dakikalarda ölçölerek kayıt altına alındı. Kontrol Grubunda yapılan ölçölmler sırasıyla; 262.33 ± 32.34 , 424.5 ± 56.4 , 303.16 ± 25 ve 318.66 ± 60.1 dynes.sec/cm5 olarak kaydedildi. Resveratrol grubunda ölçölmlen değerler ise sırasıyla; 250.33 ± 147.38 , 280.33 ± 179.75 , 258.5 ± 74.69 ve 217 ± 105.57 dynes.sec/cm5 olarak kaydedildi. Yapılan ölçölmler istatistiksel olara anlamsız bulundu.



Şekil 3-7: Resveratrol ve kontrol grubunda PVR sonuçları

SVR değerleri 0, 30, 60 ve 120. dakikalarda ölçölerek kayıt altına alındı. Kontrol Grubunda yapılan ölçölmler sırasıyla; 1885.16±141.77, 3530.16±434.34, 3646.5±437.73 ve 3031.16±434.04 dynes.sec/cm5 olarak kaydedildi. Resveratrol grubunda ölçölülen değerler ise sırasıyla; 2357.5±611.7, 4497.33±2440.94, 5361±1274.26 ve 3967.66±1490.59 dynes.sec/cm5 olarak kaydedildi. Yapılan ölçölmler istatistiksel olara anlamsız bulundu.

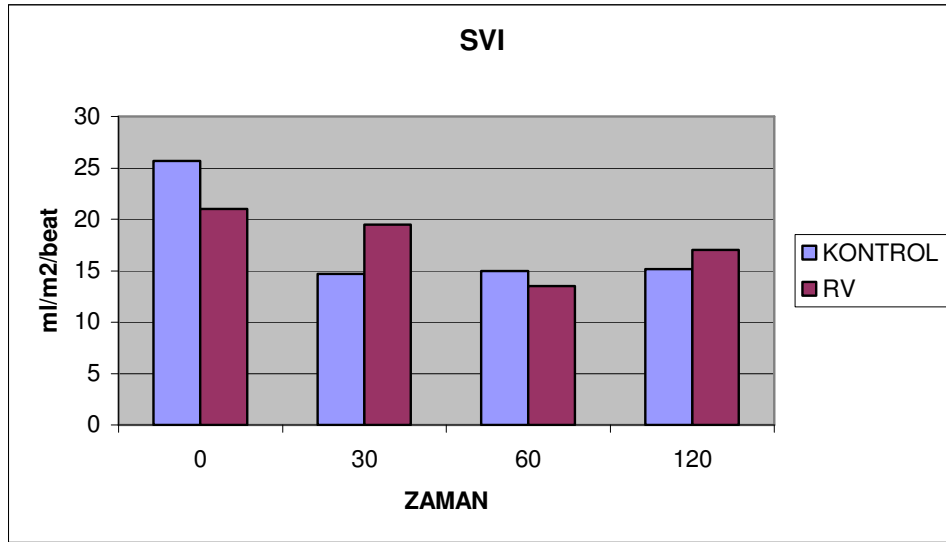
Yapılan grup içi ölçölmlerinde resveratrol grubunda 0.dk (P<0.05) 30.dk (P<0.05) ve 60.dk (P<0.01) ölçölmleri istatistiksel olarak anlamlıydı.



Şekil 3-8: Resveratrol ve kontrol grubunda SVR sonuçları

SVI değerleri 0, 30, 60 ve 120. dakikalarda ölçölerek kayıt altına alındı. Kontrol Grubunda yapılan ölçölmler sırasıyla; 25.66 ± 3.55 , 14.66 ± 2.06 , 15 ± 4.24 ve 15.16 ± 2.92 ml/m²/beat olarak kaydedildi. Resveratrol grubunda ölçölülen değerler ise sırasıyla; 21 ± 5.45 , 19.5 ± 7.06 , 13.05 ± 5.75 ve 17 ± 6.29 ml/m²/beat olarak kaydedildi. Yapılan ölçölmler istatistiksel olarak anlamsız bulundu.

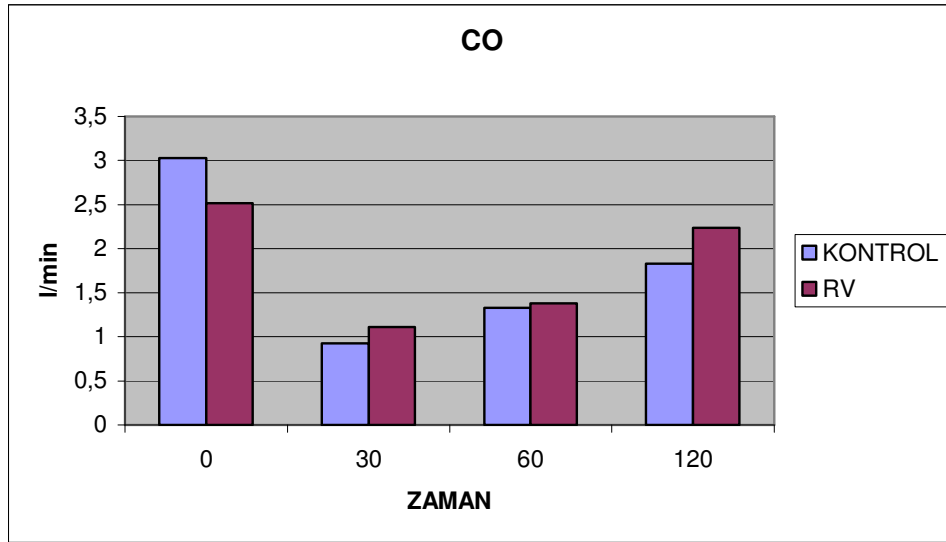
Yapılan grup içi ölçölmlerinde kontrol grubunda yapılan grup içi ölçölmlerde 0.dk ($P<0.05$) 30.dk ($P<0.05$) 60.dk ($P<0.05$) ve 120.dk ($P<0.05$) ölçölmleri istatistiksel olarak anlamlıydı.



Şekil 3-9: Resveratrol ve kontrol grubunda SVI sonuçları

CO değerleri 0, 30, 60 ve 120. dakikalarda ölçülerek kayıt altına alındı. Kontrol Grubunda yapılan ölçümler sırasıyla; 3.03 ± 0.19 , 0.93 ± 0.22 , 1.33 ± 0.27 ve 1.83 ± 0.32 l/min olarak kaydedildi. Resveratrol grubunda ölçülen değerler ise sırasıyla; 2.52 ± 0.76 , 1.11 ± 0.32 , 1.38 ± 0.45 ve 2.24 ± 0.66 l/min olarak kaydedildi. Yapılan ölçümler istatistiksel olara anlamsız bulundu.

