

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**



**DENEYSEL AKUT İSKEMİ-REPERFÜZYON MODELİNDE SİLOSTAZOL  
İLE NAFTİDROFURİL'İN OKSİDAN VE ANTİOKSİDAN PARAMETRELER  
ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Ömer Faruk Gülaştı**

**KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**  
**UZMANLIK TEZİ**

**2015**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**



**DENEYSEL AKUT İSKEMİ-REPERFÜZYON MODELİNDE SİLOSTAZOL  
İLE NAFTİDROFURİL'İN OKSİDAN VE ANTİOKSİDAN PARAMETRELER  
ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Ömer Faruk Gülaştı**

**KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı**

**Doç. Dr. Şadan YAVUZ**

**Etik Kurul Onayı: 11.11.2014**

**Proje numarası: 2014-164-HPT**

**2015**

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
I. SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	II
II. ŞEKİLLER DİZİNİ.....	V
III. TABLOLAR DİZİNİ.....	VI
1. AMAÇ VE KAPSAM.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Periferik arter hastalığı.....	2
2.1.1. Epidemiyoloji.....	2
2.1.2. Risk faktörleri ve tedavisi.....	3
2.1.3. Genel tanısal yaklaşım.....	4
2.2. Alt ekstremitte arter hastalığı.....	6
2.2.1. Klinik belirtiler.....	6
2.2.2. Tanısal testler.....	8
2.2.3. Tedavi stratejileri.....	11
2.2.4. Aralıklı klodikasyonun tedavisi.....	22
2.2.5. Kritik bacak iskemisi.....	23
2.2.6. Akut kritik bacak iskemisi.....	25
2.3. İskemi ve reperfüzyon hasarı.....	25
2.3.1. Ksantin oksidaz yolu.....	27
2.3.2. Nötrofiller(Polimorf nüveli lökositler).....	28
2.3.3. Endotelyal faktörler.....	28
2.3.4. Komplemanlar.....	29
2.3.5. Sitokinler.....	29
2.3.6. Platelet aktive edici faktör(PAF).....	29
2.4. Serbest oksijen radikalleri.....	30
2.4.1. Serbest oksijen radikallerinin kaynakları.....	31
2.4.2. Serbest oksijen radikallerinin etkileri.....	32
2.5. Antioksidanlar.....	35
2.5.1. Enzimatik antioksidanlar.....	35
2.5.2. Non-enzimatik antioksidanlar.....	37
2.6. Oksidatif stres parametreleri.....	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	39

<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>41</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>54</b>
<b>6. SONUÇ.....</b>	<b>59</b>
<b>7. ÖZET.....</b>	<b>60</b>
<b>8. ABSTRACT.....</b>	<b>61</b>
<b>9. KAYNAKLAR.....</b>	<b>62</b>



## TEŞEKKÜR

Kalp ve damar cerrahisi konusunda bilgi ve deneyimlerini bilimsel bir sorumluluk ve özveriyle bizlere aktaran, yetiŐmemiz için bilgi, emek ve vaktinden esirgemedен gerekli olanakları sağlayan sevgili hocam Prof. Dr K. Turan Berki'ye;

Tüm eğitim sürecinde bilgilerinden ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocam Prof. Dr. Muhip Kanko'ya;

Eđitimim süresince ve tezimin her aşamasında hoşgörü ve iyi niyetiyle, bilgisi ve yardımlarını esirgemeyen, desteğini her zaman hissettiğim tez danıŐmanım Doç. Dr. Şadan Yavuz'a;

Asistanlık eđitimimin önemli bölümünde beraber olduđumuz ve cerrahi eđitimime büyük destek olan Dođ. Dr. Ersan Özbudak 'a;

Asistanlık eğitimim sırasında yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen başta Dr. Ali Aydın ve diğer asistan arkadaşlarım olmak üzere, perfüzyonist arkadaşlarıma, servis, kalp damar cerrahisi yoğun bakım ve ameliyathane hemŐirelerine;

Beni bu günlere getiren, her zaman desteklerini yanımda hissettiđim anneme, babama ve kardeŐime;

Onlardan çaldığım zaman nedeniyle gösterdikleri sabır ve hoşgörü için, varlıklarıyla bana her zaman güç veren, canım eŐim Habibe'ye, oğullarım Ođuz Berkay'a ve Kađan'a;

Sonsuz teşekkür ve saygılarımla...

## I. SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

AEAH	:	Alt ekstremite arter hastalığı
ABİ	:	Akut bacak iskemisi
ABKİ	:	Ayak bileği-kol basıncı indeksi
ATP	:	Adenozin trifosfat
BTA	:	Bilgisayarlı tomografik anjiyografi
Camp	:	Siklik adenozin monofosfatın
CASPAR:	:	Periferik atardamar hastalığı baypas cerrahisinde klopidogrel ve asetilsalisik asit
CAT	:	Katalaz
DNA	:	Deoksiribo nükleik asit
DSA	:	Dijital subtraksiyon anjiyografisi
DUS	:	Doppler ultrasonografi
FDA	:	Amerikan gıda ve ilaç dairesi
GPx	:	Glutasyon peroksidaz
GR	:	Glutasyon redüktaz
GSH	:	Glutasyonun
GST	:	Glutasyon S-transferaz
HDL	:	Yüksek dansiteli lipoprotein
H <sub>2</sub> O	:	Hidrojen peroksit
İK	:	İntermittan klodikasyon
İL-1β	:	İnterlökin-1 beta
IL-6	:	İnterlökin-6
İNR	:	Uluslararası normalleştirilmiş oran

İ/R	:	İskemi-reperfüzyon
KBİ	:	Kritik bacak iskemisi
KC	:	Karaciğer
KDH	:	Ksantin dehidrojenaz
KO	:	Kantin oksidaz
KOÜ	:	Kocaeli Üniversitesi
KV	:	Kardiyovasküler
KVH	:	Kardiyovasküler hastalık
LB4	:	Lökotrien B4
LDL	:	Düşük dansiteli lipoprotein
LOO <sup>-</sup>	:	Lipid peroksid radikali
MDA	:	Malondialdehit
MRA	:	Manyetik rezonans anjiyografiye
NAD	:	Nikotinamid adenin dinükleotid
NADPH	:	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NO	:	Nitrik Oksit
NO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	:	Azot diokasit
OH <sup>-</sup>	:	Hidroksil
OSİ	:	Oksidatif stres indeksi
O <sub>2</sub> <sup>-</sup>	:	Süperokside
O <sub>3</sub>	:	Ozon
PAH	:	Periferik arter hastalığı
PAF	:	Trombosit aktive edici faktör
PGE1	:	Prostoglandin E1
PGI2	:	Prostasiklin

- PMNL : Polimorf nüveli lökositler
- pO<sub>2</sub> : Parsiyel oksijen basıncı
- PTA : Perkütan translüminal anjiyoplasti
- PTFE : Politetrafloroetilen
- SOD : Süperoksit dismutaz
- TASC : Atlantik Aşırı Dernekler Arası Uzlaşı
- TAK : Total antioksidan kapasite
- TNF- $\alpha$  : Tümör nekroz faktör-alfa
- TOD : Total oksidan düzey
- TxA<sub>2</sub> : Tromboksan A<sub>2</sub>



## II. ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 1:** Ayak bileği-kol indeksi ölçümü

**Şekil 2:** Aortoiliyak lezyonlar için TASC sınıflaması

**Şekil 3:** Femoropopliteal lezyonlar için TASC sınıflaması

**Şekil 4:** Süperoksit radikali oluşumu

**Şekil 5:** Serbest oksijen radikallerinin kaynakları

**Şekil 6:** Lipid peroksidasyonu

**Şekil 7.** İskemik kas dokusu antioksidan kapasite ve total oksidan düzeylerinin gruplara göre dağılımı

**Şekil 8.** Böbrek dokusu antioksidan kapasite ve total oksidan düzeylerinin gruplara göre dağılımı

**Şekil 9.** Karaciğer dokusu antioksidan kapasite ve total oksidan düzeylerinin gruplara göre dağılımı

**Şekil 10.** Kalp dokusu antioksidan kapasite ve total oksidan düzeylerinin gruplara göre dağılımı

**Şekil 11.** Beyin dokusu antioksidan kapasite ve total oksidan düzeylerinin gruplara göre dağılımı

**Şekil 12.** Serum antioksidan kapasite ve total oksidan düzeylerinin gruplara göre dağılımı

### III. TABLOLAR DİZİNİ

**Tablo 1:** Periferik arter hastalığında fontaine ve rutherford sınıflamaları

**Tablo 2:** Edinburgh anketi

**Tablo 3:** ABKİ değerleri ve yorumları

**Tablo 4:** Periferik arter hastalığında lezyonların tedavi için Atlantik Aşırı Dernekler Arası Uzlaş (TASC 2) ölçütlerine göre sınıflandırılması

**Tablo 5:** Önemli serbest oksijen radikalleri ve özellikleri

**Tablo 6:** Önemli bazı antioksidanlar ve özellikleri

**Tablo 7:** Total antioksidan kapasite değerleri

**Tablo 8:** Total oksidan düzey değerleri

**Tablo 9:** Oksidatif stres indeksi değerleri

**Tablo 10:** Total antioksidan kapasite değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

**Tablo 11:** Total antioksidan kapasite değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

**Tablo 12:** Oksidatif stres indeksi değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

**Tablo 13:** Total antioksidan kapasite değerleri ve gruplar arası karşılaştırmaları

**Tablo 14:** Total oksidan düzey değerleri ve gruplar arası karşılaştırmaları

**Tablo 15:** Oksidatif stres indeksi değerleri ve gruplar arası karşılaştırmaları

## 1.AMAÇ VE KAPSAM

Periferik arter hastalığı(PAH), ileri yaşla birlikte görülme sıklığı artan, hayat kalitesini etkilemesi dışında kardiyovasküler(KV) ve serebrovasküler nedenlere bağlı mortalite oranlarını arttıran bir hastalıktır. İntermittan klodikasyon(İK) bu hastalarda en sık gördüğümüz semptomdur. Semptomatik hastalarda tedavide, risk faktörlerine yönelik uygulamalar dışında lezyonların yerleşim yerine ve boyutuna göre endovasküler ve cerrahi yaklaşımlar da uygulanmaktadır.

PAH'na bağlı gelişebilecek komplikasyonlardan biri de akut kritik bacak iskemisidir. Bu klinik tablo, hastada lokal iskemi geliştirmesi dışında iskemi-reperfüzyon(İ/R) hasarına bağlı sistemik komplikasyonlar da oluşturabilmektedir. İ/R üzerine çok sayıda çalışma yapılmış, pek çok ilacın İ/R hasarı üzerine etkileri araştırılmış ve araştırılmaya da devam edilmektedir.

PAH'da yürüme mesafesi üzerine olumlu etkisi olduğu kanıtlanmış bir çok ilaç vardır. Silostazol ve naftidrofuril bu ilaçlardan en çok bilinenleridir. Silostazol, bu iki ilaçtan en iyi bilineni olup halen ülkemizde de yaygın kullanımı mevcuttur. Naftidrofuril ise, uzun yıllardır Avrupa ülkelerinde kullanılmakta olup Amerika Birleşik Devletleri'nde Amerikan gıda ve ilaç dairesi(FDA) onayı alamadığı için kullanılmayan, ülkemizde de pek bilinmeyen bir ilaçtır. PAH ile ilgili son çıkan kılavuzlarda İK üzerine etkinliği kanıtlanmış olan bir ilaç olarak geçmektedir.

Biz de çalışmamızda, İK tedavisinde etkinliği kanıtlanmış olan bu iki ilacın, akut İ/R hasarında oksidan ve antioksidan parametreler üzerine olan etkilerini karşılaştırdık.

Oksidan parametre olarak total oksidan düzey(TOD), antioksidan parametre olarak total antioksidan kapasite(TAK) kullanıldı. Total oksidan düzeyin total antioksidan kapasiteye oranlanması ile oksidatif stres indeksi(OSİ) elde edildi. Çıkan sonuçlar istatistiksel analizi yapılarak değerlendirildi.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. PERİFERİK ARTER HASTALIĞI

#### 2.1.1. Epidemiyoloji

PAH, genel olarak aortadan periferik doğru kan akımını sağlayan arteriyel sistemde meydana gelen akut ve kronik süreçteki hastalıkları kapsar. Tanım olarak ekstrakranial karotid, üst ekstremiteler, mezenter ve renal dolaşımı da içine alsın da PAH tabiri genellikle sadece alt ekstremiteler arteriyel sistem hastalıkları için kullanılmaktadır.<sup>1,2</sup>

PAH morbiditesi ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Gerek hastada uzuv kaybına dek giden morbiditesi, gerekse yaygın ateroskleroza bağlı kardiyak ve serebral hastalıkların da bir habercisi olması nedeniyle önem arz etmektedir.<sup>3</sup>

PAH sıklığının araştırılmasında en sık kullanılan yöntem ayak bileği-kol basıncı indeksi (ABKİ) ölçülmesidir. Ekstravasküler nedenlere bağlı bazı şikayetlerin intermittan klodikasyon (İK) ile karışabileceği göz önüne alınarak, daha objektif bir kriter olması da göz önüne alınarak ABKİ değeri  $<0,9$  olması tanı kriteri olarak alınmaktadır.<sup>2</sup> Asemptomatik PAH prevalansı %3-10 arasındadır. Bu oran yaşla birlikte artmakta, 70 yaş üzerinde %15-20 düzeylerine kadar artmaktadır.<sup>4</sup> PARTNER çalışmasında yaş  $>70$  olan veya 50-69 yaş arasında olup ek risk faktörü olan (sigara, diyabet gibi) bireyler taranmış ve bireylerin %29'una PAH tanısı konmuştur.<sup>5</sup>

PAH saptanması başlı başına bir kötü prognoz göstergesidir ve bu hastalardaki sağkalım oranları pek çok kanser türüne göre daha kötüdür. Fowkes ve arkadaşları tarafından 1950-2008 tarihleri arasındaki konuyla ilgili yayınların değerlendirilmesi sonucunda on yıllık kardiyovasküler mortalite,  $ABKİ >0,9$  olan erkeklerde %4,4, bayanlarda %4,1,  $ABKİ <0,9$  olan erkeklerde %18,7, bayanlarda %12,6 olarak bulunmuştur.<sup>6</sup> ABKİ azalması mortalite ile doğru orantılı olarak izlenmiştir.

