

# CERRAHİ TIP BİLİMLERİ

## Genel Cerrahi

## İskemi-Reperfüzyon Hasarı

*Semih AYDINTUĞ\**  
*Osman AKATA\**

Geçici bir süre iskemi ve hipoksi altında kalan organlarda hücre ve doku hasan meydana gelir. İskeminin düzelmesiyle reperfüzyona bağlı olarak ilave hasar gelişir. İşte en az iki komponenti olan bu kompleks olaylar zinciri iskemi-reperfüzyon hasan olarak bilinmektedir (6,13,14,15).

İskemi-reperfüzyon hasarı (İRH), son yıllarda önemi giderek artan bir konu haline gelmiştir. Bunun en önemli nedeni transplantasyon alanındaki gelişmelerdir. Bilindiği gibi organ transplantasyonlarında alınan organ, soğuk solüsyonlarda (4° C) saklanarak nakledilmektedir. İmplantasyona kadar geçen sürede soğuk ve sıcak iskemi travması greftde hasara sebep olmaktadır, bu etkileri minimale indirmek, prezervasyon zamanını uzatmak için yıllardır çalışmalar yapılmaktadır. Örneğin "UW" solüsyonu ile bugün karaciğer greftlerini 24 saat kadar saklamak mümkündür (2,8). Eskiden bu süre 8-10 saat kadardı (5,19,25,33). Kurallara uygun olarak saklanmış ve transplante edilmiş bir greft bazen fonksiyon görmeyebilir (6,30). Karaciğer transplantasyonlarında % 10 kadar görülebilen bu olayda İRH'nın önemli rolü olduğuna dair çok sayıda yayın vardır (9,11,16,17,18,29,33). Bu nedenle reperfüzyon hasarını tanımak ve önlem almak önem kazanmaktadır. Ayrıca, mezenter arter trombo embolisi, distal aorta embolisi, miyokard infarktüsü, serebro vasküler trombo emboli, hipovolemik şok, sepsis gibi çok sayıda klinik antitede de İRH gelişmektedir. Son yıllarda gelişen yaşam destek sistemleri ile hastaların hayatta kalma süresi uzatılmaktadır. İRH'nın önlenmesi veya tedavisinin mümkün olması ile yukarıda sayılan klinik antitelerde tedavi şansı artacaktır.

İRH'nda bugün bilinmeyenler bilinenlerden daha çoktur. Her yeni küçük buluş da birçok yeni sorunun sorulmasına sebep olmaktadır. Herşeye rağmen bazı bilgiler klinik tıpta kullanılmaktadır (26).

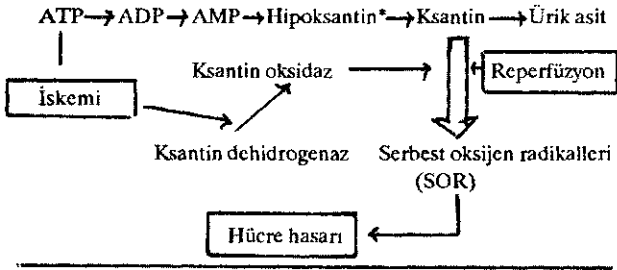
### İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARININ FİZYOPATOLOJİSİ

İnsan organizmasında çeşitli organların iskemiyeye karşı verdikleri cevap temelde aynıdır. Ancak organlara özgü bazı farklılıklar vardır. Her organ metabolizma hızına bağlı olarak iskemiyeye süre bakımından daha duyarlı ya da daha dirençlidir (20,24,26,33). Bu yazıda anlatım kolaylığı açısından daha çok tek bir organ (Karaciğer) üzerinde durulacaktır.

Doku iskemisi hücrede respirasyonu ve oksidatif fosforilasyonu durdurur. Adenosin trifosfat (ATP) başta olmak üzere yüksek enerjili fosfatlar yıkılmağa başlar (5,17,24, Şekil 1). Şekilden anlaşılabilceği gibi superoksit anyonu ve diğer serbest oksijen radikalleri (SOR) hücre hasarına sebep olmaktadır (7,11,16,18). SOR hidrolitik tabiatlı lizozomal enzimleri açığa çıkarmakta ve hücre membranında lipid peroksidasyonuna yol açmaktadırlar (5,16,23). Karaciğerde, endotel hücreleri hepatositlere göre SOR hasarına daha duyarlıdır (11,15,17,19). Tablo 1 de SOR açığa çıkarın kaynaklar görülmektedir (11,18).