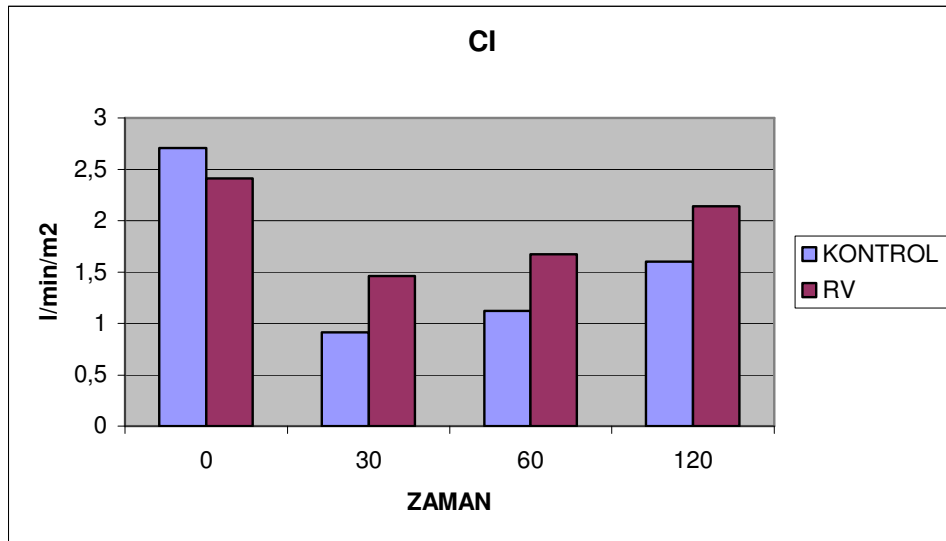
Yapılan grup içi ölçümlerinde resveratrol grubunda 0.dk ($P < 0.001$) 30.dk ($P < 0.001$) 60.dk ($P < 0.01$) ve 120.dk ($P < 0.01$) ölçümleri istatistiksel olarak anlamlıydı. Yine kontrol grubunda yapılan grup içi ölçümlerde 0.dk ($P < 0.001$) 30.dk ($P < 0.001$) 60.dk ($P < 0.001$) ve 120.dk ($P < 0.01$) ölçümleri istatistiksel olarak anlamlıydı.



Şekil 3-10: Resveratrol ve kontrol grubunda CO sonuçları

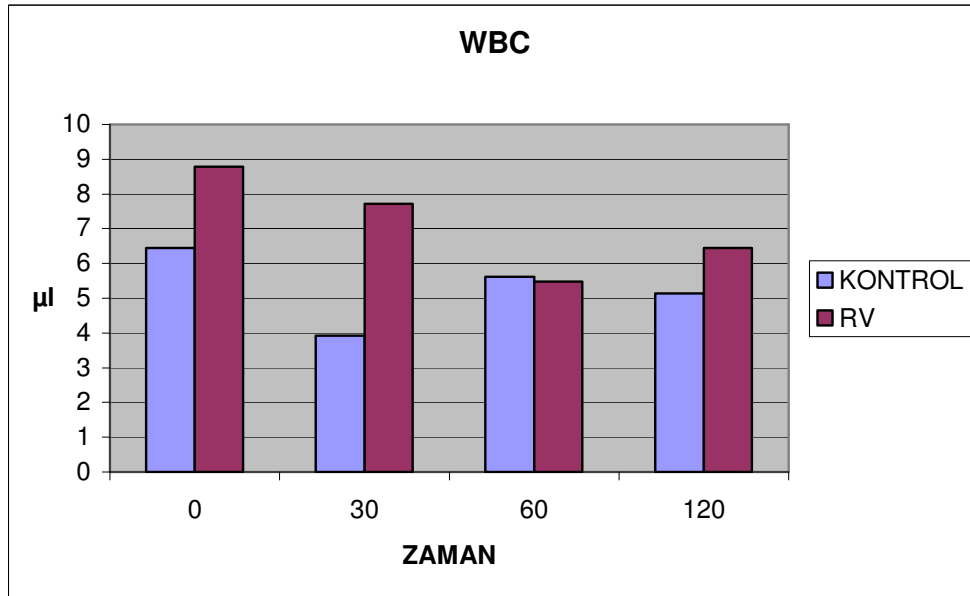
CI değerleri 0, 30, 60 ve 120. dakikalarda ölçülerek kayıt altına alındı. Kontrol Grubunda yapılan ölçümler sırasıyla; 2.71 ± 0.31 , 0.91 ± 0.12 , 1.12 ± 0.3 ve 1.6 ± 0.18 l/min/m² olarak kaydedildi. Resveratrol grubunda ölçülen değerler ise sırasıyla; 2.41 ± 0.36 , 1.46 ± 0.33 , 1.67 ± 0.44 ve 2.14 ± 0.76 l/min/m² olarak kaydedildi. Yapılan ölçümler istatistiksel olarak anlamsız bulundu.

Yapılan grup içi ölçümlerinde resveratrol grubunda 0.dk (P<0.001) 30.dk (P<0.01) ve 60.dk (P<0.01) ölçümleri istatistiksel olarak anlamlıydı. Yine kontrol grubunda yapılan grup içi ölçümlerde 0.dk (P<0.001) 30.dk (P<0.001) 60.dk (P<0.001) ve 120.dk (P<0.05) ölçümleri istatistiksel olarak anlamlıydı.