İsveç'te 60-90 yaş arası bir popülasyonda yapılan çalışmada PAH prevalansı %18, İK'un ise %7 oranında izlenmiş. Kritik bacak iskemisinin (KBİ) prevalansı ise çok daha düşüktür (İsveç çalışmasında 60 yaş üstü kişilerde %0,4).<sup>7</sup> KBİ'nin tahmini yıllık görülme sıklığı, diyabet hastalarında daha yüksek oranda olmak üzere bir milyon kişide 500-1000 yeni olgu arasında değişmektedir.

Önemli amputasyonların yıllık görülme sıklıkları toplum genelinde milyonda 120-150 arasında, diz üstü ve diz altı amputasyonlar ise birbirine eşit sayılardadır. Bu hastalar kötü prognozludurlar. Diz altı amputasyonlardan 2 yıl sonra hastaların %30'u

ölmüş, % 15'ine diz üstü, % 15'ine karşı bacakta amputasyonlar yapılmış, yalnızca % 40'ı tam olarak hareket kabiliyeti kazanabilmişlerdir.<sup>8</sup>

### **2.1.2. Risk faktörleri ve tedavisi**

PAH, eşlik eden veya gelişebilecek koroner arter ve serebrovasküler hastalık prevalansının yüksek olduğu bildirilen, yaygın aterosklerozun göstergesi olarak kabul edilen bir hastalıktır.<sup>9-11</sup> Dolayısıyla risk faktörlerinin bilinmesi ve bunlara yönelik müdahalelerin yapılması önemlidir.

PAH risk faktörleri de aterosklerotik hastalığın risk faktörleri ile aynı olup, sigara, dislipidemi, diyabetes mellitus ve hipertansiyon belli başlıcalarıdır.

#### **2.1.2.1. Sigara**

Sigaranın içilen miktara bağlı olarak AEAH gelişiminde rolü olduğu gösterilmiştir.<sup>11,12</sup> Aynı zamanda PAH'na bağlı amputasyon sıklığı, greft tıkanıklığı ile de ilişkilendirilmiştir.

Sigaranın bırakılması ile kladikasyon görülme sıklığında belirgin azalma izlenmiş ve 1 yıl sonunda bu oranın sigara içmeyenlerle aynı olduğu görülmüştür.<sup>14</sup> Sigaranın trigliserit, lipoprotein a değerleri ve düşük apolipoprotein a1, yüksek dansiteli lipoprotein(HDL) değerlerinin PAH için birbirinden bağımsız olarak risk faktörleri olduğunu göstermiştir. Total kolesterolün HDL'ye oranı hastalıkla ilişkili, en kuvvetli lipid değerlendirmesi olarak görülmüştür.<sup>17</sup> Lipid düşürücü tedavi ile AEAH olanlarda gelişen kardiyovasküler olaylarda % 20, herhangi bir sebeple gelişen ölüm oranlarında anlamlı olmayan % 14'lük bir azalma olduğu görülmüştür.

Hastalarda dislipidemi tedavisinde diyet ve buna ek olarak lipd düşürü ilaç uygulanmalıdır. Antilipidemik ilaç olarak LDL yüksekliği olanlarda öncelikle statinler, HDL düşüklüğü ve/veya trigliserit yüksekliği olanlarda fibratlar ve/veya nisin düşünülmelidir. Hedef LDL değeri semptomatik ve asemptomatik hastalarda 100 mg/dl'nin altı, PAH'na ek olarak başka bir damar sistemin hastalığı olanlarda 70 mg/dl'nin altı olarak belirlenmiştir.

Statin kullanımının sağ kalım üzerine etkisi dışında, ağrısız yürüme mesafesinde artma, anevrizma gelişme hızında azalma, karotis endarterektomi ve sonrasında re-stenoz gelişiminde azalma, infrainguinal bypass açık kalım oranlarında artma şeklinde faydaları olduğu da gösterilmiştir.<sup>18</sup>

### **2.1.2.3. Hipertansiyon**

Hipertansiyon ile AEAH arasında bağlantı olduğunu gösteren pekçok epidemiyolojik çalışma mevcuttur. Kan basıncı ABİ in bir bileşeni olması nedeniyle iskeminin derecesi ve semptomların oluşumunu etkileyebileceği için bu bağlantının yorumlanması zorlaşmaktadır. Artmış kan basıncı ile klodikasyon arasında bir ilişki görülememiştir. Fakat, Limburg çalışmasında hipertansiyon AEAH riskinin göreceli riskinde 2,4 kat artış saptanmıştır. Rotterdam çalışmasında düşük ABİ artmış sistolik ve diyatolik kan basıncı ile ilişkilendirilmiştir.<sup>19</sup>

### **2.1.2.4. Diyabetes Mellitus**

Diyabetes mellituslu hastalarda PAH 3-4 kat daha fazla izlenmektedir. Diyabetes mellitus ile AEAH arasında değişken bir ilişki saptanmasına rağmen, diyabetin süresi ve şiddet derecesinin risk düzeyini etkilediği görülmüştür.<sup>12,13</sup>

### **2.1.2.5. Diğer**

Obezite, alkol kullanımı ve homosistein yüksekliği ile ilgili faktörlerin AEAH ile bağlantıları değişkenlik göstermektedir. C-reaktif protein ve fibrinojenin AEAH'nın hem yaygınlık derecesi hem de görülme sıklığı ile ilişkisi olduğu görülmüş, fakat bu inflamatuvar belirteçlerin sebep mi sonuç mu olduğu netleştirilememiştir. Bu bilinenler dışında PAH ile ilişkili genetik faktör ve biyolojik belirteç çalışmaları devam etmektedir.

## **2.1.3. Genel tanısal yaklaşım**

### **2.1.3.1. Hasta Öyküsü**

Burada hastanın risk faktörleri ve eşlik eden diğer hastalıkların bilinmesi gerekmektedir. Hipertansiyon, diyabetes mellitus, dislipidemi, sigara kullanımı ve kardiyovasküler hastalık(KVH) öyküsü sorgulanmalıdır. Aile öyküsü, göğüs ağrısı, istirahatle geçen kalça, uyluk, baldır ağrıları, istirahatle ağrı varlığı, ekstremitelerde mevcut veya zor iyileşmiş yara durumu, baş dönmesi, vertigo, üst ekstremitelerde geçirilmiş inmeye bağlı kalıcı veya geçici nörolojik defisitler, hipertansiyon, böbrek yetmezliği, kilo kaybı, yemeklerle ilişkili karın ağrısı, ishal şikayetleri, sertleşme sorunları irdelenmelidir. Bunlar bize yol gösterici bulgular olabileceği gibi

asemptomatik veya atipik belirtiler gösteren ilerlemiş hastalığı olanların da bize başvurabileceği unutulmamalıdır.

### **2.1.3.2. Fizik Muayene**

Tek başına fizik muayene düşük duyarlılık ve özgülüğe sahip olup sistematik yaklaşım şarttır. Fizik muayenede tüm periferik nabızlar kontrol edilmeli, ısı farkına dikkat edilmeli, boyun, supraklavikular bölge, batın ve kasık düzeyinde vasküler yapılar oskültasyon ile de değerlendirilmelidir. İnspeksiyonda ekstremitelerin rengi, kıllarda azalma ve deri değişiklikleri, bütünlüğü, ülserasyon durumu değerlendirilmelidir.

### **2.1.3.3. Ayak Bileği-Kol İndeksi (ABKİ)**

ABKİ ölçümü, periferik arter hastalığı tanısı koymada önemli olduğu gibi, kardiyovasküler hastalığın da güçlü bir belirteçidir. Birçok çalışmada düşük ABKİ (0,9) değerleri ile kardiyovasküler morbidite ve ölüm oranlarında artış izlenmiştir.<sup>17</sup> Yüksek ABKİ (1,4) değerleri, atardamarlarda sertleşmenin bir belirteci olup artan ölüm oranları ile de ilişkilendirilmiştir.<sup>18</sup>

### **2.1.3.4. Doppler Ultrason**

Vasküler lezyonların taranması ve tanısında yaygın olarak kullanılır. Klinik olarak belirti vermeyen hasatlığın saptanmasını da sağlayarak, KV risk değerlendirmesi ile ilgili bilgiler kazanmamızı sağlar. Özellikle karotis arter değerlendirilmelerinde çalışılmış olan intima-media kalınlığının ölçümü, aterosklerotik yükün bir belirteci, kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin öngürücü bir faktörü olarak benimsenmiştir.

### **2.1.3.5. Anjiyografi**

Dijital subtraksiyon anjiyografisi(DSA), vasküler değerlendirme için altın standart görüntüleme yöntemi iken, invazif bir işlem olması nedeniyle yerini artık bilgisayarlı tomografik anjiyografi(BTA) ve manyetik rezonans anjiyografiye (MRA) bırakmaya başlamıştır. Artık tanıdan çok tedavi amaçlı endovasküler işlemlerde tercih edilir hale gelmiştir.

### 2.1.3.6. Bilgisayarlı Tomografik Anjiyografi

Teknolojik ilerlemeler ile daha hızlı, daha ayrıntılı ve görüntü netliği daha yüksek çekim yöntemleri geliştirilmiştir. Non invazif olması nedeniyle de tercih edilirlği artmıştır.

### 2.1.3.7. Manyetik Rezonans Anjiyografi

Damar yatağını görüntülemek için, manyetik dalgaların büyüklüğüne göre doku-kan gradyanını ölçen, intravenöz kontrast madde kullanılmayan faz kontrast anjiyografisi kullanılabilir.

## 2.2. ALT EKSTREMİTE ARTER HASTALIĞI (AEAH)

### 2.2.1. Klinik belirtiler

Hastalık belirti ve şiddet dereceleri, birbirine benzer lezyonlarda dahi hastadan hastaya değişebilmektedir. Hastalar şikayet ve bulgularına göre Fontaine ve Rutherford sınıflamaları yapılmıştır.(Tablo 1)

Fontaine		Rutherford		
Evre	Klinik	Evre	Kategori	Klinik
1	Asemptomatik	0	0	Asemptomatik
2a	Hafif klodikasyon	1	1	Hafif klodikasyon
2b	Orta-ciddi klodikasyon	1	2	Orta derecede klodikasyon
		1	3	Ciddi klodikasyon
3	İstirahat ağrısı	2	4	İstirahat ağrısı
		3	5	Minor doku kaybı
4	Ülserasyon veya gangren	4	6	Major doku kaybı

**Tablo 1:** Periferik arter hastalığında fontaine ve rutherford sınıflamaları

### 2.2.1.1. Semptomlar

Çoğu hasta asemptomatik olmakla birlikte, bu hastalar da kardiyovasküler olaylar açısından yüksek risk altındadırlar. Asemptomatik hastalarda tanı, muayenede nabızların palpe edilememesi ve ABKİ ölçümü ile konur.



Semptomatik hastalardaki en tipik belirti, intermittan klodikasyon(İK) dediğimiz, yürümeyle baldırlarda artan ve istirahatle geçen ağrıdır. İnguinal kanalın proksimalindeki tıkanıklıklarda hastalar uyluklara ve kalçalara yayılan ağrıdan bahsedebilirler. Ağrı, venöz hastalık(Genelde istirahatte görülüp, akşamları artar, sıklıkla kas hareketleriyle geçer.), kalça veya diz eklemi rahatsızlıkları(Yürümekle ortaya çıkıp istirahatle geçer.) ve periferik sinir rahatsızlıklarına(Yürürken denge kaybı ile karakterize olup istirahatle geçmez.) bağlı ağrılardan ayırt edilmelidir. Lomber diskopatilere bağlı ağrılarda tipik aralıklı topallamaya neden olabilirler. Bu nedenlerle geliştirilmiş olan Edinburgh Anketi, İK için % 80-90 duyarlılık ve % 95 özgüllüğe sahip bir tarama ve tanı yöntemidir.(Tablo 2)

Hastalığın daha ilerlemiş formlarında istirahatte de ağrı görülebilmektedir. Bu ağrı daha çok ayak bölgesine lokalizedir. Hastalar ayakta soğukluktan bahsederler. Eğer hastalarda ülser lezyonlar veya gangrenöz oluşumlar teşkil etmeye başlamışsa, bu ağır iskemiye gösterir. Ülserler çoğu zaman ağrılıdır ve genellikle önemsiz bir travmaya sekonder gelişirler. Ülsere bölge çoğu zaman bir enfeksiyon ve enflamatuvar reaksiyonda da içermektedir. Ülsere hastalarda ağrı yoksa, periferik sinir harabiyeti düşünülmelidir.