İRH'nın tek sorumlusu SOR leri değildir. Şekil 2 de görüldüğü gibi iskemi ile birlikte kalsiyum iyonu hem bizzat hem de diğer mekanizmaları uyarak zararlı olmaktadır (10,12,19,25,32,33,34). Arakinodik asit metabo-

\* Ankara Üniv. Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD

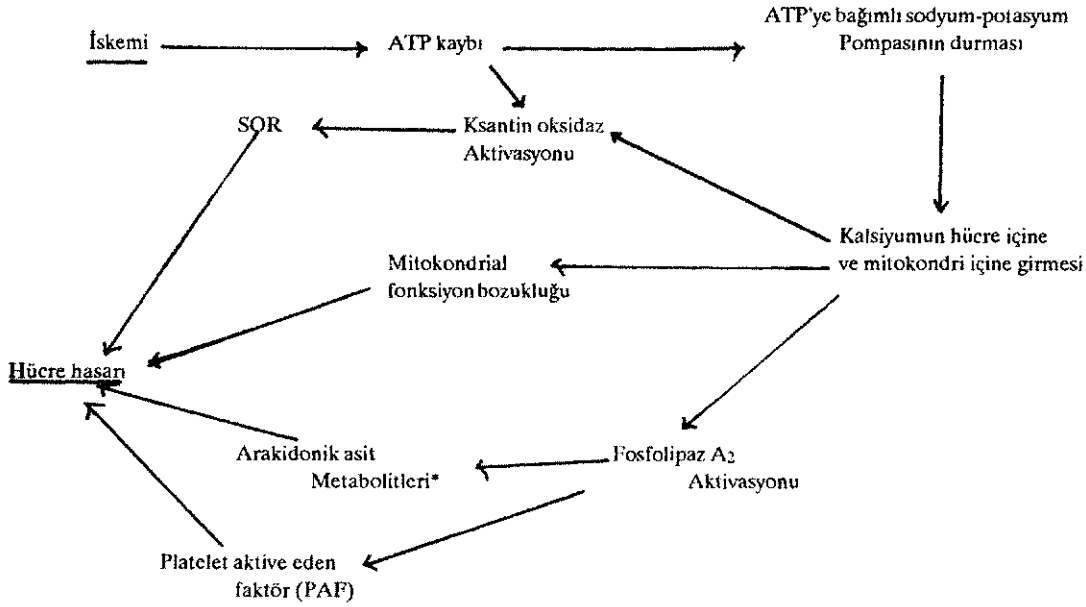


Şekil 1. İRH'da SOR'nin rolü.

\*Hipoksantin serbestçe hücre zarından geçebilir. Böylece hücre ATP prekürsörünü kaybetmiş olur.

**Tablo-1 Serbest Oksijen Radikal Kaynakları.**  
(Karaciğer transplantasyonunda bu kaynaklar en çok alıcının staza uğramış ince barsaklarında bulunmaktadır.)

- Kupffer hücreleri
- Lökositler, trombositler, makrofajlar
- Katekolamin oksidasyonu
- Ksantin ve ksantin oksidaz reaksiyonu
- Sitokrom oksidaz



Şekil 2. İRH'nın oluşma mekanizmaları. Özellikle lökosit ve trombositler bu olaylar zincirinde, kısır döngünün meydana gelmesinde önemli rol oynarlar. 'Arakidonik A. met.lerinin bir kısmı hücre hasarına sebep olurken bir kısmı sitoprotektif rol oynar. Ancak net efekt hücre hasan yönündedir.

litlerinin İRH da önemli rolleri vardır. Şekil 3 de arakidonik asit şelalesi basitleştirilerek gösterilmiştir (28,38). Görüldüğü gibi tüm metabolitler zararlı etki göstermemektedir. Hatta prostasiklin İ2 ve analogları İRH profilaksisinde tedavisinde kullanılmaktadır (12,23,29,30,32). Prostaglandin E2 hakkındaki düşünceler çelişkilidir (1,33). Tromboksan A(Tx A2) ise şiddetli hücre hasarı yapan bir metabolittir. Hücre membranında mevcut bulunan fosfolipidler aktive edildiğinde başlayan kimyasal zincir tüm metabolitleri ortaya çıkarırsa da Tx A2 etkisi ağır basar. Dolayısıyla arakidonik asit şelalesinin net sonucu doku hasarı yönündedir (12,36).