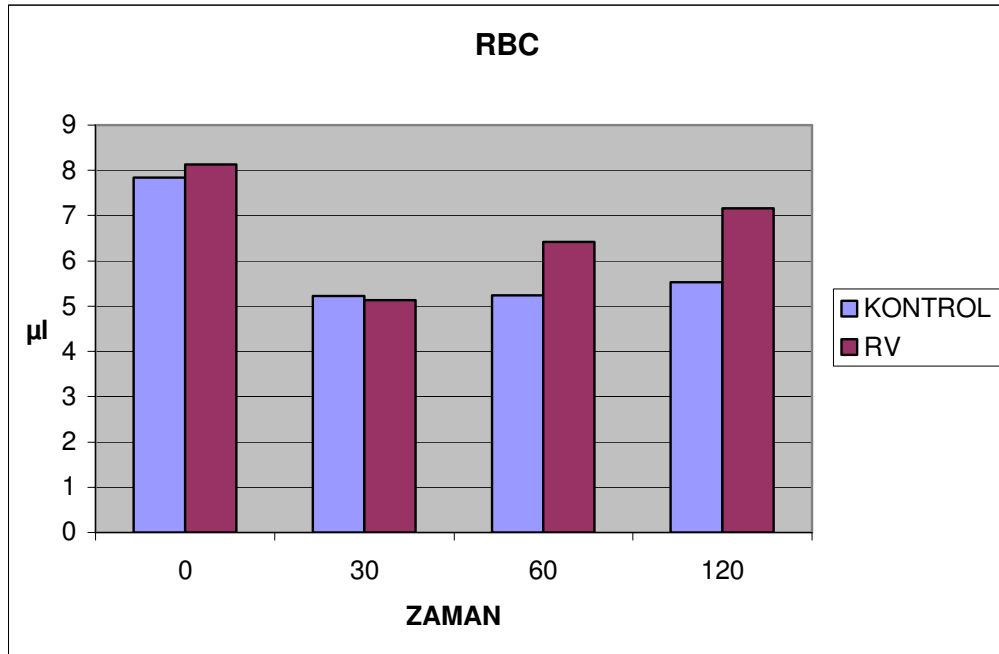
Şekil 3-11: Resveratrol ve kontrol grubunda CI sonuçları

WBC değerleri 0, 30, 60 ve 120. dakikalarda ölçülerek kayıt altına alındı. Kontrol Grubunda yapılan ölçümler sırasıyla; 6.45 ± 0.67 , 3.92 ± 0.77 , 5.63 ± 1.18 ve 5.13 ± 0.66 μl olarak kaydedildi. Resveratrol grubunda ölçülen değerler ise sırasıyla; 8.79 ± 2.23 , 7.72 ± 3.07 , 5.49 ± 2.34 ve 6.46 ± 1.64 μl olarak kaydedildi. 30. dakikada yapılan ölçüm istatistiksel olarak anlamlı ($P < 0,05$) bulunurken diğer ölçümler anlamsız bulundu.



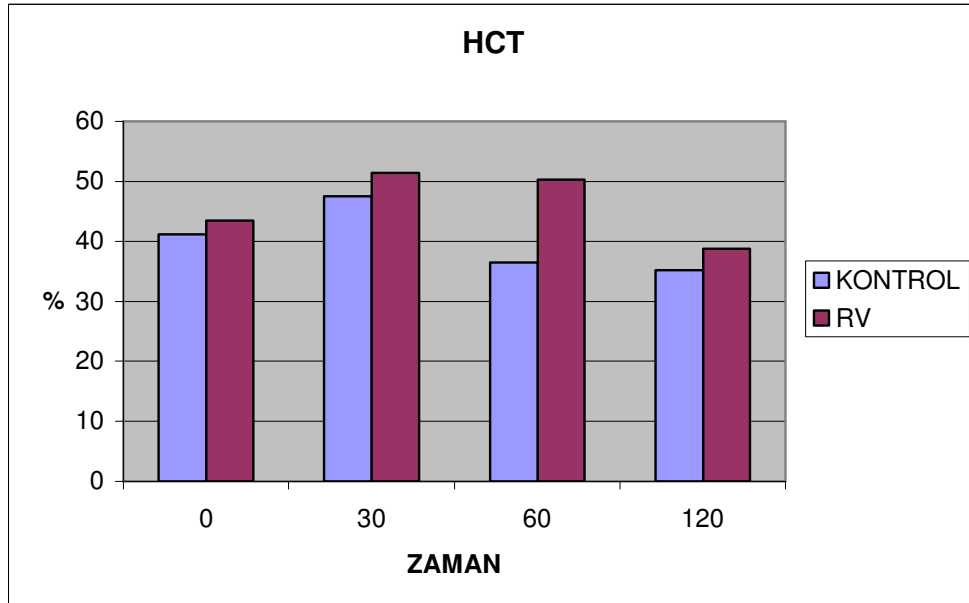
Şekil 3-12: Resveratrol ve kontrol grubunda WBC sonuçları

RBC değerleri 0, 30, 60 ve 120. dakikalarda ölçölerek kayıt altına alındı. Kontrol Grubunda yapılan ölçölmler sırasıyla; 7.84 ± 0.7 , 5.22 ± 1.13 , 5.24 ± 0.35 ve 5.53 ± 0.81 μl olarak kaydedildi. Resveratrol grubunda ölçölmlen değerler ise sırasıyla; 8.13 ± 0.62 , 5.13 ± 0.82 , 6.42 ± 0.5 ve 7.16 ± 0.57 μl olarak kaydedildi. 120. dakikada yapılan ölçölmler istatistiksel olarak anlamlı ($P < 0,01$) bulunurken 0. 30. ve 60. dk yapılan ölçölmler anlamsız bulundu.



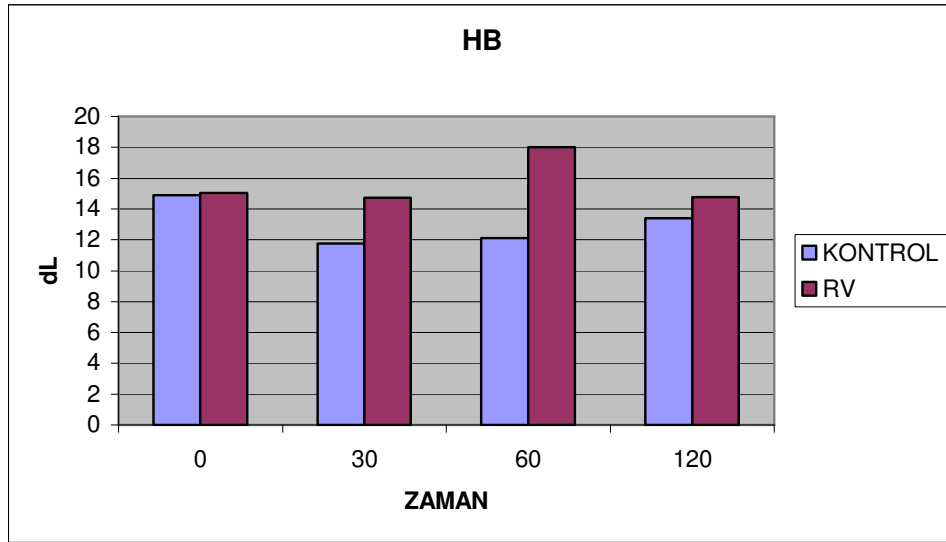
Şekil 3-13: Resveratrol ve kontrol grubunda RBC sonuçları