1. Yürdüğünüzde bacaklarınızda ağrı veya rahatsızlık hissediyor musunuz? (Evet.)
2. Bu ağrı hiç hareket etmeden durduğunuzda veya oturduğunuzda oldu mu? (Hayır.)
3. Bu ağrı yokuş çıktığınızda veya acele ettiğinizde mi oluyor? (Evet.)
4. Bu ağrı düz yolda sabit hızda yürürken mi oluyor? ( Hayır: hafif, Evet: orta-ciddi)
5. Hareket etmeden durunca ağrıya ne oluyor? (Geçiyor.)
6. Hareket etmeden durunca ağrı 10 dakika veya daha kısa sürede geçiyor mu? (Evet.)
7. Ağrı veya rahatsızlığı nerede hissediyorsunuz? (Hastaya bacak şekli gösterilir.)
<b>Kesin klodikasyon:</b> İlk 6 soruda yukarıdaki cevaplar verildiğinde, 7. Soruya da baldır bölgesi tariflendiğinde.
<b>Atipik klodikasyon:</b> İlk 6 soruda yukarıdaki cevaplar verildiğinde, 7.soruya kalça veya uyluk bölgesi tariflendiğinde.
<b>Klodikasyon yok:</b> Yanıtların yukarıdaki belirtilenlerden farklı olması

**Tablo 2:** Edinburgh anketi

### 2.2.1.2. Klinik muayene

Hem tarama hem de tanı amacıyla bilgi verici olabilmektedir. Tüm periferik nabızların palpasyon ile muayenesi yapılır. Nabızların palpe edilememesi özgül

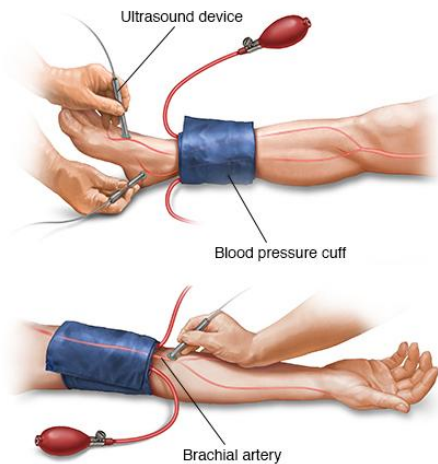
olmaktan çok duyarlı bir bulgudur. Femoral arterde oskültasyon ile üfürüm duyulması da hastalığı düşündürmesine rağmen düşük duyarlılıktadır. Bazen ağır olgularda bacak elevasyonu ile bacakta solukluk görülebilir. Mavi ayak parmağı sendromunda, bir veya birden fazla ayak parmağında ani gelişen siyanoz mevcuttur. Bu durum daha çok proksimal bir arterdeki aterosklerotik lezyondan kaynaklanan embolik bir hadisedir.

## 2.2.2. Tanısal testler

### 2.2.2.1. Ayak bileği-kol indeksi (ABKİ)

Hastalarda uygulanacak olan non invaziv ilk tetkiktir. Sağlıklı bireylerdeki ABKİ 1'den yüksektir. AEAH olduğu söyleyebilmek için  $< 0,9$  değeri kullanılır. Tanıdaki duyarlılığı %79, özgüllüğü %96'dır.<sup>19</sup> ABKİ değeri, hastalığın şiddeti ile de ilişkili olup  $< 0,5$  değerlerde yüksek amputasyon riski mevcuttur. Daha önce ölçülmüş olan ABKİ değerinde 0,15 den fazla bir düşüş perfüzyonda kötüleşmeyi, revaskülene edilmiş bir hastada 0,15 den fazla bir yükselme de iyileşmeyi gösterir.<sup>11,20</sup>

ABKİ ölçümünde, bir sfingomanometre kılıfı her iki ayak bileğinin hemen üzerine yerleştirilerek, posterior tibiyal ve dorsalis pedis arterlerinin sistolik basınçları bir el doppleri vasıtasıyla ölçülür. Elde edilen değerler, her iki koldan aynı şekilde ölçülen yüksek brachial sistolik basınç değerlerine oranlanır ve ABKİ elde edilmiş olur.(Şekil 1, Tablo 3)



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

ABKİ değerleri	Yorum
$>1,4$	Kalsifik damarlar
1.0-1.4	Normal
0.9-1.0	Sınırdaki değerler
0.8-0.9	Hafif arteriyel hastalık
0.5-0.8	Orta derece arteriyel hastalık
$<0.5$	Ağır arteriyel hastalık

Şekil 1: Ayak bileği-kol indeksi ölçümü

Tablo 3: ABKİ değerleri ve yorumları

Normal veya sınırda ABKİ'i olan, AEAH'dan şüphelenilen hastalarda, egzersiz sonrası ABKİ ölçümü ile değerlendirme yapılabilir. Bu hastalara ağrısı olana veya zorlanana dek egzersiz uygulanır ve ölçülen ABKİ değerlerinde düşüş görülmesi bize tanıda yardımcı olur.<sup>21</sup>

Diyabetik, son dönem böbrek hastalığı bulunan veya yoğun aterosklerotik kalsifikasyonu olan hastalarda ABKİ değerleri >1,4 ölçülebilir. Bu hastalarda PAH tanısı koyabilmek için ayak parmağı sistolik basınç ölçümleri ve doppler ultrasonografi(DUS) kullanılabilir. Ayak parmağı-kol indeksi 0,7'den düşük olması tanısal açıdan önemlidir.

### **2.2.2.2. Egzersiz Testi**

Semptomların ortaya çıkışı, yürüme mesafesi ve en uzun yürüme mesafesi üzerine objektif bilgiler verir. Aynı zamanda vasküler klodikasyon ile nörojenik klodikasyonun ayrılmasında da etkili olur. Bunlar dışında verilen tedavilerin etkinliğinin değerlendirilmesi için de kullanılabilir.

İzole iliyak darlığı olan hastalarda istirahat halindeyken basınçta azalma görülmeyebilir. Egzersiz ile birlikte gelen kan hızındaki artış, bu tarz lezyonlarda belirgin hemodinamik değişiklik sağlar ve tanıyı koymada yardımcı olur.

Egzersiz testi uygulanacak hastaların işlem öncesi istirahat halindeyken ABKİ'leri ölçülür. Sonrasında klodikasyon başlayıncaya dek %10-12 derece eğimli bir koşu bandında 3,2 km/s hızla hastalar yürütülürler. Egzersiz sonrasında tekrar ABKİ ölçümü yapılır ve istirahat halindeki ABKİ ile arasında %15-20'lik bir düşüş saptanırsa, bu tanı koydurucu olur.

### **2.2.2.3. Ultrasonografik Yöntemler**

DUS ile vasküler anatomi ve kan dolaşımı ile ilgili bilgiler edinilebilir. DSA ile karşılaştırılmış çalışmalarda diz altı ve diz üstü lezyonlar arasında farklılık saptanmaksızın, anjiyografide %50 üzeri darlık saptanan hastalarda %85-90 duyarlılığı, %95 üzerinde özgüllüğü olduğu gösterilmiştir.<sup>22,23</sup>

Özellikle renkli mod incelemede hızlı kan akışı mevcut damarlar izlenebilmektedir. Elde edilen sonuç, incelemeyi yapan hekimin deneyimine ve eğitimine bağlı olmakla birlikte %50 üzeri darlığı olanlarda incelemeyi yapanlar arasında anlamlı farklılık yoktur.<sup>24</sup> ABKİ ile birlikte kullanıldığında, AEAH olanların büyük bölümünde tedaviye yönelik karar vermek için tanıyı doğrular, lezyon yeri, şiddeti hakkında yeterli bilgiler

verir. İki boyutlu ultrasonografi ve renkli doppler ile lezyonların yeri tespit edilirken, darlığın derecesini belirlemek için doppler dalga formlarının analizleri, doruk sistolik hızları ve oranları kullanılır.

AEAH tedavisi için anjiyoplasti veya cerrahi yapılarak greft kullanılan hastaların takibinde de DUS oldukça faydalıdır.<sup>25</sup>

Bazı durumlarda DUS yetersiz kalabilir. Aşırı kalsifik damarların lümenlerini değerlendirmede çıkan zorluklar en önemli dezavantajdır. Obez, gaz distansiyonu olan hastalarda iliyak damarların değerlendirilmesi zorlaşabilir. Açık ülserlilerde veya nedbe dokusu aşırı olanlarda net değerlendirme yapılamayabilir. Diğer görüntüleme yöntemleri gibi vasküler anatomiye net olarak karşımıza çıkarmaz. Özellikle cerrahi düşünülen hastalarda bu sebeple daha ileri görüntüleme yöntemleri tercih edilmektedir.

#### **2.2.2.4. BTA**

Çok dedektörlü bilgisayarlı tomografinin kullanıma girmesiyle daha yüksek çözünürlüklü görüntüler elde edilebilir hale gelmiştir. Tek dedektörlü teknik ile DSA karşılaştırılması yapıldığında, darlık derecelerinin değerlendirilmesinde yüksek duyarlılık ve özgüllük izlenmiştir. BTA ile %50 üzeri aortoiliyak lezyonların saptanmasında % 96 duyarlılık ve %98 özgüllük saptanmıştır. Bu değerler femoropopliteal lezyonlarda sırasıyla %97 ve %94, infrapopliteal lezyonlarda %95 ve %91 olarak bulunmuştur.<sup>26</sup>

BTA ile kalsifikasyonlar, klipler, stentler ve baypas greftlerinin görüntülenebilmesi önemli avantajlarıdır. Yalnız parıldama etkisi ile bazen atrefakt oluşumu izlenip, o bölgede net değerlendirme yapılamayabilmektedir.

#### **2.2.2.5. MRA**

En distal arterleri noninvazif olarak görüntüleyebilmemizi sağlamaktadır. Gadolinyum kontrastı kullanılarak yapıldığında elde edilen değerler DSA ile uyumluluk göstermektedir. DSA ile karşılaştırıldığında %93-100 seviyelerinde duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu görülmüştür.<sup>27,28</sup>

BTA ile karşılaştırıldığında, kalsifikasyonları görüntüleyememesi dezavantajı iken radyasyona maruziyet vermemesi avantajıdır. Kalp pili veya metal implantı olan hastalarda veya kapalı alan korkusu olanlarda kullanım alanı kısıtlanmıştır. Yine ağır

böbrek yetmezliği olanlarda (GFR küçük 30 ml/dk/1,73m<sup>2</sup>) gadolinyumlu kontrastlı maddeler kullanım dışıdır.

#### **2.2.2.6. DSA**

Genellikle retrograt transfemoral kateterizasyon uygulanmaktadır. Femoral girişimin yapılamadığı hastalarda transbrakiyal ve transradiyal girişim ve antegrat kateterizasyon uygulanır. Artık BTA ve MRA gibi daha az radyasyonla ve noninvazif yöntemlerle tatmin edici görüntüler sağlanabilmesi nedeniyle önceleri altın standart olarak görülen DSA, günümüzde daha çok tanı amaçlı değil de tedavi amaçlı endovasküler girişimler için tercih edilir hale gelmiştir.

#### **2.2.2.7. Diğer Testler**

Segmental basınç ölçümleri, basınç volüm kayıtları, (lazer)doppler akımmetresi, transkutanöz oksijen basınç değerlendirmesi ve reaktif hiperemi sırasında ve öncesinde venöz oklüzyon pletismografisi gibi tetkikler, lezyonların yerini belirlemek ya da ekstremitte perfüzyonunu değerlendirmek için kullanılabilirler.

#### **2.2.3. Tedavi stratejileri**

AEAH olan hastalar KVH açısından yüksek risk altında olmaları nedeniyle, bu hastalardaki prognozu iyileştirmek amaçlı genellikle koruyucu tedavi zorunludur. Asemptomatik AEAH olanlarda profilaktik revaskülarizasyona gerek yoktur. Bahsi geçecek olan tedaviler semptomatik hastalar içindir.

##### **2.2.3.1. Konservatif tedavi**

İK olan hastalarda konservatif tedavideki amaç, hastanın yürüme mesafesini artırarak daha konforlu yaşamasını sağlamaya çalışmaktır. Buna yönelik olarak egzersiz ve ilaç tedavisi uygulanmaktadır.

##### **2.2.3.1.1. Egzersiz Terapisi**

Semptomları iyileştirme ve egzersiz kapasitesini arttırmada yararlı olmaktadır. En verimli yanıt alabilmek için düzenli bir egzersiz programı uygulanmalıdır. Yapılan metaanalizlerde en iyi yanıt, gözetim altında kısa süreli düzenli ve yoğun egzersiz programlarından elde edilmiştir. Yürüme mesafelerinde plasebo ve rutin tedaviyle

karşılaştırıldığında en iyi sonuçlar egzersiz terapisi ile sağlanmıştır. Yürüme mesafesinde 150 metreye dek artış gözlenmiştir.<sup>29</sup>

Egzersiz programlarında öneri, her seans için en az 30 dakika ile başlayıp ilerleyen dönemde 1 saate dek çıkılan, haftada 3 kez, 3 ay boyunca devam edilmesidir. Hastanın egzersiz sırasındaki klodikasyon başlangıç zamanındaki ilerlemeye göre yürüme hızı da kademeli olarak arttırılır. Yürüme hızını 2,4-3,2 km/s'ten normal hız olan 4,8 km/s'e çıkarmak hedeflenir.

Kas, eklem, sinir sistemini etkileyen hastalıklar bu programın uygulanmasında kısıtlayıcı olabilmektedir. Yine ciddi kalp ve akciğer hastalığı olanlarda da egzersiz uygulanamayabilir. Fontaine 4 hastalarına da program önerilmemektedir.