Platelet aktive eden faktör (PAF) de bağımsız bir mekanizma ile hücre hasarına sebep olur. PAF,

Tx A2 gibi trombosit agregasyonu, nötrofil aktivasyonu, SOR salınımı, vasküler endotel hasarı ve vazospazm yapar (29).

Sayılan bütün mekanizmalar aslında iç içe ve birbirini bir kısır döngü oluşturacak şekilde uyaran mekanizmalardır. Bu mekanizmaların merkezinde lökositler, trombositler, makrofajlar bulunmaktadır (12,36). Bu hücreler ya sayılan mediyatörlerin etkisi ile aktifleşmekte ve inflamatuvar cevap ile birlikte doku hasarına sebep olmakta veya bizzat başka mediyatörler salgılayarak doku hasarını ağırlaştırmaktadırlar (1). Tablo 2 de İRH da rol alan mediyatörler görülmektedir.

Bugünkü bilgilere göre bu mediyatörler reperfüzyon sırasında önce karaciğer içindeki endotel ve Kupffer hücreleri ile karşılaşmakta ve asıl

Tablo 2. İRH da Rol Alan Mediyatörler

- Serbest oksijen radikalleri (SOR)
- Platelet aktive eden faktör (PAF)
- Tromboksan A<sub>2</sub> (Tx A<sub>2</sub>)
- Prostaglandin E<sub>2</sub> (PG E<sub>2</sub>)
- Lökotrienler

hasar verici etkilerini hepatositlerden çok bu hücreler üzerinde göstermektedirler (17). Bu hücrelerde görülen şişme, mikrovasküler yataкта oluşan vazokonstriksiyon, trombosit agregasyonu, mikrosirkülasyonu durdurmaktadır (21,29). Görünüşte perfüzyon devam etmesine rağmen mikrosirkülasyonun durması sonuçta hepatositlerin hipoperfüzyonuna ve nekrozuna sebep olmaktadır (13,17,19,34). Örneğin anjiyografik olarak arteryel dolaşımı gözlenen bir karaciğer greftli safra üretmemekte yani fonksiyon görmemektedir.

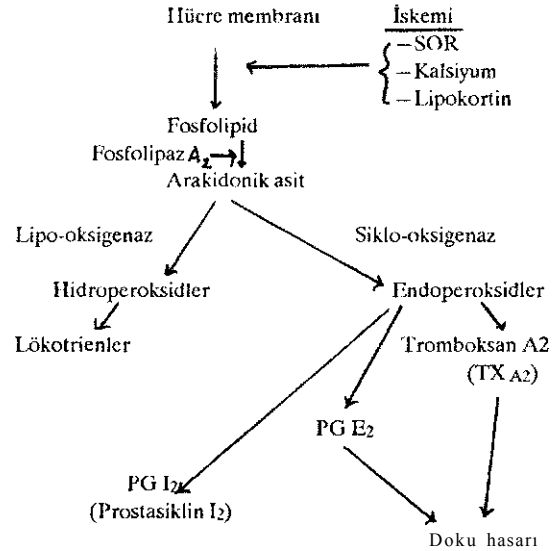
### İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARININ ÖNLENMESİ VE TEDAVİSİ

İskemi ile karşılaşma süresi ne kadar kısa olursa İRH'nın şiddeti de o kadar az olmaktadır. Hayvan deneylerinde karaciğerin güvenli bir şekilde sıcak iskemiyeye maruz kalma süresi 20-90 dakika arasında bulunmuştur (1,4,10,11,15). Ancak 40 dakikanın üzerinde irreversibl hasar riski artmakta ve barsaklarda stazın varlığı İRH'nı artırmaktadır (16). Süre kadar önemli faktörlerden biri de iskemisi sırasında metabolizma hızının düşürülmesidir. Karaciğer transplantasyonunda greftin 4° C de saklanması metabolizma hızının soğukta yavaşlaması prensibine dayanmaktadır (24). Ancak soğukta bile metabolizma tamamen durmadığı için iskemik hasar zamanla paralel olarak az ya da çok gelişmektedir (19,25,33). Gref-tin implantasyonundan sonra reperfüzyon başladığında da İRH her greftde değişik derecelerde perfüzyon başladığında da İRH her greftde değişik derecelerde gelişmektedir. Karaciğer transplantasyonunda alıcının barsak stazının mümkün olduğu kadar az olmasının olumlu etkisi olduğu düşünülmektedir (1). Ayrıca oksihemoglobin saturasyonunun % 90 ın üstünde olması reperfüzyon hasarını şiddetlendirebilir (36).