HCT değerleri 0, 30, 60 ve 120. dakikalarda ölçölerek kayıt altına alındı. Kontrol grubunda yapılan ölçölmler sırasıyla; 41.21 ± 2.02 , 47.05 ± 2.44 , 36.5 ± 2.58 ve 35.15 ± 1.22 % olarak kaydedildi. Resveratrol grubunda ölçölmlen değerler ise sırasıyla; 43.43 ± 5.36 , 51.38 ± 4.55 , 50.25 ± 3.67 ve 38.75 ± 7.8 % olarak kaydedildi. 60. dakikada yapılan ölçölmler istatistiksel olarak anlamlı ($P < 0,001$) bulundu. Diğer ölçölmler anlamsızdı.



Şekil 3-14: Resveratrol ve kontrol grubunda HCT sonuçları

HB değerleri 0, 30, 60 ve 120. dakikalarda ölçölerek kayıt altına alındı. Kontrol Grubunda yapılan ölçümler sırasıyla; 14.9 ± 1.67 , 11.76 ± 1.21 , 12.11 ± 1.22 ve 13.41 ± 0.98 dL olarak kaydedildi. Resveratrol grubunda ölçölen değerler ise sırasıyla; 15.05 ± 0.93 , 14.75 ± 2.86 , 18.01 ± 1.29 ve 14.78 ± 2.54 dL olarak kaydedildi. 60. dakikadaki ölçüm istatistiksel olarak anlamlı ($P<0,001$) bulundu. Diğer ölçümler anlamsızdı.



Şekil 3-15: Resveratrol ve kontrol grubunda HB sonuçları

4 TARTIŞMA

İntestinal iskemi yüksek oranda multiple organ yaralanması ile sonuçlanan bir durumdur. İntestinal iskemi; lökotrien, lipopolisakkarit ve TxB2 salınımına bağlı olarak myokardial fonksiyonları bozar (74).

Bu araştırmada intestinal iskemi-reperfüzyonda bozulan myokardial fonksiyonları düzeltmek için resveratrolün etkinliğini ortaya koymak amaçlanmıştır.

İskemi-reperfüzyon hasarında rol alan olaylar dizisi son derece karmaşık olmakla birlikte tam olarak aydınlatılamamıştır. İskeminin süresi, etkilenen doku ve canlı türü iskemik hasarın mekanizmalarını değişik biçimde etkilemektedirler. İskeminin ve reperfüzyonun rolleri ise ayrı ayrı önem taşımaktadır. Oksijen hücresel fonksiyonların temel yakıtıdır. İskemi sonrası hücresel oksijenizasyon azlığı, oksidatif fosforilasyonun yapılamamasına ve hücrenin yaşamsal fonksiyonları için gerekli adenzin trifosfat (ATP) yetersizliğine neden olur. Aerobik metabolizma ile normal hücre fonksiyonu için gerekli yüksek enerjili fosfat bağları oksidatif fosforilasyon ile sağlanırken, iskemi süresince dokulara gerekli oksijen taşınmadığından bu süre boyunca oksidatif fosforilasyon yapılamaz ve ATP anaerobik metabolizma ile elde edilmeye çalışılır. Anaerobik metabolizma ile elde edilen enerji çok azdır ve dokularda laktik asidin birikimine yol açarak asidoza neden olur. Hücre enerji depolarının tükenmesi ve asidoz, normal enzim kinetiğini değiştirir ve hücre membranının her iki tarafındaki iyon gradientinin korunamamasına, iyonik homeostazın ve hücrenin metabolik fonksiyonlarının bozulmasına neden olur (57).

Araştırmada kalp atım sayısı 0. dakikada kontrol grubunda ve RV grubunda sırasıyla $94 \pm 4,6$ $102,5 \pm 9,71$ atım/dk., iskemi sonrası $74 \pm 3,03$ $97,66 \pm 11,7$ atım/dk., reperfüzyon 60. dakikada $82,16 \pm 4,62$ $89,16 \pm 4,7$ ve reperfüzyon 120. dakikada $79,5 \pm 6,12$ $92 \pm 8,17$ atım /dk olarak belirlenmiştir.

Reperfüzyon başlangıcında bozulan myokardial fonksiyonlar nedeniyle kontrol grubunda RV grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel önemi olacak şekilde kalp

atım sayısı düşük bulunmuştur. Diğer ölçüm zamanlarında, kontrol grubunda kalp atım sayısı RV grubuyla karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur.

Resveratrolün antioksidan özelliğinin ve özellikle peroksi radikal süpürücü etkisinin kalp koruyucu etkilerinden sorumlu olabileceği düşünülmektedir (23).

Elde edilen veriler ışığında resveratrolün myokardial fonksiyonları koruduğu sonucuna varıldı. Bu bulgular literatür verileriyle de örtüşmektedir.

İskemi; bir takım etkenler sonucunda dokulara giden kan akımının, hücrenin temel fonksiyonlarını karşılamak için gerekli olan düzeyin altında kalması durumudur. İskemik hasar hücre hasarlarının en sık görülen tiplerinden biridir (57).

Erkek sıçanlarda yapılan çalışmalarda alkolsüz kırmızı şarap ekstresinin ve resveratrolün kalbi iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruduğu gösterilmiştir (47). 25 mg/mL resveratrolün içme suyu içinde 15 gün boyunca sıçanlara verilmesi sonucunda, Langendorf perfüze sıçan kalplerindeki iskemi-reperfüzyon hasarının belirgin olarak azaldığı rapor edilmiştir. Bu koruyucu etkinin, kısmen nitrik oksit sentezindeki artışa bağlı olarak ortaya çıktığı ileri sürülmüştür (48).

Ortalama arteriyel kan basıncı kontrol grubunda ise ölçüm sonuçları sırasıyla; 90.5±2.16, 68.5±1.87, 79.5±3.61 ve 81.66±4.71 (mmHg) olarak resveratrol grubunun ölçüm sonuçları sırayla 102.66±11.41, 77.5±13.83, 98.83±9.43 ve 87.5±15.34 (mmHg) olarak belirlendi. Her iki grupta da 0., 30. ve 120. dk ölçümleri istatistiksel olarak anlamsız bulunurken (P>0.05), 60. dk ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı (P<0.05) bulunmuştur.