#### **2.2.3.1.2. İlaç tedavisi**

İntermittan klodikasyonu olan hastalarda bazı ilaçların yürüme mesafesini iddia edilmiş olmakla birlikte bunlarla ilgili somut belgeler çok azdır. Yararları hafif-orta derecede olup etki mekanizmaları birbirlerinden farklı ve genellikle net olarak belli değildir. Bu ilaçlar arasında etkinliği en iyi belgelenmiş olanlar ise silostazol ve naftidrofurildir.

##### **2.2.3.1.2.1. Silostazol**

İntermittan klodikasyon tedavisinde etkinlik açısından en iyi delillere sahip ilaçtır. Bu nedenle pek çok kılavuzda İK tedavisinde kullanılması önerilen tek ilaçtır.

Bir fosfodiesteraz-3 inhibitörüdür. Silostazol ve bazı metabolitleri, siklik adenosin monofosfatın (cAMP) bozunmasını baskılayarak trombositler ve kan damarları dahil çeşitli dokulardaki cAMP düzeyinin artmasına neden olur. Bu mekanizma çeşitli uyaranlar yoluyla trombosit agregasyonu ve aktivasyonunu azaltır. Vasküler düz kas hücrelerinde vazodilatasyon yapar, periferik kan akımını artırır ve proliferasyonu azaltır. Lipoprotein lipaz aktivitesini artırır, trigliserid düzeyini düşürür, HDL düzeyini artırır.

Silostazol'un farklı vasküler yataklarda homojen olmayan bir vazodilatör etkisi vardır. Silostazol'un femoral damar yataklarında, vertebral, karotis, superior mezenter damar yataklarına kıyasla daha fazla etkisi vardır. Silostazol başta 3A4 olmak üzere karaciğer sitokrom P450 enzimlerince metabolize edilir.

Genel olarak kullanımı periferik arteriyal damar problemlerinde damar genişletici olması nedeni ile olsa da ayrıca P2Y12 inhibitörlerinin antitrombotik etkilerini potansiyelize ederek etkilerini akut koroner sendromlarda gösterebilir. Diğer geleneksel ilaçların yetersiz kaldığı veya kullanılamayacağı tekrarlayan serebral inmede (kardiyojenik serebral embolizm hariç) endikedir. Ancak kullanımı bugün için kardiyooloji'den ziyade ağırlıklı olarak kalp-damar cerrahisinin alanındadır.

Silostazol ile plaseboyu karşılaştıran bir metaanalizde ortalama 20 haftalık bir gözlemlerle yürüme mesafesinde yaklaşık 40 m. üzerinde bir iyileşme gözlenmiştir.<sup>30</sup> Başka bir çalışmada günde 100 mg.'lık dozla yürüme mesafesindeki artış 70 m.'ye dek çıkmıştır.<sup>31</sup> Bir fosfodiesteraz-3 inhibitörü olduğu için FDA tarafından konjestif kalp yetmezliğinde kullanılmaması önerilmektedir. En sık görülen yan etkileri baş ağrısı, ishal, baş dönmesi ve çarpıntıdır. CASTLE çalışmasında hastalar 3 yıl boyunca izlenmişler, bu hastalarda kardiyak nedenli morbidite ve mortalite artışına rastlanmamıştır.<sup>32</sup>

Stone ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanalizde silostazol kullanan hastalarda serebrovasküler olaylarda ciddi bir azalma izlenmiştir. KV olaylarda fark saptanmamış, kanama açısından plasebo ile eşdeğer izlenmiştir.<sup>33</sup>

### **2.2.3.1.2.2. Naftidrofuril**

Çok uzun yıllardır Avrupa'da kullanılmaktadır. Kas metabolizmasını iyileştiren, eritrosit ve trombosit agregasyonunu azaltan, çeşitli periferik ve serebro vasküler rahatsızlıkların tedavisinde kullanılan bir 5-hidroksitriptamin tip2 antagonistidir. Yapılan çeşitli klinik ve farmakolojik araştırmalar Naftidrofuril'in ganglionik ve post ganglionik alanda spazmolitik ve sempatojenik etki göstererek kan basıncında herhangi bir değişiklik yapmadan, kan akımını düzenleyen bir vazodilatör olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca anti-bradikinin ve antiserotonin etkisi ile dekubitus ağrılarını ortadan kaldırmakta, intrasellüler metabolizmayı aktive ederek özellikle beyin hücrelerinin beslenmesine yardımcı olmaktadır.

Sindirim yolundan absorpsiyonu hızlıdır. Alındıktan 1 saat sonra maksimal plazma konsantrasyonuna ulaşır. Dolaşımda %80 oranında plazma proteinlerine bağlı olarak bulunur. Enterohepatik dolaşıma katılır.

Naftidrofuril kan beyin bariyerini ve muhtemelen feto-plasental bariyeri geçer. Naftidrofuril'in metabolizması başlıca plazma psödo-kolinesterazlarına bağlıdır.

Metabolitleri, glukuronik asitle konjuge olduktan sonra safra yolu ile atılırlar. İdrarla atılım oranı düşüktür.

Beş çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde, plaseboya oranla ağrısız yürüme mesafesinde % 26'lık artış sağladığı bildirilmiştir.<sup>34</sup> Daha güncel bir çalışma olan Cochrane analizinde, İK üzerine olan etkileri onanmıştır.<sup>35</sup> Yine başka bir metaanalizde yaşam kalitesini de arttırdığı belirtilmiştir.<sup>36</sup> Yan etki açısından da plaseboya arsında fark izlenmemiş, en sık yan etki olarak hafif gastrointestinal şikayetler görülmüştür. Naftidrofurilin İK tedavisinde TASC 'de önerilmesine rağmen, diğer kılavuzlarda yeterli kanıt olmadığı için önerilmemiştir.<sup>37</sup>

#### **2.2.3.1.2.3. Pentoksifilin**

Bir fosfodiesteraz inhibitörüdür. Fibrinojen seviyelerini düşürüp, eritrositlerin ve lökositlerin şekil bozukluklarını iyileştirerek esnekliğini artırır. Böylelikle kanın viskozitesini azaltarak akışkanlığının artmasını sağlar. Bir metaanalizde yürüme mesafesinde anlamlı bir artış(59 m.) sağladığı saptanmıştır.<sup>31</sup> Birkaç metaanalizde de ilacın plaseboya göre treadmill yürüme mesafesinde orta dereceli bir artış sağladığı izlenmiş olmasına rağmen, klinik faydaları tartışmalıdır.<sup>38,39</sup> Yaşam kalitesi üzerine yapılmış çalışmalar da sınırlıdır. Kullanım güvenliği açısından da yeterli veri yoktur. Bu sebeple kılavuzlarda İK tedavisinde önerilmemiştir.

#### **2.2.3.1.2.4. Karnitin ve Propiyonil-L-Karnitin**

Bu ilaçların etkisi, iskemik kas metabolizmasını etkileyerek olur. Propiyonil-L-karnitin(karnitinin bir açıl formudur.) karnitine göre yürüme mesafesine daha etkilidir. Yapılan bazı çalışmalarda plaseboya göre yürüme mesafesinde artış ve yaşam kalitesinde iyileşme izlenmiştir.<sup>40</sup> Yan etkisi de plaseboya benzer şekilde minimal izlenmiştir. Daha geniş çaplı araştırmalarla faydalarının değerlendirilmeleri gerekmektedir.

#### **2.2.3.1.2.5. Buflomedil**

Trombosit agregasyonunu engelleyip eritrositlerdeki şekil bozukluklarını düzeltebilmektedir. Alfa1 ve alfa2 etkileri de bulunmaktadır. Plasebo kontrollü bir çalışmada semptomlarda iyileşme olduğu gösterilmiştir.<sup>41</sup> Kasılma nöbetleri riskiyle birlikte dar bir tedavi dozu aralığına sahiptir.<sup>42</sup> Ciddi yan etkileri olması ve faydaları



konusundaki mesafesi üzerine etkileri belli değildir. Bu ilaçların kullanılmalarındaki asıl neden, hastaların prognozlarında genel bir iyileşme sağlama çabasıdır. Beta blokerlerin yürüme mesafesi üzerine olumsuz etkileri olmadığı belirtilmiştir.<sup>43</sup>

#### **2.2.3.1.2.7. Lipid Düşürücü İlaçlar**

AEAH olan hastalarda, lipit düşürücü ilaçların KV prognoza etkileri dışında yürüme mesafesi üzerine de olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir. Bir metaanaliz raporunda, en uzun yürüme mesafesinde 163 m., ortalama 50-100 m. artış gözlenmiştir.<sup>31</sup>

#### **2.2.3.1.2.8. Antitrombotik İlaçlar**

AEAH olanlarda, asetil salisilik asit ve klopidogrel kullanımının KV olay riskini azalttığı bilinmektedir. Bu ilaçların klinik şikayetleri düzeltme etkinliği ile ilgili yeterli veri yoktur.

#### **2.2.3.1.2.9. Diğer Tedaviler**

Alfa blokerler, papaverin, nilidrin, nifedipin ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri vazodilatör etkileri nedeniyle kullanılmış, etkinlikleri saptanamamıştır. Vazodilatörlerin etkili olamamasındaki neden olarak, bu ilaçların normal perfüzyonu olan damarları da genişleterek kanın tıkanıklık olan damarlardan çalınması olabileceği düşünülmektedir.<sup>44</sup>

Prostaglandinler kritik bacak iskemisi olanlarda, bacak kurtarmak için yara iyileşmesinde kullanılmıştır. Prostaglandin E1(PGE1) kullanımının etkileri, Avrupa çalışmalarında olumlu izlenirken, ABD'de olumsuz olarak görülmüştür. Gingko biloba ile yapılan çalışmalarda da yürüme mesafesinde önemli bir iyileşme izlenmemiştir.<sup>45</sup>

Aralıklı bası uygulayan pnömatik kompresyon cihazlarının popliteal ve dizaltı arterlerde kan akışında % 13-24'lük bir artış sağladığı izlenmiştir. Bu cihazı en iyi tıbbi tedavi ile karşılaştıran küçük çaplı bir araştırmada, en uzun yürüme mesafesinde % 50'lik (90 m.) bir artış izlenmiştir.<sup>46</sup>

#### **2.2.3.2. Endovasküler Tedavi**

Son yıllarda AEAH olan hastalarda tedavi amaçlı uygulanan endovasküler revaskülarizasyon işlemleri hızlı bir gelişme göstermiştir. Pekçok merkez tarafından daha az invaziv olması, düşük morbidite ve mortalite oranları nedeniyle ilk tercih olarak

endovasküler yaklaşım tercih edilip, başarısızlık durumunda kullanılmak üzere cerrahi seçenek saklı tutulmaktadır.

Uygulanacak revaskülarizasyon yönteminin tercihi için, endovasküler işlemlerde uzmanlaşmış bir hekim ile bir damar cerrahının işbirliği içinde çalışması uygun bir davranış olacaktır. Yine hastanın anatomik yapısı, eşlik eden hastalıkları, işlemi uygulayacak kişinin deneyimi ve hastanın kendi tercihi de bize bir yol haritası çizmede yardımcı olur.

Lezyonlar, tedavi seçilebilirliği açısından anatomik lokalizasyonlarına göre Atlantik Aşırı Dernekler Arası Uzlaşısı (TASC) 2 sınıflandırması ile birbirlerinden ayrılmışlardır.(Tablo 4)

Kritik bacak iskemisi olan hastalarda revaskülarizasyon uygulanması kesinlikle gerekli iken, hafif-orta derece İK'su olan hastalarda uygulanacak olan endovasküler tedavinin egzersiz ve tıbbi tedaviye oranla daha uzun süreli yararını gösteren kanıtlar yetersizdir.<sup>47</sup> Tıbbi tedaviye yanıt alınamayan İK'su olan hastalarda endovasküler tedavi düşünülebilir. Aortoiliyak lezyonlu hastalarda, tıbbi tedaviye yanıt beklenmeksizin endovasküler tedavi tercih edilebilir.

Endovasküler tedavinin cerrahiye karşı en önemli dezavantajı, uzun dönem açıklık oranlarının daha düşük olmasıdır. Endovasküler tedavi ile en iyi açıklık oranları ana iliak arter lezyonlarında saptanırken, daha distale gidildikçe bu oranlarda azalma görülür. Lezyonları uzun segment izlenen, birden fazla sayıda ve yaygın görülen, kan akışı iyi olmayan, diyabetik, böbrek yetmezliği olan hastalarda da bu oranlar düşük izlenmektedir. Anjiyoplasti ile sağlanan damar açıklığını arttırmak için stent uygulaması dışında kanıtlanmış bir yöntem halen yoktur. İlaç salan balon kullanımı bu açıdan umut vaat etse de veriler yetersizdir. Asemptomatik hastalarda profilaktik olarak endovasküler girişim uygulamaya gerek yoktur.

Anjiyoplasti ile yetersiz yanıt alındığından, rezidüel darlık kaldığında bu darlığın düzeltilmesi, kan akımını engelleyen bir diseksiyon söz konusuysa bunun ortadan kaldırılması, daha önceden uygulanmış bir stentte bozulma olmuşsa-stentin geri sarmalanması- bunun düzeltilmesi için ve damar açıklığının daha uzun süre iyi kalmasını sağlamak için stent uygulanabilir. Uygulanacak stentlerin bükümlü bölgelerde-kalça eklemi, diz eklemi- kullanılmasından kaçınılmalıdır. Yine hastaların ilerleyen dönemde bir periferik baypas operasyonu geçirebileceği de düşünülerek, baypas uygulanabilecek segmentlere stentleme işleminden kaçınılması gerekir.