Yukarıda anlatılan fizyopatolojik mekanizmaları ve mediyatörleri bloke eden çok sayıda kimyasal madde geliştirilmiştir. Ancak bugüne

Tablo 3. Sitoprotektif Etki Gösteren Kimyasal Ajanlar

1. Kalsiyum antagonistleri
  - Verapamil, nicardipine (16,25,34)
  - Diltiazem (30)
2. Serbest oksijen radikal temizleyicileri (SOR)
  - Allopurinol (Ksantin oksidaz inhibitörü (3,4,9,18,21,22)
  - SOD (Superoxide anion dismutase) (16,23,27)
  - a -kokoquenoy (10)
  - Coenzyme Q<sub>10</sub> (lipid peroksidasyonu önler (11)
  - Katalaz (Hidrojen peroksit detoksifikasyonu (4,29)
  - ATP + Magnezium klorür (5)
3. Prostaglandin inhibitörleri
  - PG İ<sub>2</sub> (19,23,25,30,31,32)
  - PG E<sub>i</sub> (6,33,33)
  - PG İ<sub>2</sub>+ Ibuprofen (Tx A<sub>2</sub> inhibitörü) (12)
4. Platelet aktive eden faktör antagonistleri
  - SR163-441 (29)
5. Lizozomal membran stabilizasyonu yapanlar
  - ibuprofen (12)
  - Metilprednizolon (7,28)
  - Klorpromazin (7,23)
  - Fenoksibenzamin (23)
  - PGE<sub>i</sub> (29)
  - Siklosporin (7)



Şekil 3. İRH da arakidonik asit metabolitlerinin rolü.

kadar pek azı klinik kullanıma girmiştir. Bunda İRH'nın çok karmaşık ve çok parametrelili bir "kompleks" olmasının rolü vardır. Örneğin Allopurinol'un deneysel olarak İRH'nı önlediğini bildiren çalışmalar olduğu gibi (21) faydasını gösteremeyen çalışmalar da vardır (9,18).

Çalışmada kullanılan hayvanın cinsi, kullanılan iskemi modeli, kimyasal maddenin iskemi başlamadan ne kadar zaman önce verildiği, dozu ve İRH'nın tesbit edilme yöntemi gibi birçok faktör araştırma sonuçlarını değiştirebilmektedir. Tablo 3'de İRH'nın önlenmesinde kullanılan kimyasal ajanlar görülmektedir.

Kalsiyum antagonistlerinin etki mekanizmasının vazodilatasyon yapmak ve kalsiyum iyonunun mitokondri içine girmesini önlemek olduğu sanılmaktadır (34). SOR "temizleyicileri" ya SOR'nin oluşmasını engellemekte ya da etkilerini ortadan kaldırmaktadır.

Prostaglandinlerin rolleri daha da karışıktır. Vazodilatasyon, canlı mitokondri fonksiyonunu korumak, trombosit agregasyonunu önlemek (30), siklik AMP'ın etkisini arttırmak, Kupffer hücrelerinin fagositoz gücünü arttırmak (32),

lizozomal enzim stabilizasyonu yapmak (30) gibi etkileri vardır. Ancak daha önce de belirtildiği gibi ortamda bulunan Tx A2 nin zıt etkileri nedeniyle PG İ2 nin yararı görülememektedir. Bu nedenle Tx A2nin İbuprofen ile inhibe edilmesi gereklidir (12).

Konu ile ilgili çok sayıda yayın olmamakla birlikte PAF antagonizması gelecekte ümit vaat etmektedir (29).

Sonuç olarak İRH da sorumlu olan mekanizmaların çok kompleks olması bu önemli sorunun çözümlenmesini geciktirmektedir. Ancak karaciğer prezervasyonunda kaydedilen gelişmeler önemli bir aşamadır. Birçok klinik antitenin tedavisinin ve transplantasyon konusundaki ilerlemelerin İRH'nın çözümüne bağlı olması bu konuda yoğun araştırmalar yapılmasına neden olmaktadır. Bu da yakın çözüm için bir umut kaynağıdır.