Elde edilen bulgular reperfüzyon 60. dakikada istatistiksel önemi olacak şekilde resveratrol grubunda ortalama arteriyel basıncın yüksek bulunmasıyla resveratrolün iskemi reperfüzyon hasarına karşı myokardı koruduğu ve kontrol grubuna göre kan basıncının normal düzeylerde kalmasını sağladığı sonucuna varılmıştır.

CVP; vena kava kranialis'teki kan basıncının sağ atriuma girmeden önceki ölçümüdür. Sağ ventrikül ve atrium fonksiyonları hakkında bilgi sağlar. Vena kava kranialisteki kan basıncı intratorasik basınç, kapasitans damar tonusu, kan volumü, venöz dönüş ve sağ ventrikül fonksiyonlarının etkisi ile değişir (75).

CVP; Kontrol grubunda yapılan ölçümler sırasıyla 6.33 ± 1.21 , 2.83 ± 0.75 , 4.83 ± 0.75 ve 6.5 ± 1.04 mmHg olarak belirlendi. Resveratrol grubunda yapılan ölçümler sırasıyla; 5.5 ± 1.04 , 2.83 ± 0.98 , 4.66 ± 0.81 ve 5.33 ± 0.81 mmHg olarak belirlendi. Yapılan ölçümlerin hiç birisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Elde edilen veriler her iki gruptaki değişikliklerin normal sınırlar içinde olduğunu, her iki gruptaki oklüzyon 30. dakikadaki düşüşün iskeminin etkisiyle düştüğünü göstermiş ve literatür verileriyle paralellik göstermektedir.

İlk defa 1993 yılında, bakırla indüklenmiş LDL peroksidasyonunda, kırmızı şarapta bulunan resveratrolün antioksidan etkisinin olduğu gösterilmiştir ve resveratrolün güçlü antioksidan özelliğini bakırı çökeltme etkisine ve antiradikal etkisine bağlanmıştır (12,23).

Dokuların oksijenasyonu ile oluşan serbest oksijen radikalleri normal şartlar altında süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi hücresel antioksidan mekanizmalar ile etkisiz hale getirilir. Ancak; kronik hastalıklar, iskemi gibi patolojik durumlarda oluşan serbest radikallerin miktarı bu koruyucu mekanizmanın kapasitesini aşar ve oksidatif stres oluşur. İskemi sonrası erken perfüzyon döneminde, kardiyak antioksidan mekanizmanın yetersiz kalması nedeniyle serbest oksijen radikallerinin miktarı artar ve ciddi myokardial hasara neden olur Bu aşamada serbest oksijen radikallerini yakalayan maddeler ve antioksidanlar iskemi/reperfüzyon hasarını azaltıcı ve düzeltici etki gösterir (56).

Sağ ventrikül basınç değerleri 0, 30, 60 ve 120. dakikalarda ölçüldü ve kaydedildi. Kontrol grubunda sırasıyla 19.5 ± 1.04 , 22.16 ± 1.83 , 20.33 ± 1.36 ve 16.66 ± 2.65 mmHg olarak ölçüldü. Resveratrol grubunda ölçülen değerler sırasıyla;

21.33±2.73, 23.33±4.63, 22.16±2.71 ve 19.83±1.94 mmHg olarak kaydedildi. Ölçülen değerler istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Ancak resveratrol grubundaki değişimler sınırlı olarak kaydedildi. Bu durumda resveratrolün myokard fonksiyonlarını koruduğu, bu etkiyi antioksidan özelliğiyle yaptığı ve ventrikül basıncını normal sınırlarda tuttuğunun göstergesi olarak değerlendirildi.

Pulmoner arter basıncı sağ ventrikülden pulmoner artere geçildikten sonraki basınçtır. Basınç dalga trasesinin ortalama basınç trasesine düştüğü noktadaki basınç pulmoner kapillar veç basıncını gösterir. Sol kalp kateterizasyonu zor ve risklidir. PCWP sol ventrikül end-diastolik dolum basıncına eşit olduğundan sol kalp fonksiyonları hakkında bilgi sahibi olunabilir (75)

İntestinal iskemi yüksek oranda multiple organ yaralanması ile sonuçlanan bir durumdur. İntestinal iskemi; lökotrien, lipopolisakkarit ve TxB2 salınımına bağlı olarak myokardial fonksiyonları bozar (74).

PAP değerleri 0, 30, 60 ve 120. dakikalarda ölçülerek kaydedildi. Kontrol grubunda ise değerler sırasıyla; 15.5±1.64, 21.5±1.87, 21.66±2.25 ve 22.33±1.63 mmHg olarak kaydedildi. Resveratrol grubunda ölçülen değerler sırasıyla; 13.5±3.72, 17.5±4.03, 14±2.82 ve 15.5±1.76 olarak kaydedildi. Ölçülen değerler içinde 0. ve 30. dakikada yapılan ölçümler istatistiksel olarak anlamsız bulunurken, 60. (P<0.001) ve 120. (P<0.01) dakikalarda yapılan ölçümler anlamlıydı.

Pulmoner kapillar wedge Basıncı 0, 30, 60 ve 120. dakikalarda ölçülerek kayıt altına alındı. Kontrol Grubunda yapılan ölçümler ise sırasıyla; 8.33±0.81, 11.33±1.21, 10.5±2.07 ve 8.16±1.16 mmHg olarak kaydedildi. Resveratrol grubunda ölçülen değerler sırasıyla; 8.5±3.01, 12.83±3.18, 7.83±0.98 ve 8.16±0.98 mmHg olarak kaydedildi. Yapılan ölçümler istatistiksel olarak anlamsız bulundu.

Resveratrolün antioksidan özelliği nedeniyle hem sağ kalbi hemde sol kalbin fonksiyonları koruduğu; reperfüzyon 60. ve 120 dakikalarda PAP da anlamlı düzlemeye yol açtığı PAP ve PCWP verileriyle ortaya konmuştur.

PVR, SVR ve SVI ölçümlerinde ölçüm zamanlarında istatistiki önemi olmayan değişiklikler bulunmuştur.