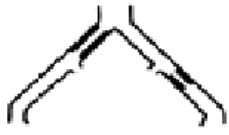
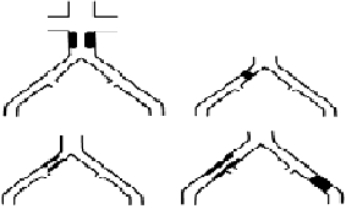
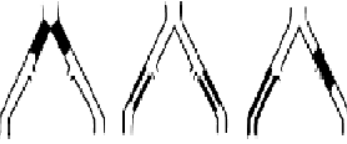
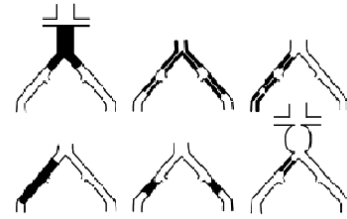
<b>Tablo 4-a: Aorto-iliyak Lezyonlar için TASC Sınıflaması</b>
<b>Tip A Lezyonlar</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• AİA' in unilateral veya bilateral stenozu</li> <li>• EİA' in unilateral veya bilateral tek kısa (<math>\leq 3</math> cm) stenozu</li> </ul>
<b>Tip B Lezyonlar</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• İnfrarenal aortanın kısa (<math>\leq 3</math> cm) stenozu</li> <li>• Unilateral AİA okluzyonu</li> <li>• EİA' i icine alan, AFA' e uzanım göstermeyen tek veya toplam uzunluğu 3-10 cm aşmayan çoklu stenoz</li> <li>• İnternal iliak veya AFA çıkışlarını tutmayan unilateral EİA okluzyonu</li> </ul>
<b>Tip C Lezyonlar</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bilateral AİA okluzyonu</li> <li>• AFA' e uzanım göstermeyen 3-10 cm uzunluğunda bilateral EİA stenozu</li> <li>• AFA' e uzanan unilateral EİA stenozu</li> <li>• İnternal iliak ve/veya AFA çıkımlarını tutan unilateral EİA okluzyonu</li> <li>• İnternal iliak ve/veya AFA çıkımlarını tutan ya da tutmayan ciddi kalsifik unilateral EİA okluzyonu</li> </ul>
<b>Tip D Lezyonlar</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• İnfra-renal aortoiliyak okluzyon</li> <li>• Aorta ve her iki iliak arteri tutan ve tedavi gerektiren yaygın hastalık</li> <li>• Unilateral AİA, EİA ve AFA' i tutan yaygın çoklu stenozlar</li> <li>• AİA ve EİA' i beraber tutan unilateral okluzyonlar</li> <li>• EİA' in bilateral okluzyonu</li> <li>• Tedavi gerektiren AAA' sı olan ancak endogreft yerleştirilmeye uygun olmayan veya açık aortik veya iliak cerrahi gerektiren başka lezyonların olduğu iliak stenozlu hastalar</li> </ul>
AİA: ana iliak arter; EİA: eksternal iliak arter; AFA: ana femoral arter; AAA: abdominal aort anevrizması.

<b>Tablo 4-b: Femoro-Popliteal Lezyonlar için TASC Sınıflaması</b>
<b>Tip A Lezyonlar</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tek, <math>\leq 10</math> cm uzunluğunda stenoz</li> <li>• Tek, <math>\leq 5</math> cm uzunluğunda okluzyon</li> </ul>
<b>Tip B Lezyonlar</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Herbiri <math>\leq 5</math> cm' de çoklu lezyonlar (stenozlar, okluzyonlar)</li> <li>• İnfragenikulat popliteal arteri tutmayan <math>\leq 15</math> cm' lik tek stenoz veya okluzyon</li> <li>• Distal bypass için inflowu arttıracak devamlı tibial damarların yokluğunda tek veya çoklu lezyonlar</li> <li>• <math>\leq 5</math> cm uzunluğunda ciddi kalsifik okluzyon</li> <li>• Tek popliteal stenoz</li> </ul>
<b>Tip C Lezyonlar</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>&gt; 15</math> cm uzunluğunda ciddi kalsifik olan yada olmayan çoklu stenoz veya okluzyonlar</li> <li>• İki endovasküler girişim sonrasında tedavi ihtiyacı olan rekürren stenoz veya okluzyonlar</li> </ul>
<b>Tip D lezyonlar</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• AFA veya SFA' in kronik total okluzyonu (<math>&gt; 20</math> cm, popliteal arteri tutan)</li> <li>• Popliteal arter ve proksimal trifukasyon damarlarının kronik total okluzyonu</li> </ul>
AFA: ana femoral arter; SFA: superfisial femoral arter

**Tablo 4:** Periferik arter hastalığında lezyonların tedavi için Atlantik Aşırı Dernekler Arası Uzlaşısı (TASC 2) ölçütlerine göre sınıflandırılması

### 2.2.3.2.1. Aortoiliyak segment

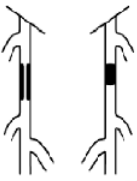
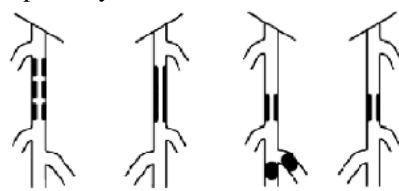

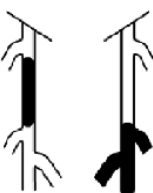
Morbidite ve mortalitenin cerrahiye oranla düşük izlenmesi nedeniyle tüm TASC A-C lezyonlarda ve bazı deneyimli merkezlerde TASC D lezyonlarda da endovasküler tedavi tercih edilmektedir. İliyak damarların stentlemesiyle cerrahiye oranla daha yüksek açıklık oranları izlenmiştir.<sup>48</sup> (Şekil 2)

<p>Tip A Lezyonlar</p> 	<ul style="list-style-type: none"><li>• Unilateral veya bilateral AİA stenozu</li><li>• Unilateral veya bilateral tek kısa (<math>\leq 3</math>cm) EİA stenozu)</li></ul>
<p>Tip B lezyonlar</p> 	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kısa (<math>\leq 3</math>cm) infrarenal aorta stenozu</li><li>• Unilateral AİA oklüzyonu</li><li>• EİA'ı tutan ancak AFA'ye uzanım göstermeyen tek veya çoklu toplamı 3-10 cm uzunluğunda stenoz</li><li>• İnternal iliak veya AFA çıkışlarını tutmayan unilateral EİA oklüzyonu</li></ul>
<p>Tip C Lezyonlar</p> 	<ul style="list-style-type: none"><li>• Bilateral AİA oklüzyonu</li><li>• CFA' e uzanım göstermeyen 3-10 cm uzunluğunda bilateral EİA stenozu</li><li>• CFA' e uzanım gösteren unilateral EİA stenozu</li><li>• İnternal iliak ve/veya AFA çıkışlarını tutan unilateral EİA oklüzyonu</li><li>• İnternal iliak ve/veya AFA çıkışları tutulumu olan veya olmayan ciddi kalsifik unilateral EİA oklüzyonu</li></ul>
<p>Tip D Lezyonlar</p> 	<ul style="list-style-type: none"><li>• İnfra-renal aortoiliak oklüzyon</li><li>• Aorta ve her iki iliak arteri tutan ve tedavi gerektiren yaygın hastalık</li><li>• Unilateral AİA, EİA ve AFA'ı tutan yaygın çoklu stenozlar</li><li>• AİA ve EİA'ı beraber tutan unilateral oklüzyonlar</li><li>• EİA'ın bilateral oklüzyonu</li><li>• Tedavi gerektiren AAA'sı olan ancak endogreft yerleştirilmeye uygun olmayan veya açık aortik veya iliak cerrahi gerektiren başka lezyonların olduğu iliak stenozlu hastalar</li></ul>

Şekil 2: Aortoiliyak lezyonlar için TASC sınıflaması

### 2.2.3.2.2. Femoropopliteal segment

Bu bölgede hastalık genellikle daha uzun segment izlenmesi nedeniyle, endovasküler işlem başarısı da azalmaktadır. Önceleri stent işlemi, perkütan translüminal anjiyoplasti(PTA) uygulamasının başarısız olduğu veya geç dönemde nüksün geliştiği vakalarda tercih edilirken, gelişen stent teknolojisiyle artık ilk olarak kullanılabilir. <sup>49,50</sup> PTA ile karşılaştırıldığında, 1-2 yıllık izleme açıklık oranlarında %20-30'luk artış söz konusudur. Daha uzun ve dirençli stentlerin üretilmeye başlamasıyla, kompleks lezyonlarda dahi endovasküler tedavi tercih edilir hale gelmiştir.(Şekil 3)

<b>Tip A Lezyonlar</b> 	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tek, ≤10 cm uzunluğunda stenoz</li><li>• Tek, ≤ 5 cm uzunluğunda oklüzyon</li></ul>
<b>Tip B lezyonlar</b> 	<ul style="list-style-type: none"><li>• Herbiri ≤ 5cm çoklu lezyonlar (stenozlar, oklüzyonlar)</li><li>• İnfragenikulat popliteal arteri tutmayan ≤15 cm'lik tek stenoz veya oklüzyon</li><li>• Distal bypass için inflowu arttıracak devamlı tibial damarların yokluğunda tek veya çoklu lezyonlar</li><li>• ≤5 cm uzunluğunda ciddi kalsifik oklüzyon</li><li>• Tek popliteal stenoz</li></ul>
<b>Tip C Lezyonlar</b> 	<ul style="list-style-type: none"><li>• &gt;15 cm uzunluğunda ciddi kalsifik olan veya olmayan çoklu stenoz veya oklüzyonlar</li><li>• İki endovasküler girişim sonrasında tedavi ihtiyacı olan rekürren stenoz veya oklüzyonlar</li></ul>
<b>Tip D Lezyonlar</b> 	<ul style="list-style-type: none"><li>• AFA veya SFA'in kronik total oklüzyonu (&gt;20 cm, popliteal arteri tutan)</li><li>• Popliteal arter ve proksimal trifukasyon damarlarının kronik total oklüzyonu</li></ul>

Şekil 3: Femoropopliteal lezyonlar için TASC sınıflaması

Stentlemenin en önemli dezavantajı, darlık oluşumu ve oluşan bu darlığın balon anjiyoplasti ile açılabilme oranlarının çok düşük izlenmesidir. İlaçlı stent kullanımının da çıplak stentlere karşı bir avantajı olduğu gösterilememiştir.<sup>51</sup>

#### **2.2.3.2.3. İnfrapopliteal segment**

Kritik bacak iskemisi(KBİ) olanlarda genellikle diz altı segmenti tutan bir hastalık mevcuttur. İK olan bu bölgede lezyonu olan hastalara bir işlem düşünülmezken, KBİ olan hastalara bacak kurtarma amaçlı PTA uygulaması, düşük maliyeti ve kabul edilebilir sonuçlarıyla standart tedavi yöntemi haline gelmiştir.<sup>52</sup> Eğer hastalarda kalıcı klinik iyileşme izlenmişse, bu hastalarda damar açıklığının uzun süreli olması şart değildir. Diz altı damarlara stent takılması daha çok PTA sonrası optimal sonuç alınamayan hastalara uygulanmaktadır. İlaçlı stent kullanılması yeniden darlık oluşumunu azaltmaktadır.<sup>53</sup>

#### **2.2.3.3. Cerrahi tedavi**

Yaygın tıkaçıcı damar hastalığında en çok kullanılan cerrahi baypas cerrahisidir. Anatomik ve ekstra anatomik yollar kullanılabilir. Bazen yamayla veya tek başına endarterektomi de uygulanabilmektedir. Baypas cerrahisinde en uygun greftler otolog toplardamar veya atardamar greftleri olmasına rağmen, daha çok bulunabilirliği ve uygulanabilirliği daha fazla olan yapay greftler kullanılır.

Yaygın nekrozu veya enfektif gangrenöz lezyonları olan yatalak hatalarda cerrahi seçenek olarak amputasyon düşünülebilir. Geniş doku kaybı olanlarda deri rekonstrüksiyonu faydalıdır. Lomber sempatektomi halen tartışmalı bir cerrahi seçenektir.

#### **2.2.3.3.1. Aortoiliyak Hastalık**

Yaygın aortoiliyak hastalığı olanlarda daha çok aortobiiliyak veya aortobifemoral baypas önerilmektedir. Karın kesisinden yaklaşım dışında retroperitoneal yaklaşım veya femurlar arası çaprazlama geçişle tek taraflı baypas da hastaların durumuna göre düşünülebilir.(Şekil 2) Aksillo(bi)femoral veya torasik(bi)femoral baypasa da diğer ekstraanatomik cerrahi seçimleridir. Ekstra anatomik baypasların aortobifemoral baypasa göre komplikasyon oranları daha yüksek, açıklık oranları da daha düşüktür. Aortobifemoral baypasda 10 yıllık açıklık oranları % 80-90 seviyelerindedir.<sup>54</sup>

#### **2.2.3.3.2. İnfrainguinal Hastalık**

Otolog ven greftleri, en iyi damar açıklık oranlarına sahiptirler.<sup>55</sup> Otolog ven grefti bulunmadığında yapay greftler kullanılabilir. Dacron ve politetrafloroetilen(ptfe) greftler karşılaştırıldığında, dacron greftlerin açıklık oranları daha yüksek izlenmiştir. İnfrapopliteal seviye baypaslarda 1, 3 ve 5 yıllık açıklık oranları ven greftlerinde %85, 80 ve 70, yapay greftlerde %70, 35 ve 25 olarak görülmüştür.-esc 6- Diz üstü baypasta, ptf(% 47, 47) ve dacron(% 54,60) greftlerle karşılaştırıldığında safen ven(%73,60) ile 4. yıllarda daha iyi birincil ve ikincil damar açıklık oranları izlenmiştir. Birincil ve ikincil damar açıklığı, sağlam bacak, sağ kalım açısından dizaltı ve üstü popliteal atardamara uygulanan safen ven greftinin in situ ve tersinir olarak kullanılmasının birbirine üstünlüğü izlenmemiştir.