## KAYNAKLAR

1. Alvarez-Lopez A, de Hemptine B, Hoebke Y, Lambotte L : Prostaglandin Ez increases the tolerance of the rat liver to warm ischemia in absence of splanchnic congestion, Trans Proc 19: 4105,1987.
2. Beizer OF, Southard JH: Principles of solid-organ preservation by cold storage. Transplantation, 45:: 673-676, 1988.
3. Castillo M, Toledo-Preyra LH, Prough D, Sharpiro E, Gordon D, Choudhury S: Effective timing of allopurinol in the ischemic liver. Transplantation 727,1989.
4. Chiu C, Toledo-pereyra LH: Effect of catalase and/or allopurinol, or N-t-Butyl-oc -Phenylnitron on hepatic ischemia. Trans Proc Vol 19: 1077-1079,1987.
5. Flye MW, Yu S: The synergistic effect of superoxide dismutase and adenosine triphosphate- MgC12 on acute hepatic ischemia Trans Proc 19: 1324-1326,1987.
6. Greig PD, Woolf GM, Abecassis SM, Strasberg SM, Taylor B, Superina RA, Langer B, Glynn MFX, Ettles M, Blendis L, Levy GA. Trans Proc Vol 21,1: 2385-2388,1989.
7. Hayashi T, Nagasue N, Kohno H, Chang YC, Galizia G, Nakamura T. Transplantation 47: 924,1989.
8. Jamieson NV, Lindell S, Sundberg R, Southard JH, Beizer FO. Evaluation of simplified variants of the UW solution using the isolated perfused rabbit liver. Trans Proc 21: 1294-1295,1989.
9. Lamesch P, Ringe B, Blumhardt G, Pichlmayr R: Effect of Xanthine Oxydase inhibition on warm ischemic lesions of the liver. Trans Proc 21: 1285-1286, 1989.
10. Kawada T, Ueda S, Watanabe Y, Nagachi F, Sato M, Kmura S, Sumida M, Okuda H: Protective effect of alpha tocopherol on Ca regulation by microsomal fractions isolated from preserved rat livers. Trans Proc, 21: 1301-1302,1989.
11. Kawamoto S, Inoue M, Tashiro S, Morino Y, Miyauchi Y. Role of free radicals in entero-hepatic dysfunction caused by portal circulatory disturbance: Effect of SOD derivative Trans Proc, 21:: 1287-1289,1989.
12. Klausner JM, Paterson IS, Kobzik L, Rodzen C, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB: Vasodilating prostalands attenuate ischemic renal injury only if thromboxane is inhibited. Ann surg Vol 209:: 219, 1989.
13. Koizumi M, Ohkohchi N, Katoh H, Koyamada N, Fuyimori K, Sakurada M, Andoh T, Satomi S, Sasaki T, Taguchi Y, Mori S, Kataoka S, Yamamoto TY: Preservation and Reflow in liver tansplantasyon in the pig. Trans Proc 21: 1: 1323-1326,1989.
14. Maley WR, Taguchi Y, Mitchell M, Potter J, Bulkley GB, Burdick JF. Evidence for damage due to free radicals at reperfusion in porcine liver transplants. Trans Proc 21: 1316,1989.
15. Marubayashi S, Dohi K, Ochi K, Kawasaki T. Protective effects of free radical scavenger and antioxidant administration on ischemic liver cell injury. Trans Proc 19: 1327-1328,1987.
16. Marubayashi S, Dohi K, Sumimoto K, Oku J, Ochi K, Kawasaki T. Changes in activity of oxygen free radical scavengers and in levels of endogenous antioxidants during hepatic ischemia and subsequent reperfusion. Trans Proc 21:1317-1318,1989.
17. Marzi I, Zhong Z, Zimmermann FA, Lemasters J, Thurman RG. Xanthine and hipoxanthine accumulation during storage may contribute to reperfusion injury following liver transplantation in the rat. Transp proc 21:: 1319-1320,1989.