Kardiak debi ve kardiak indeks'te iki grup arasında ölçüm zamanlarında istatistiksel önemi olmayan değişiklikler belirlenmiştir. Bununla birlikte resveratrol grubunda oklüzyon sonundaki düşüş reperfüzyon 120. Dakikada başlangıç düzeyine yaklaşmıştır. Bu durum da resveratrolün intestinal iskemi/reperfüzyon hasarında myokardı koruduğu sonucunu ortaya koymaktadır.

Trombosit agregasyonu araşidonik asidin siklooksijenaz yoluyla sentezlenen TxA2 ile tetiklenir. Aynı yolla oluşan PGI₂ ise agregasyonu bozucu etkiye sahiptir. Bu ikili ürün arasındaki yarışmanın trombosit kaynaklı feratonin ve trombosit aktive edici faktör (platelet activating factor, PAF) da katılır. Bu iki ürün trombosit agregasyonunu hızlandırırken endotel kaynaklı bir başka ürün nitrik oksit de trombosit agregasyon ve adhezyonunu engellemeye çalışır. Nitrik oksidin agreg olmuş trombositler üzerinde disagrege etkisi de vardır. Trombosit agregasyonunu tetikleyen ajanların, trombositlerde hücre içi, serbest Ca⁺² düzeyini arttırdıkları, agregasyon bozan İyonu ve agregasyonu iki antitrombositler ürün PGI₂ ve nitrik oksitle sürekli enajanların ise Ca⁺² düzeyini düşürdükleri saptanmıştır. Sağlıkta trombosit adhezyonunu engellemeye çalışırlar. Akut miyokard infarktüsü ve unstable anjinada trombosit agregasyonunda yeterli savunma sağlanamamaktadır (18,28).

Resveratrolün TxB2 ve lipoksijenaz ürününü lökotrienlerin oluşumunu inhibe ettiği saptanmıştır. Ayrıca 10⁻³mol/L resveratrolün araşidonik asidin neden olduğu trombosit agregasyonunu inhibe ettiği de gösterilmiştir. Resveratrolün, trans ve cis izomerleri antiagregan özellik açısından karşılaştırıldığında, trans izomerin cis-izomerden daha az aktif olduğu gözlemlenmektedir (6,7,12,15).

WBC de kontrol grubunda 30. dakikadaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. RBC, reperfüzyon 120. Dakikadaki kontrol grubundaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. HCT, kontrol grubunda 60. Dakikadaki

düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. HB, 60. Dakikada kontrol grubunda RV grubuyla karşılaştırıldığındaki düşüş anlamlı bulunmuştur.

Hematolojik verilerdeki değişim normal sınırlar içindedir. Yukarıda da belirtildiği gibi kontrol grubunda literatürlerle paralelik gösterecek şekilde 60. dakika ölçüm sonuçları istatistiksel olarak önemli bulunmuştur.

5 SONUÇ

Yapılan literatür taramalarında, gerçekleştirilen bu çalışmada ölçülen parametrelere rastlanılmıştır. Bu nedenle köpek intestinal iskemi/reperfüzyon modelinde resveratrolün etkinliğinin araştırıldığı bu çalışmadaki elde edilen veriler orijinallik taşımaktadır.

Resveratrol'ün köpek intestinal iskemi/reperfüzyon modelinde myokard fonksiyonları üzerine etkisi araştırılmıştır. Hemodinamik ve hematolojik incelemeler gerçekleştirilen çalışmada kontrol grubuna göre resveratrolün kalbi daha iyi koruduğu; bunu da antioksidan, antiagregan, antiinflamatuvar özellikleriyle gerçekleştirdiği görülmüştür.

Sonuç olarak intestinal iskemi/reperfüzyon yaralanmasında bozulan myokard fonksiyonlarını düzeltmek için resveratrolün kullanılabilceği, ancak myokard metabolizması üzerine olan etkilerini ortaya koymak için biyokimyasal ölçümlere gerek olduğu sonucuna varılmıştır.

6 KAYNAKLAR

1. Dursun N., (2000) Veteriner Anatomi I,II,III Ders kitabı Medisan Yayınevi II; 52-62
2. Langcake P., Pryce R.J., (1977) A new class of phytoalexins from grapevines *Experientia* **33**;151-2.
3. Gehm B.D., McAndrews J.M., Chien P.Y. and Jameson J.L., (1997) Resveratrol, a polyphenolic compound found in grapes and wine, is an agonist estrogen receptor *Proc Natl Acad Sci USA* **94**;14138-43.
4. Lin J.K., Tsai S.H., (1999) Chemoprevention of cancer and cardiovascular disease by resveratrol *Proc. Natl. Sci. Counc. ROC(B)* **23**; 99-106.
5. Budak A.B., (2007) Resveratrolün aortik kros klemp sonrası uzak organ hasarı üzerine etkileri T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği Ankara
6. Söylemez S. (2007), Dişi ve erkek sıçanlarda uzun süreli resveratrol tedavisinin endotel hücre reaktivitesi üzerindeki etkilerinin araştırılması T.C. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Anabilim Dalı Doktora Tezi
7. Ergün G. (2005), Enteral resveratrol uygulaması deneysel nekrotizan enterokolit (nek) modelinde intestinal epitel bütünlüğünü korumaktadır T.C. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi
8. Buluç M. (2002), Resveratrolün kalp ve damar işlevleri üzerine etkileri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi
9. Ovayolu A. (2005), Rat uterus horn adezyon modelinde postoperatif adezyonun önlenmesinde resveratrolün etkisi T.C. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Uzmanlık Tezi
10. Coşkun H. (2004), Osteoartritte caffeic acid phenethyl ester ve resveratrolün eklem kıkırdağına etkileri (tavşanlarda deneysel çalışma) T.C. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi
11. Gusman J., Malonne H. and Atassi G., (2001) A reappraisal of the potential chemopreventive and chemotherapeutic properties of resveratrol *Carcinogenesis*. **22**; 1111-17.