#### **2.2.3.3.3. Gözetim**

Herhangi bir revaskülarizasyon işlemi sonrası hastalar, klinik değerlendirme ve ABKİ ölçümleri ile gözetim altında tutulmalıdırlar. Böylelikle işlem sonrası erken dönemde oluşabilecek tıkanma gibi komplikasyonlara erken müdahale şansı doğar ve uzun dönem damar açıklık durumunun iyileşmesine imkan tanıyabilir.<sup>56</sup> Ven grefti kullanılmış olan hastalarda yapılan çalışmada, DUS ile yapılan kontrollerin, klinik kontrole göre daha olumsuz maliyet-etkililiğe sahip olduğu görülmüştür.<sup>57</sup> Yapay greft kullanılan, greft trombozu riski açısından antikoagülan tedavi alan hastalarda, DUS yaralı olabilmektedir.<sup>58</sup>

#### **2.2.3.3.4. Revaskülarizasyon Sonrası Antiagregan ve Antikoagülan Tedavi**

Antiagregan ilaçların AEAH olanlarda KVH olaylarını azaltması nedeniyle kullanılmaları dışında, revaskülarizasyon sonrası damar damar açıklık oranlarını arttırmak için de kullanılmaları önerilmiştir. Bir metaanalizde, yapay greft kullanılan hastaların ven grefti kullanılanlara oranla antiagregan tedaviden daha çok yarar gördükleri bildirilmiştir.<sup>59</sup> Çok merkezli başka bir çalışmada oral antikoagülan tedavinin(uluslararası normalleştirilmiş oran-INR- hedefi 3,0-4,5 arası) antiagregan tedaviye(aspirin 80 mg/gün) göre ven grefti açıklık oranlarını daha fazla iyileştirdiği düşünülmüştür. Antiagregan tedavi de yapay greft açıklığını antikoagülan tedaviye göre dah iyileştirmiştir.<sup>60</sup> Antikoagülan tedavide kanam riskinde iki kat artış izlenmiştir. Başka bir çalışmada antiagregan + antikoagülan tedavi(325 mg/gün aspirin + hedef

INR 1,4-2,8 arası olacak şekilde varfarin kullanımı), yalnızca antiagregan tedavi(325 mg/gün aspirin) ile karşılaştırılmıştır. Ven grefti kullanılanlarda anlamlı fark görülmemiş, yapay greft kullanılanlarda sonuçlar ikili tedavi lehine değerlendirilmiştir. Aspirine varfarin eklenmesiyle kanama riski iki katına çıkmıştır.

Yakın zamanlı randomize, çift kör CASPAR(Periferik atardamar hastalığının baypas cerrahisinde klopidogrel ve asetilsalisik asit) çalışmasında dizaltı baypas uygulanan hastalarda, birincil damar açıklığı, bacağı hastalıktan kurtulması ve sağkalım açısından aspirin + klopidogrel kullanımının yalnızca aspirin kullanımına karşı etkinliği değerlendirilmiştir.<sup>61</sup> Çalışmaya katılan hastaların %70'inde ven grefti, %30'unda yapay greft vardı. 1 yıllık izlem sonrası gruplar arasında birincil sonnokta açısından fark izlenmedi. Yalnız yapay greftler değerlendirildiğinde sonuçlar, ikili antiagregan kullanımı lehine izlendi.

#### **2.2.3.4. Revaskülarizasyon için kök hücre ve gen terapisi**

Son yıllarda semptomları hafifletmek ve yeni kollateral oluşumunu sağlamak için anjiyogenetik faktörler veya kök hücrelerin kullanımı da devreye girmiştir. Bazı çalışmalarda semptomlarda düzelme, amputasyonun önlendiği bildirilmiş olsa da, diğer bazı çalışmalar bunu doğrulayamamıştır.<sup>62,63</sup>

Kök hücre tedavisinde en sık kullanılan hücre kaynağı kemik iliğidir. Tedavide pekçok farklı hücre tipi kullanılabilir. Fakat hangilerinin daha faydalı olduğu netleştirilememiştir.<sup>64</sup> Halen bu konu üzerindeki çalışmalar devam etmekte olup, kesin önerilerde bulunabilmek için erkendir.

#### **2.2.4. Aralıklı klodikasyonun tedavisi**

Aralıklı klodikasyonun tedavisi, hayati öneme sahip prognozu ve belirtilerin giderilmesi için risk faktörlerinin kontrolünü içermektedir. Belirtilerin iyileştirilmesi için girişimsel olan(revaskülarizasyon) ve olmayan(çoğu egzersiz ve ilaç tedavisi) gibi tedavi çeşitleri vardır. Bir çalışmada, aralıklı klodikasyonu olan 51 hasta incelenmiş ve tedaviden 2 yıl sonra yürüme mesafesi veya yaşam kalitesi açısından anlamlı farklılık bulunamamıştır.<sup>65</sup> Farklı bir randomize çalışmada, aralıklı klodikasyon başlatılan 151 hasta incelenmiş ve girişimden 12 ay sonra yaşam kalitesinde anlamlı fark olmadığı doğrulanmıştır. Fakat bu çalışma endovasküler cerrahi için daha yüksek maliyetli



olduğunu ortaya çıkarmıştır.<sup>66</sup> Bu çalışmada, 24. aylarda kontrol grubuna göre anjiyoplasti grubunda yürüme mesafesinde femoropoliteal lezyonlar % 38, aortoiliyak lezyonlarda ise % 78 oranında daha fazla iyileşme olduğu belirtilmiştir.

#### **2.2.4.1. Tıbbi tedavi**

Aralıklı klodikasyonun hastalarında tıbbi tedavinin amacı KVH morbidite ve mortalitesini düşürmektir. AEAH’li her hastada, risk faktörlerinin tedavisi ve kontrolü gereklidir. Özellikle femoral atardamarların aşağısında yerleşik lezyonlarda sigaranın bırakılması da, düzenli egzersizlerle birlikte yürüme mesafesinde en dikkat çekici iyileşme görülmektedir. Semptomlarda, egzersiz (tercihan gözetim altında) ve ilaç tedavisiyle iyileşme sağlanır. Düzenli olarak koşu bandında yürüme testleri yapılarak, objektif değerlendirmeler sağlanabilir. Hastalara evde günlük tutarak, egzersiz programını, yürüme mesafesi ve semptomlardaki gelişmeyi takip edebilirler.

Yaşam kalitesinde önemli bir iyileşme sağlamak için hafif-orta derecede semptomları olan birçok hastada bu ilk önlemler alınmalıdır. Hastalar düzenli aralıklarla takip edilerek, egzersize devam etmelidirler. ABKİ’de önemli değişikliklere yol açmamasına rağmen ABKİ belli aralıklarla takip edilmelidir.

#### **2.2.4.2. Girişimsel tedavi**

Semptomları iyileştirmek için, sakat bırakıcı klodikasyonlu ağır hastalarda ‘gözetim altında egzersiz’ dahil olmak üzere tıbbi tedavi sıklıkla yetersiz olmaktadır. Lezyonlar görüntülenerek, yeri tespit edilir ve böylece girişimsel tedavinin gerekli olup olmadığına karar vermeye yardımcı olur. endovasküler tedavideki gelişmeler birçok doktoru perkütan girişim seçiminde daha serbest düşünmeye itmiştir.

Semptomlarda kısıtlı iyileşme nedeniyle, aortoiliyak lezyonlarda egzersiz tedavisiyle ilk olarak konservatif tedaviye başvurmadan revaskülarizasyon akla gelmelidir. Cerrahi yaygın lezyonlarla sınırlı olması endovasküler cerrahinin yokluğuna bağlıdır.

#### **2.2.5. Kritik bacak iskemisi**

Kritik bacak iskemisi, istirahatte iskemik ağrı, iskemik cilt lezyonları veya gangrenin varlığı ile tanımlanmaktadır.<sup>67</sup> Semptomlar, iki haftadan fazla süren ve kronik iskemik hastalığı mevcut olan vakalar için bu tanım kullanılabilir. KBI’nin tanısı için genellikle  $\leq 50$  mmHg’lik ayak bileği basıncı tavsiye edilmektedir. İyileşmede, dokunun sağlıklı

kalması için daha fazla perfüzyona ihtiyaç vardır. Bu nedenle iyileşme için gerekli ayak bileği ve ayak parmağındaki basınç seviyeleri, iskemik istirahat ağrısında belirlenenden daha yüksektir. Kronik bacak iskemisinin varlığı, iskemik lezyonları veya gangreni olan hastalar için ayak bileği basıncı 70 mmHg ve ayak parmak basıncının 50 mmHg'den az olması beklenir. KBİ tanı konulması, yaygın aterosklerozun bir belirtisi olup, myokard infarktüsü ve inme yönünden yüksek risk grubu oluşturur.

### **2.2.5.1. Tedavi**

KBİ'de tedavinin amacı iskemik ağrının gidermesi, ekstremitte kaybının önlenmesi, ülserin iyileştirilmesi ve yaşam kalitesinin artırılmasıdır. İskemik bacak belirtisi gösteren hastaların tamamı için zaman kaybetmeden revaskülarizasyon işlemi gereklidir. Tedavide diğer önemli faktörler ise iskemik bacakta ağrı ve enfeksiyon kontrolü için uygulanan tıbbi tedaviler, sistemik aterosklerozun ilerlemesinin önlenmesi, kardiyak ve solunum fonksiyonlarının en iyi düzeyde tutulmasıdır.<sup>67</sup> Revaskülarizasyondan sonra ülserin iyileşmesi için gerekli tıbbi tedavilere ihtiyaç vardır. Ağrı kontrolünde öncelik parasetamol veya non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar kullanılmalıdır. Genelde non-steroid ilaçlar çok etkili olmadığı için narkotik analjeziklere gerek vardır. KBİ'nde, hastalıklı bölgenin yeterli düzeyde kan gelişi sağlanmalıdır.<sup>67</sup>

Endovasküler cerrahinin avantajları, %0,5 ila %4 arasında değişen düşük komplikasyon ve %90'a kadar yaklaşan yüksek teknik başarı oranları ile klinik sonuçları içerir.

KBİ hastalarında revaskülarizasyon için uygun olmayanlara da yapılan randomize çalışmalarda da yalnızca prostanoit grubu ilaçlarla bir ölçüde olumlu sonuçlara varılmıştır.<sup>68,69</sup> Fakat başka araştırmalardaki farklı sonuçlar nedeniyle etkinliğine ilişkin kesin kanıt yoktur.<sup>70</sup> KBİ hastalarının diğer tedavi seçenekleri arasında hiperbarik oksijen ve medulla spinalis stimülasyonu yer almaktadır. Hiperbarik oksijen tedavisinin, diyabetik hastalarda majör amputasyon riskini azalttığı belirtilmiştir.<sup>71</sup>

Medulla spinalis stimülasyonu, vasküler rekonstrüksiyon imkanı olmayan hastalarda bacak kurtarmak için uygulanan konservatif yöntemlerden daha etkili olduğu görülmüştür.<sup>72</sup>

### 2.2.6. Akut kritik bacak iskemisi

Akut bacak iskemisi(ABİ), trombotik veya embolik nedenlerin rol oynayabildiği, bacak atar damar perfüzyonundaki ani azalma olarak tanımlanabilir. Emboli, tromboz, hiperkoagülabilite durumları, trombozu indükleyen durumlar, arteriyel durumlar, iatrojenik, aortik diseksiyon, vazospazm, arteritler, popliteal entrapment sendromu, torasik outlet sendromu, flegmasia serula dolens etyolojisinde yer alır.<sup>67</sup>

Tromboz ve emboli, akut kritik bacak iskemisinin gelişiminde en sık olan faktörlerdir. Bu iki klinik tablonun seyri benzer olmasına rağmen tedavi ve prognozları farklıdır. ABİ'nde, klinik tanıdan sonra fraksiyonlanmamış heparinle tedavi uygulanmaktadır.<sup>8,73</sup> Genelde ağrı kesicilerle tedavi gereklidir. Tedavi seçeneğinin seçimi ve aciliyet düzeyi, klinik tabloya bağlıdır.

Bacak canlılığını muhafaza etmiş ise, eşlik eden hastalıklar değerlendirilmeli ve acilen görüntülenmelidir. Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda anjiografinin yerine ayrıntılı bir DUS görüntülenmesi yapılabilmektedir. Olguların aciliyetine göre, tedavide gecikmemek için önceden damarların ultrasonunu çekmeden anjiyografi yapılabilmektedir.

Revaskülarizasyon seçenekleri, katater kılavuzluğunda perkütan trombolitik tedavi, cerrahi trombektomi, bypass ya da atardamar onarımı, perkütan yolla mekanik olarak trombüsün çıkarılması veya trombüsün aspirasyonunu içerir. Daha önce yapılmış randomize çalışmaların sonucuna göre 30 günde ölüm oranları veya bacağı kurtarılması açısından trombolizin cerrahiye net olarak üstünlüğü yoktur.<sup>74,75</sup>

Trombolizle, genelde hastalık belirtileri çıktıktan sonraki ilk 14 günde uygulandığında daha iyi sonuçlar alınmaktadır. Cerrahi revaskülarizasyon, klinik tabloya ve acil müdahale edebilecek merkezin uzaklığına bağlı olarak bacağı ileri derecede riske soktuğunda tercih edilebilmektedir.