18. Metzger J, Lauterburg BH: Effect of allopurinol on oxidant stress and hepatic function following ischemia and reperfusion in the rat. *Liver*, 8: 344-349,1988.
19. Mora NP, Cienfuegos JA, Pereira F, Tendillo FJ, Navidad R, De Quiros BL, Fores R, Ratia T, Castillo-Olivares JL: Value of prostacyclin plus verapamil for obtaining 24-hour preserved liver allografts. *Trans Proc* 20: 5: 980-982, 1988.
20. Nomura F, Matsuda H, Hirose H, Shirakura R, Ohtani M, Kaneko M, Kawashima Y: Assesment of prostacyclin and thromboxane A2 release during reperfusion after global ischemia induced by crystalloid cardioplegia-Comparison between warm an cold ischemia. *Eur. surg. Res.* 20: 110-119,1988.
21. Nordstrom G, Seeman T, Hasselgren PO: Beneficial effect of allopurinol in liver ischemia. *Surgery* 97: 679,1985.
22. Ohhori I, Izumi R, Yabushita K, Watanabe T, Hashimoto T, Takamon M, Hirowawa H, Shimizu K, Konishi K. Prevention of liver damage by using free radical scavengers and changes in plasma PG levels during liver ischemia. *Trans Proc* 21:1309-1311,1989.
23. Ozaki N, Tokunage Y, Wakashiro S, Ikaı I, Moritomo T, Shimahara Y. et al. Evaluation of cytoprotective drugs for liver preservation by pyridine nucleotide fluorometry. *Surgery*, Vol 104,7:98-103,1988.
24. Pegg DE. Organ preservation. *Surgical clinics of north america* 66:1986.
25. Preira F, Mora NP, Cienfuegos JA, Tendillo F, Herrera J, Castillo-Olivares JL. Pharmacological method (triple-drug therapy) for succesful 24-hour preservation of liver allografts. *Trans Proc* 21: 1303-1304,1989.
26. Rolfsen LM, Davis WR. Cerebral function and preservation during cardiac arrest. *Critical care med.* 17: 283,1989.
27. Romanı F, Vertematt M, Frangı M, Asenı P, Effect of superoxide dismutase on liver ischemia-reperfusion injury in the rat: A biochemical monitoring. *Eur surg res* 20: 335-340,1988.
28. Sundberg R, Lindell S, Jamieson NV, Southard JH, Beizer FO. Preservation of rabbit livers by continuous hypothermic perfusion after donor pretreatment with chlorpromazine and methylprednisolone. *Trans Proc*, 20: 998,1988.
29. Ontell SJ, Makowka L, Trager J, Mazzaferro V, Ove P, Starzl TE. Pharmacologic modulation of experimental postischemic hepatic function. *Ann. Surg.* 209: 200, 1989.
30. Steininger R, Mühlbacher F, Rauchs R, Roth E, Bursch W. Protective effect of PG h and diltiazem on liver ischemia and reperfusion in pigs. *Trans Proc* 20: 999-1002, 1988.
31. Tamaki T, Okouchi Y, Kozaki M, Kawamura A, Uchino J, Pegg DE. Pypothermic preservation of the rat liver assessed by orthotopic transplantation. 111. Improved functional recovery with isotonic citrate solution and a stable prostacyclin analogue Transplantation, 46: 626, 1988.
32. Ueda Y, Matsuo K, Kamei T, Kayashima K, konomi K: Protective effect of prostaglandin Ei on energy metabolism and reticuloendothelial function in the ischemically canine liver. *Liver*, 9: 6-13,1989.
33. Ueda Y, Matsuo K, Kamei T, Ono H, Kayashima K, Tobimatsu M, Konomi K. Prostaglandin Ei but not E2 is cytoprotective of energy metabolism and reticuloendothelial function in the ischemic canine liver. *Trans Proc*, 19:1329-1330,1987.
34. Umeshita K, Monden M, Ukei T, Gotoh M, Nakano Y, Endoh W, Okamura J, Mori T. Different cytoprotective effects of calcium blockers in hypothermic liver preservation. *Trans Proc*, 21:1290-1291,1989.
35. Warren L G , Downs JB, Reilley T E , Frolicher D, Kargı A, Fabrı P.J. The effects of hyperoxia during fulminant sepsis. *Surgery* 105: 747,1989.
36. Waymack PJ, Gallon L, Barcelli U, Trocki O, Alexander W. Effect of blood transfusions on immune function. *Arch surg* 122:56,1987.