12. Borazan M. (2003), Sodyum selenitle oluşturulan deneysel katarakt modelinde resveratrolün etkisi T.C. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi
13. Cinpolat Ö. (2005), Resveratrolün iskemi-reperfüzyon hasarı üzerine etkisi T.C. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi
14. Aziz M.H., Kumar R., Ahmad N., (2003) Cancer chemoprevention by resveratrol in vitro and in vivo studies and the underlying mechanisms *Int. J. Oncol.* **23**; 17–28.
15. Fremont L., (2000) Biological effects of resveratrol *Life Sci* **66**; 663-73.
16. Bedirhan S. (2005) Sıçanlarda oluşturulan gentamisin nefrotoksitesinde resveratrol ve e vitamininin protektif etkilerinin karşılaştırılması Abant İzzet Baysal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Anabilim Dalı Bilim Uzmanlığı Tez Önerisi
17. Schoppner A., Kindl H. (1984) Purification and properties of a stilbene synthase from induced cell suspension cultures of peanut *J. Biol Chem.* **259**; 6806-11.
18. Rakıcı Ö. (2003), Kırmızı şarabın etken maddesi resveratrolün koroner bypass graft materyali internal meme arteri ve safen ven üzerine etkilerinin incelenmesi T.C. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi
19. Marier J.F., Vachon P., Gritsas A., et al. (2002) Metabolism and disposition of resveratrol in rats extent of absorption, glucuronidation, and enterohepatic recirculation evidenced by a linked-rat model *J Pharmacol Exp Ther* **302**; 369– 73.
20. Şıracı G.(2004), Deneysel oluşturulan miyokard iskemi-reperfüzyon hasarında resveratrolün etkinliği T.C. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi
21. Juan, M.E., Vinardell, M.P., Planas, J.M. (2002) the daily oral administration of high doses of trans-resveratrol to rats for 28 days is not harmful *J. Nutr.* **132**; 257-260.
22. Soleas G.J., Diamandis E.P.,Goldberg D.M. (1997) Wine as a biological fluid: history, production, and role in disease prevention *J. Clin Lab Anal* **11**; 287–313.
23. Ferrero M.E., Bertelli A.A.E., Fulgenzi A. et al. (1998) activity in vitro of resveratrol on granulocyte and monocyte adhesion to the endothelium *Am. J. Clin. Nutr.* **68**; 1208–14.

24. Hung L.M., Chen J.K., Huang S.S., Lee R.S., Su M.J. (2000) Cardioprotective effect of resveratrol, a natural antioxidant derived from grapes *Cardiovasc Res.* **47**; 549-55.
25. Davies M.G., Hagen P.O., (1993) The Vascular endothelium. a new horizon *Ann Surg.* **218**; 593-609.
26. Drexler H., (1999) Nitric oxide and coronary endothelial dysfunction in humans *Cardiovasc Res.* **43**; 572-9.
27. Kim A.Y., Walinsky P.L., Kolodgie F.D., et al. (2002) Early loss of thrombomodulin expression impairs vein graft thromboresistance implications for vein graft failure *Circ. Res.* **90**; 205-212.
28. Cohen R.A., Weisbrod R.M., Gericke M., et al., (1999) Mechanism of endothelial nitric oxide-dependent vasorelaxation *circ. res.* **84**; 210-19.
29. Miller F.J., Gutterman D.D., Rios C.D., et al. (1998) Superoxide production in vascular smooth muscle contributes to oxidative stress and impaired relaxation in atherosclerosis *Circ. Res.* **82**; 1298-1305
30. Naderali E.K., Doyle P.J., Williams G. (2000) Resveratrol induces vasorelaxation of mesenteric and uterine arteries from female guinea-pigs *Clin Sci (Lond)* **98**; 537-43.
31. Leikert J.F., Rathel T.R., Wohlfart P., Cheynier V., (2002) Red wine polyphenols enhance endothelial nitric oxide synthase expression and subsequent nitric oxide release from endothelial cells *Circulation.* **106**; 1614-17.
32. Andriambeloson E., Kleschyov A.L., Muller B., et al., (1997) Nitric oxide production and endothelium-dependent vasorelaxation induced by wine polyphenols in rat aorta *Br J Pharmacol*, **120**; 1053-8.
33. Söylemez H.(2006), Sigara dumanına maruz bırakılmış sıçanlarda resveratrolün testis dokusundaki antioksidan etkisinin araştırılması T.C. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi
34. Gao X., Xu Y.X., Janakiraman N., Chapman R.A., Gautam S.C., (2001) Immunomodulatory activity of resveratrol: suppression of lymphocyte proliferation, development of cellmediated cytotoxicity, and cytokine production *Biochem Pharmacol* **2**; 1299–1308.

35. Jang M., Cai L., Udeani G.O., et al. (1997) Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes *Science (Wash DC)* **275**; 218–20.
36. Huang C., Ma W.Y., Goranson A., Dong Z. (1999) Resveratrol suppresses cell transformation and induces apoptosis through a P53-dependent pathway *Carcinogenesis*. **20**; 237-42.
37. Casper R.F., Quesne M., Rogers I.M., et al. (1999) Resveratrol has antagonist activity on the aryl hydrocarbon receptor: implications for prevention of dioxin toxicity *Mol Pharmacol*. **56**; 784-90.
38. Bucci, M., Raviezzo, F., Cicalo, C., Pinto, A., Cirino, G. (2002) 17-Beta-oestradiol induced vasorelaxation in vitro is mediated by enos through hsp and akt/pkb dependent mechanism *Br. J. Pharmacol.*, **135**; 1695-1700.
39. Simopoulos A.P., (2004) The traditional diet of greece and cancer, *Eur. J. Cancer Prev.*, **13**; 219-30.
40. Jang, M., Cai, L., Udeani, G.O., Slowing, K. W. et al. (1997) Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes *Science*, **275**; 218-220.
41. Asensi, M., Medina, I., Ortega, A., (2002) Inhibition of cancer growth by resveratrol is related to its low bioavailability *Free Radic. Biol. Med.*, **33**; 387-398.
42. Eng E.T., Williams D., Mandava U. Et al. (2001) Supression of aromatase (estrogen synthetase) by red wine phytochemicals *Breast Cancer Res. Treat.*, **67**; 133-146.
43. Choa D., Kooa N.Y., Chungb W.C., et al. (2002) Effects of resveratrol-related hydroxystilbenes on the nitric oxide production in macrophage cells: structural requirements and mechanism of action *Life Sciences Volume 71, Issue 17*; 2071-82
44. Hess R.A., Bunick D., Lee K.H., et al. (1997) a role for estrogens in the male reproductive system *Nature (Lond.)* **390**; 509–511
45. Miura D., Miura Y., Yagasaki K. (2003) Hypolipidemic action of dietary resveratrol a phytoalexin in grapes and red wine, in hepatoma-bearing rats *Life Sci.*, **73**;1393-1400.
46. Vinson J.A., Tevfel K.A., Wu N. (2001) Red wine, dealcoholised red wine, and especially grape juice, inhibit atherosclerosis in a hamster model *Atherosclerosis*, **156**; 67-72.