### 2.3. İSKEMİ VE REPERFÜZYON HASARI

İskemi, bir dokuda kan ihtiyacının çeşitli nedenlerle kısmen veya tamamen karşılanamaması sonucu o doku hücrelerinin işlevini yerine getirememesiyle hücre ölümüne kadar ilerleyebilen bir dizi kimyasal sürecin genel adıdır. Meydana gelen bu hasarın geriye döndürülebilmesi ve hücre ölümüne ilerlemesinin engellenebilmesi için tekrar kan akımının sağlanması gerekmektedir. Reperfüzyon da iskemiye neden olan etkinliğin ortadan kaldırılarak dokunun tekrar kanlanmasına verilen isimdir. Reperfüzyonun sağlanmasıyla, iskemik dokularda iskeminin neden olduğu hasardan

daha fazla hasar oluşabilmektedir. Bu yeniden kanlanmayla oluşan hasara da iskemi reperfüzyon hasarı adı verilmiştir.<sup>76</sup>

Her dokunun iskemiye dayanıklılığı farklıdır. Sinir dokularında kısa süre içerisinde geri dönüşümsüz hasarlar oluşabildiği gibi iskelet kasları iskemiye uzun süre dayanabilmektedir. İskemi ile birlikte hücrenin devamı için gerekli olan enerji kaynaklarının, özellikle adenozin trifosfat(ATP)'ın tüketilmesi, hücre membranında iyon dengesizliğine yol açar. Na<sup>+</sup> ve Ca<sup>++</sup> iyonları arasında denge bozulur. Bunun neticesinde asidoz, osmotik şok gibi klinik bulgular, kromatin kümelenmesi ve piknozis gibi histolojik bulgular oluşur.<sup>77,78</sup>

İskemik dokunun rejenerasyonu, toksik metabolitlerin temizlenmesi için yeniden kanlanması gerekmektedir. Reperfüzyon iskemiye bağlı gelişen hasarın düzeltilebilmesi için gerekli bir süreçtir. Fakat iskemik dokunun reperfüzyonuyla paradoksal olarak sadece iskemi ile oluşan hasara göre daha ciddi hasarlar oluşabilmektedir.<sup>77,79</sup> Kısa süreli iskemiye bağlı reaktif hiperemi ve arteriyal vazodilatasyon görülürken, 30 dakikadan 4 saate kadar uzayan iskemide, reperfüzyonla mikrosirkulatuvar düzeyde bozukluklar ve yaygın doku ödemi gelişir.<sup>80</sup> Oluşan ödeme bağlı olarak reperfüzyon sağlansa dahi hücre beslenmesi daha da bozulur.<sup>81</sup>

İR hasarı ile ilgili, birbiriyle ilişkili hücrel ve humoral faktörler ileri sürülmüştür.<sup>82</sup> Özellikle serbest oksijen radikalleri, polimorf nüveli lökositler(PMNL), kompleman sistemi ve endotel hücreleri bu hasarın nedenleri arasında yer almaktadır. En başta gelen nedeni hücre içine moleküler oksijen girişiyle hızla oluşan serbest oksijen radikalleridir. Hasarı tetikleyen asıl olayın endotel hücre harabiyeti olduğu düşünülmektedir.<sup>83,84</sup> Reperfüzyon hasarına en duyarlı olan yapılar ise zar lipidleri, proteinler, nükleik asitler, deoksiribonükleik asit(DNA) molekülleridir.<sup>85</sup>

Reperfüzyon hasarına katılan çok sayıda madde ve biyokimyasal reaksiyon belirlenmiştir. Bu maddelerin birbirleri ile etkileşimleri sonucu serbest oksijen radikalleri oluşmaktadır. Buna neden olan faktörler şu şekilde sıralanabilir.<sup>86</sup>

1. Ksantin oksidaz yolu
2. Nötrofil aktivasyonu
3. Endotelial faktörler
  - a. Araşidonik asit metabolitleri
    - Prostasiklin(PGI<sub>2</sub>)
    - Tromboksan A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>)

-Lökotrin B4(LB4)

b.Nitrik Oksit

c.Endotelin

4. Trombosit aktive edici faktör(PAF)
5. Komplemanlar
6. Sitokinler
7. Prostaglandinler
8. Katekolamin oksidasyonu

### 2.3.1. Ksantin oksidaz yolu

Hipoksantin ve ksantin oksidasyonu serbest radikallerin oluşumuna yol açar.<sup>77,87,88</sup> İskemi gelişen dokuda oluşan serbest radikallerin en sık kaynağı ksantin oksidaz(KO) enzimidir. İskemi ile hücrede metabolik yapısal değişiklikler meydana gelmektedir. Hücresel oksidatif fosforilasyon azalır ve adenozin 5'-trifosfat ve fosfokreatin gibi yüksek enerjili fosfat sentezi azalır.<sup>89</sup> Hücre enerji depolarının boşalması ile hücre zarında bulunan Na, K, ATPaz pompası inhibe olur. Hücre içinde Na ve Ca konsantrasyonları artar.<sup>90</sup> Hücre içi Ca artışı sitotoksik özellik taşır.<sup>91</sup> Hücrede iyon konsantrasyonlarının değişimi ile proinflamatuvar sitokinlerin lökosit adhezyon moleküllerinin yapımında artış, buna karşılık antioksidan enzimlerin yapımında azalma olur. Böylelikle hücre reperfüzyonla oluşacak hasara karşı dayanıksız hale gelir. İskemiyle birlikte ATP üretimi durmasına rağmen kullanımı devam ettiği için ATP'den adenozin monofosfat ve adenozin oluşur. Adenozin, hızla hücre dışına geçer ve iozin ve hipoksantine parçalanır. Dolayısıyla, iskemi sonucu yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin yıkımı, dokuda ksantin ve hipoksantin gibi pürin metabolitlerinin birikimine ve iskemi sürecinde mikrovasküler endotelyumda bulunan ksantin dehidrojenaz(KDH) enziminin ksantin oksidaza(KO) dönüşümüne sebep olur.<sup>92</sup> Normalde hipoksantin ürik aside metabolize olurken bu reaksiyonda elektron alıcı NAD<sup>+</sup> (nikotinamid adenin dinükleotidin okside formu) dir. Fakat iskemiyle KDH KO'a dönüştüğünden hipoksantin ürik aside dönüşümü KO tarafından gerçekleşir ve bu reaksiyonda elektron alıcı olarak moleküler oksijen kullanılır.<sup>93</sup> KDH enziminin KO'a dönüşmesi barsak dokusunda 10 saniye, miyokarda 8 dakika, karaciğer, dalak, böbrek ve akciğerde 30 dakikada gerçekleşmektedir. Bu da farklı dokuların İ/R hasarına niye farklı oranlarda cevap verdiğinin de açıklaması olmaktadır.

### 2.3.2. Nötrofiller(Polimorf nüveli lökositler)

Nötrofillerde bulunan membran bağımlı NADPH(Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat) oksidaz, iskemide hücre içine kalsiyum girişiyle aktive olur. Bu aktivasyon sonrası NADPH NAD<sup>+</sup>'ye dönüşür, reperfüzyonda sağlanan moleküler oksijen de süperoksida(O<sub>2</sub><sup>-</sup>) indirgenir.<sup>94</sup>

İskemi-reperfüzyonda gelişen mikrovasküler hasar için nötrofil-endotelial hücre ilişkisi gerekmektedir. İskemi ve sonrasında gelişen reperfüzyonda postkapiller venül endoteline artmış nötrofil adhezyonu görülür. PAF, LB4 ve serbest oksijen radikalleri bu olaydaki en olası mediatörlerdir.<sup>77,95</sup> Serbest oksijen radikallerinin reperfüzyonda ani ve çok sayıda açığa çıkması direkt endotel hasarına neden olduğu gibi iskemik kalmış dokulara nötrofil infiltrasyonuna da yol açarak oksidatif hasarın daha da artmasını sağlar.<sup>96</sup> Nötrofillerin yüzeyindeki adhezyon molekülleri(CD11 / CD18) aktive olur ve damar endotel hücre yüzeyindeki karşı reseptörleri(ICAM-1) ile reaksiyona girer. Böylelikle oluşan CD18 / ICAM-1 kompleksi, nötrofillerde bulunan oksidanların kas hücrelerine geçişini sağlarken noreflow fenomeni denilen endotel hasarıyla mikrovasküler bariyeri de bozarak iskemi sonrası kaslarda kapiller düzeyde akım kaybına yol açar.<sup>97</sup>

Kısa süreli iskemik periyotlarda dahi reperfüzyonla birlikte transendotelial migrasyonla nötrofillerin aktravasküler dokulara geçtiği gösterilmiştir.<sup>98</sup> Nötrofillerin dokuya infiltre olmasıyla, serbest radikallerle oluşan mekanizma dışında, direkt olarak proinflatuar sitokinlerin açığa çıkması da kolaylaşır ve doku hasarı böylelikle daha da artabilir.

### 2.3.3. Endotelyal faktörler

Damar endotel dokusu çok sayıda lokal etkili hormon, otakoid salgılayarak damar düz kas tonusunun düzenlenmesini sağlar.<sup>77</sup>

#### 2.3.3.1. Araşidonik asit metabolitleri:

a. PGI<sub>2</sub>: Endotelial hücrelerden salınan ilk vasoaktif ajandır. Güçlü vasodilatör etkisi vardır. Endotelial yüzeyde trombosit agregasyonunun önler.

b.Tromboxan A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>): Araşidonik asitten siklooksijenaz yardımı ile oluşur. Trombosit agregasyonu ve vasokonstruktördür. İskemi-reperfüzyonda endotel duvarına

nötrofil adhezyonunu indükleyen kuvvetli bir kemotaktiktir. Reperfüzyon, prostaglandin üretiminin en kuvvetli uyarandır.

c. LB4: Araşidonik asitten lipoksijenaz yardımı ile oluşur. Endotelial disfonksiyonda önemli rol oynar. Nötrofil yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanarak, adhezyon moleküllerinin aktivasyonunu, endotelial hücrelere yapışmayı, serbest oksijen radikalleri ve proteazların üretimini sağlar. 3 saatlik bir iskemik periyotta mukozal LB4 seviyelerinde değişme izlenmezken, aynı sürede iskemiye reperfüzyonun da izlediği periyotta 2 ila 6 katlık bir artış izlenebilmektedir.<sup>77</sup>

**2.3.3.2. Nitrik Oksit(NO) :** Hipoksi, endotoksin, asetilkolin uyarısı, hücre zedelenmesi gibi nedenlere yanıt olarak dolaşıma salınabilir. Saniyeler seviyesinde yarı ömrü olan, diffüze olabilen bir maddedir. Septik şok ve travmada yükselen NO seviyelerinin, sistemik vasküler dirençteki azalma ve artmış endotoksin seviyeleri ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır. Yüksek seviyelerdeki NO, hücresel hasarla birlikte parakrin ve otokrin fonksiyonlarda bozulma, bölgesel kan akım dağılımında bozulmaya neden olur.<sup>99</sup>

**2.3.3.3. Endotelin:** Arter ve venler için en güçlü vazokonstrüktördür. İskemi-reperfüzyon hasarının sistemik hasar dönüşmesinden sorumlu olduğu düşünülen en güçlü adaydır.<sup>99</sup>

#### **2.3.4. Komplemanlar**

Komplemanların biribiri ardına aktivasyonu ile, anaflatoksin C3a ve C5a üretimi gerçekleşir. Nötrofiller üzerine oluşturdukları etkiler ile kemotaksis, endole nötrofil adhezyonunda artma, serbest oksijen radikalleri üretimi ve salınımı gerçekleşir.<sup>76,77</sup>

#### **2.3.5. Sitokinler**

Reperfüzyon sonrası, dolaşımda proinflamatuvar sitokinlerden özellikle tümör nekroz faktör-alfa(TNF- $\alpha$ ), interlökin-1 beta(IL-1 $\beta$ ), interlökin-6(IL-6) gözlemlenir. Bu sitokinler aracılığıyla hem lokal hasarda artış olduğu, hem de uzak organ hasarının tetiklendiği gösterilmiştir.<sup>100</sup> Dolaşımda artan bu sitokinler böbrek, kalp, akciğer ve karaciğer gibi uzak organlarda nötrofil-endotel raksiyonuna veya apoptozise neden olarak hasara yol açmaktadırlar.<sup>101,102</sup>

#### **2.3.6. Platelet aktive edici faktör(PAF)**

Endotel hücreleri tarafından membran fosfolipidlerinden fosfolipaz a2'nin etkisiyle üretilir. Akut solunum sıkıntısı, akut pankreatit, inflamatuvar barsak hastalıkları, glomeruler hasar gibi pek çok inflamatuvar reaksiyonda etkinliği gözlenmiştir.<sup>76,77,103</sup> Trombositlerin şekil değişikliğine, agregasyonuna ve granül içeriğinin salınmasına yol açar. Bunun dışında kuvvetli bir nötrofil kemoatraktan ve aktivatörüdür. TNF- $\alpha$  üretiminde önemli rolü vardır. Dokuların reperfüzyonu ile beraber lökosit aktivasyonuna, adhezyonuna ve diapedezine yol açar, vasküler permeabilitede artış sağlar. Reperfüzyon sonrasında gerçekleşen kemotaksisin düzenleyicisi olduğu düşünülmektedir.<sup>77,104</sup>