47. Sato, M., Maulik, N., Das, D.K. (2002) Cardioprotection with alcohol: role of both alcohol and polyphenolic antioxidants *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **957**; 122-35.
48. Bradamante, S., barengi, L., Piccinini, F., et al. (2003) Resveratrol provides late-phase cardioprotection by means of a nitric oxide- and adenosine-mediated mechanism *Eur. J. Pharmacol.*, **465**; 115-123.
49. Hung L.M., Su M.J., Chu W.K., et al. (2002) The protective effect of resveratrols on ischaemia-reperfusion injuries of rat hearts is correlated with antioxidant efficacy *Br. J Pharmacol*, **135**; 1627-1633.
50. Imamura G., Bertelli A.A., Bertelli A., et al. (2002) Pharmacological preconditioning with resveratrol: an insight with iNOS knockout mice, *Am. J. Physiol Heart Circ. Physiol.*, **282**; 1996-2003
51. Hattori R., Otani H., Maulik N., Das D.K., (2002) Pharmacological preconditioning with resveratrol: role of nitric oxide *Am. J. Physiol.*, **282**; 1988-95.
52. Hung L.M., Su M.J., Chen J.K., (2004) Resveratrol protects myocardial ischemiareperfusion injury through both no-dependent and no-independent mechanisms *Free Radic. Biol. Med.*, **36**; 774-781.
53. Kızıltepe U., Turan N.N., Han U., Ulus A.T., Akar F., (2004) Resveratrol, a red wine polyphenol, protects spinal cord from ischemia-reperfusion injury *J. Vasc. Surg.*, **40**; 138-45.
54. Giovannini L., Migliori M., Longoni B.M., et al (2001) Resveratrol, a polyphenol found in wine, reduces ischemia reperfusion injury in rat kidneys *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **37**; 262-70.
55. Sinha K., Chaudhary G., Gupta Y.K., (2002) Protective effect of resveratrol against oxidative stress in middle cerebral artery occlusion model of stroke in rats *Life Sci.*, **71**; 655-65.
56. İkizler M., Dernek S., Erkasap N., (2003) İzole rat kalplerine uygulanan reperfüzyon hasarında resveratrol'ün hemodinamik etkileri *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg.* **11**; 91-95.
57. Demirkan N.A., (2005) Sıçanlarda enteral glutamin uygulamasının intestinal iskemi-reperfüzyon hasarı üzerine etkileri T.C. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı Doktora Tezi.

58. Ateş B. (2001), İntestinal iskemi-reperfüzyon uygulamalarında değişik antioksidanların koruyucu etkilerinin araştırılması T.C. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi
59. Özçelik Z. (2004), Melatoninin sıçanlarda oluşturulan intestinal iskemi-reperfüzyon hasarında izole ileum düz kas fonksiyonel yanıtları üzerine etkisi T.C. Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Anabilim Dalı Doktora Tezi
60. Blum H., Summers J.J., Schnall M.D., Barlow C., et al.(1986) acute intestinal ischemia studies by phosphorus nuclear magnetic resonance spectroscopy *Ann Surg.* **204**; 83-8.
61. Bezir M.Ö. (2002) Mononükleer fagositer sistem blokajının intestinal iskemi-reperfüzyona bağlı akciğer hasarına etkisi T.C. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi
62. Taşkınlar H., (2006) İntestinal iskemi reperfüzyon hasarının diyafram kası ve frenik sinir üzerine etkisi ve n-acetyl cysteine'in rolü T.C. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi
63. Fantone J.C., Duque R.E., Davis B.H., Phan S.H., (1989) 3-deaza-Adenosine inhibition of stimulus-response coupling in human polymorphonuclear leukocytes *J Leukoc Biol.* **45**; 121-8
64. Köksoy A. (1996) İntestinal iskemi-reperfüzyon hasarında trombosit fonksiyonları T.C. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi
65. Deitch E.A., (1992) Multiple organ failure. pathophysiology and potential future therapy *Ann Surg.* **216**; 117-34.
66. Souza D.G., Bertini R., Vieira A.T., Cunha F.Q., et al.(2004) Repertaxin, a novel inhibitor of rat cxcr2 function, inhibits inflammatory responses that follow intestinal ischaemia and reperfusion injury *Br J Pharmacol.* **143**; 132-42.
67. Baxter G.F., (2002) The Neutrophil As A Mediator of myocardial ischemia reperfusion injury: time to move on *Basic Res Cardiol.* **97**; 68-75.
68. Merchant S.H., Gurule D.M., Larson R.S., (2003) Amelioration of ischemia-reperfusion injury with cyclic peptide blockade of ICAM-1 *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* **284**; 1260-8.

69. Ambrosio G., Tritto I., (1999) Reperfusion injury: experimental evidence and clinical implications *Am Heart J.* **138**; 69-75.
70. SEREN M., (2007) Nebivololün spinal kord, iskemi-reperfüzyon hasarı üzerine etkisi T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyovasküler Cerrahi Kliniği Uzmanlık tezi.
71. Souza D.G., Cassali G.D., Poole S., Teixeira M.M., (2001) Effects of inhibition of PDE4 and TNF-alpha on local and remote injuries following ischaemia and reperfusion injury. *Br J Pharmacol.* **134**; 985-94.
72. Torun M.F. (2003) tavşanlarda deneysel üçlü subaraknoid kanama modelinde resveratrolün vazospazm üzerine etkisinin değerlendirilmesi Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji Anabilim Dalı uzmanlık tezi
73. Souza D.G., Guabiraba R., Pinho V., Bristow A., Poole S., Teixeira M.M., (2003) IL-1- driven endogenous il-10 production protects against the systemic and local acute inflammatory response following intestinal reperfusion injury *J. Immunol.* **170**; 4759-66.
74. Katircioglu S.F, Sener E. Özgencil E. Et al (1996), hemodynamic effects of acute intestinal ischemia *Minerva gastroenterol dietol* **42**; 117-9
75. Saritaş Z, Koç B, Akın F. (1999), Köpeklerde balon tipi swan-ganz termodilüsyon kateteri ile pulmoner arter (sağ kalp) kateterizasyonu (108 olgu) *Veteriner Cerrahi Dergisi* **5**; 28-34