#### 2.4. SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ

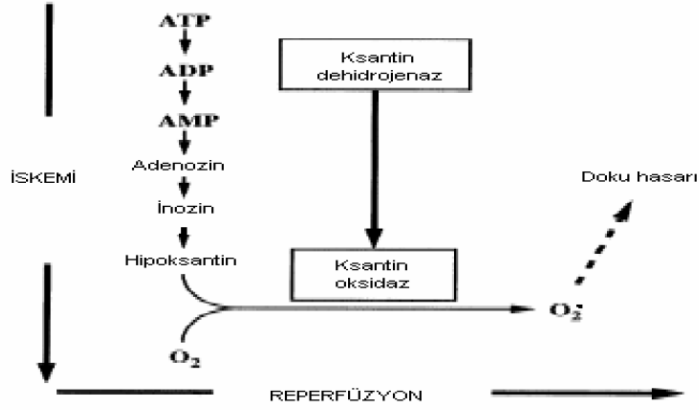
Serbest radikal, eşlenmemiş elektron içeren atom veya moleküldür. Genel olarak elektronlar atom veya molekülde eşlenik halde bulunmaları nedeniyle molekül stabildir. Molekül, bir elektron ilavesi veya kaybı ile reaktif hale gelir.<sup>105</sup>

Serbest radikaller fizyolojik şartlarda ve dış etkenler karşı vücut savunmasında belirli oranlarda oluşurlar ve içsel mekanizmalarla zararlı etkileri önlenir. Biyolojik sistemlerde oluşan serbest radikallerin endojen kaynakları oksijen, nitrik oksit(NO), uyarılmış nötrofil, mitokondriyal elektron transport sistemi, endoplazmik retikulum, peroksizom ve plazma membranı olarak sayılabilir. Solunan oksijenin % 95'inden fazlası mitokondrielerde ATP şeklinde enerji oluşumunda kullanılırken, geri kalan %5'i de son yörüngelerinde ortaklanmamış elektron içeren ve bu özellikleri nedeniyle de toksik, serbest radikallere dönüşmektedir.(Şekil 4) İnsanda yılda yaklaşık 2 kg.O<sub>2</sub> oluştuğu bildirilmiştir.<sup>106</sup>

Süperoksit radikali, oksijen molekülüne bir elektron ilavesi ile oluşur ve antioksidan bir enzim olan süperoksit dismutaz(SOD) ile hidrojen peroksit(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)'e indirgenir. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> eşlenmemiş elektron içermediği için radikal değildir ve katalaz(CAT) ve glutatyon peroksidaz(GPx) ile H<sub>2</sub>O ve O<sub>2</sub>'ye indirgenir, alternatif olarak da fenton reaksiyonu ile Hidroksil radikali(OH<sup>-</sup>) üretilir. OH<sup>-</sup>, en reaktif oksijen metaboliti olup oldukça toksik özellikte bir radikaldir; büyük molekül yapısı ve elektronegativitesi ile DNA, protein, karbonhidrat, lipitler gibi makromoleküllerle reaksiyona girerek oksidatif hasar oluşumuna neden olur. Herhangi bir OH<sup>-</sup> radikal süpürücüsünün etkili olabilmesi için, hedef moleküllerin büyük bölümüne etki edecek kadar yüksek seviyede olması



gerekmektedir. Bu sebeple OH<sup>-</sup> radikalinin oluşumunu önlenmesi, süpürülmesinden daha etkindir.<sup>107</sup>



Şekil 4: Süperoksit radikali oluşumu

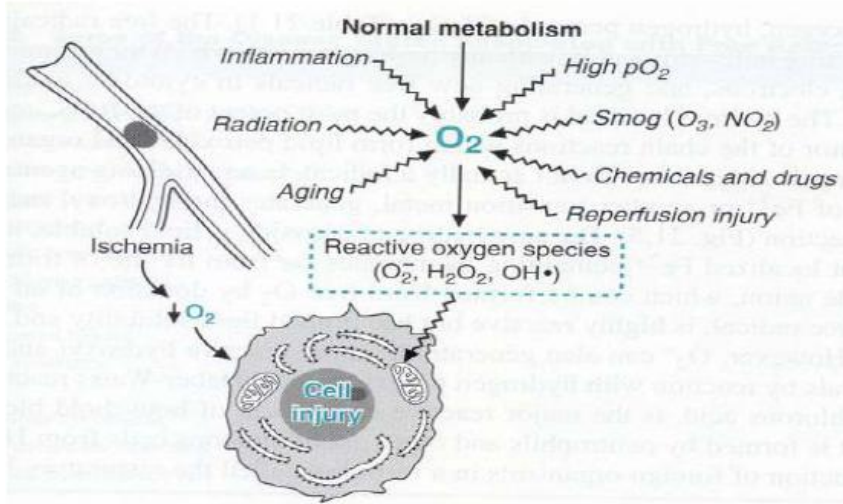
Serbest radikaller	Simge	Özellikleri
Alkoksil	RO <sup>•</sup>	Organik peroksitlerin yıkımı sonucu üretilen oksijen metabolitidir
Azot dioksit	NO <sub>2</sub>	Nitrit oksitin oksijen ile olan reaksiyonundan üretilir
Hidrojen	H <sup>•</sup>	Basit, bilinen radikaldır
Hidrojenperoksit	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Reaktivitesi ve moleküler hasar düzeyi zayıftır
Hidroksil	OH <sup>•</sup>	En reaktif oksijen metabolitidir
Hidroperoksil	HO <sub>2</sub> <sup>•</sup>	Lipidlerde çözünür ve lipid peroksidasyonu artırır
Hipoklorik asit	HOCl	Myeloperoksidaz reaksiyonu ile oluşan protein oksidasyon ürünüdür
Nitrik oksit	NO	L-arginin amino asitinden <i>in vivo</i> olarak üretilir
Nitröz oksit	HNO <sub>2</sub>	Nitrit oksitin reaksiyonundan üretilir
Peroksil	ROO	Lipidlerde lokalize olur ve perhidroksile oranla zayıf etkilidir
Peroksinitrit	ONOO	NO ile süperoksit hızlı bir reaksiyon sonucu üretilir
Singlet oksijen	O <sub>2</sub>	Oksidatif oksijen formu güçlü, yarılanma ömrü kısadır
Süperoksit	O <sub>2</sub> <sup>•-</sup>	Oksijen metabolizmasının ilk ara ürünü
Tiyol radikal	RS <sup>•</sup>	Sülfürlü ve çiftlenmemiş elektron içeren türlerdir
Trikloro metil	CCl <sub>3</sub>	Karaciğerde üretilen CCl <sub>4</sub> ürünü metabolit

Tablo 5: Önemli serbest oksijen radikalleri ve özellikleri<sup>128</sup>

#### 2.4.1. Serbest oksijen radikallerinin kaynakları

Ani ve yüksek miktarda oksijen girişi, katekolamin artışı, laktik asit, laktat dehidrojenaz, kreatinin fosfokinaz gibi litik enzim aktivitelerinin artışı, egzersiz, gebelik, yaşlılık gibi fizyolojik süreçler, kimyasal çevre kirliliğinin yoğun olduğu ortamlarda uzun süre yaşamak, yoğun stres, sigara, alkol, çoklu doymuş yağ asitlerinden zengin, yüksek kalorili beslenme, az miktarda sebze ve meyve tüketimi, antioksidan

savunma sistemi yetmezlikleri veya savunma duvarının aşılması gibi durumlarda oksidan–antioksidan denge, oksidatif yönde bozulabilir. Bu durum, serbest radikallerin oluşumunun artışıyla ya da antioksidan aktivitenin yetersiz kalmasından ileri gelebilir.<sup>108,109</sup>(Şekil 5)



Şekil 5: Serbest oksijen radikallerinin kaynakları

## 2.4.2. Serbest oksijen radikallerinin etkileri

Enflamasyon, radyasyon, yaşlanma, normal seviyeden yüksek parsiyel oksijen basıncı(pO<sub>2</sub>), ozon(O<sub>3</sub>), azot diokasit(NO<sub>2</sub><sup>-</sup>), kimyasallar, ilaçlar gibi uyaranlarla artan serbest oksijen radikalleri lipid, protein, DNA, karbonhidrat ve enzimlere etki ederler.<sup>107,110</sup> Serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu etkiler sonucunda hücre hasarı meydana gelir.

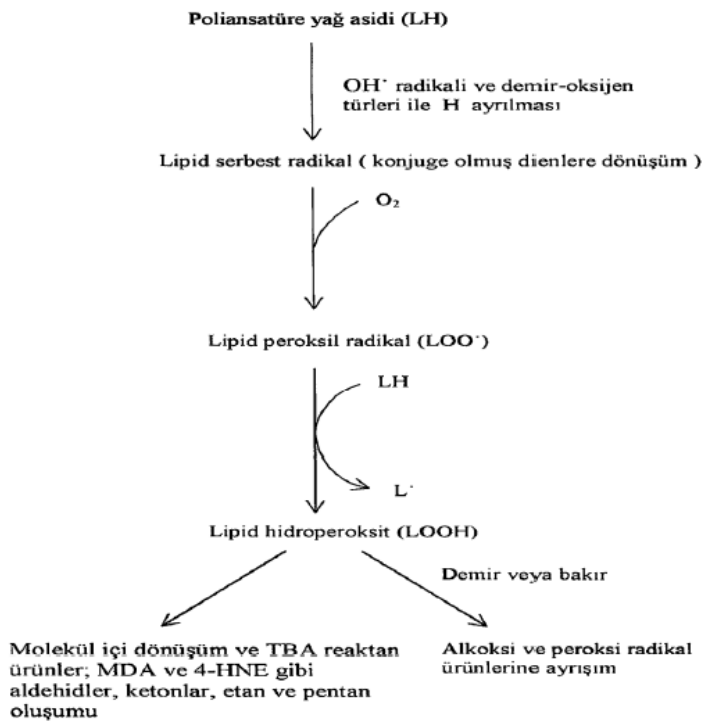
Serbest oksijen radikallerinin etkisiyle oluşan hücre hasarının pek çok kronik hastalığın komplikasyonlarında da etkisi olduğu düşünülmektedir. Aterogenez, amfizem, bronşit, Parkinson, duchenne tipi muskuler distrofi, preeklamps, serviks kanseri, alkolik karaciğer hastalığı, akut ve kronik böbrek yetmezliği diyabet, down, yaşlanma, serebrovasküler hadiseler, iskemi-reperfüzyon hasarı gibi durumlarda bu radikallerin sebep olduğu hücre hasarı söz konusudur.<sup>107,111</sup>

### 2.4.2.1. Lipidlere etkileri

Serbest radikallerin etkilerine en hassas yapılardır. Hücre membranındaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağlarının oksidasyonuna neden olurlar. Lipid

peroksidasyonu denen serbest radikallerin hücrede başlattığı en önemli ve zararlı bu olay neticesinde, membran lipid yapısı değişir, bu da hücre yapı ve fonksiyonlarını bozan bir olaydır.<sup>107,112</sup>

Lipid peroksidasyonu,  $O_2^-$  ve  $OH^-$  radikallerinin etkisiyle membran yapısındaki çoklu doymamış yağ asidi zincirindeki alfa metilen gruplarından bir hidrojen atomunun uzaklaştırılması ile başlar. Hidrojen atomunun uzaklaştırıldığı zincir radikal niteliği elde eder. Oluşan bu radikal dayanıksızdır ve bu sebeple bir takım değişikliklere uğrar. Moleküler oksijen ile reaksiyona girerek lipid peroksid radikali( $LOO^-$ ) meydana gelir. Bu radikal de zar yapısındaki diğer çoklu doymamış yağ asitlerini etkileyerek yeni bir lipid radikali oluşur ve açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak hidroperoksitlerinin aldehit ve diğer karbonil bileşikleri ile etkileşmesi ile etan, pentan gibi uçucu gazlara dönüşür.<sup>77,88,107</sup> (Şekil 6)



**Şekil 6:** Lipid peroksidasyonu

Lipid peroksidasyonu ile, biyolojik membranlarda akışkanlık kaybı, membran potansiyelinde azalma, hidrojen ve diğer iyonlara karşı geçirgenlikte artma gelişir, bunun neticesinde hücre hasarı ve hücre içeriğinin serbestleşmesi meydana gelir. Lipid peroksidasyonu ile oluşan en toksik ürünler aldehitlerdir. Malondialdehit(MDA) ve diğer ürünler nisbeten daha stabil olmalarından dolayı hücrelerin daha uzak bölümlerine ya da diğer hücrelere ulaşabilirler. MDA membran bileşenlerinin polimerizasyonunave

çapraz bağ yapmalarına neden olur. Bu da hücre yüzeyinin durumunu, enzim aktivitesini, iyon transportunu etkileyebilir.<sup>96,85</sup>

Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda meydana gelen MDA, kanda ve idrarda ölçülebilir. Yağ asidi oksidasyonunun spesifik veya kantitatif bir indikatörü olmamasına rağmen lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi koreledir. Bu sebepten dolayı kanda ve idrarda MDA ölçümü lipid peroksidasyonunun seviyelerinin indikatörü olarak kullanılır.<sup>107,109,110</sup>

#### **2.4.2.2. Proteinlere etkileri**

Serbest oksijen radikallerine lipidlere göre daha az hassastırlar. Proteinlerin de kendi içlerinde içerdikleri aminoasitlerin yapılarına göre serbest oksijen radikallerinden etkilenme dereceleri farklıdır. Doymamış bağ ve kükürt içeren tirozin, triptofan, fenilalanin, histidin, metiyonin, sistein gibi aminoasitlere sahip proteinler serbest oksijen radikallerinden daha çabuk etkilenirler. Oluşan protein oksidasyonu sonrası metionin sulfokside, histidin oksihistidine veya asparagine, tirozin ditirozine ve sistein disülfidlere dönüşür. Bunun sonucunda proteinlerin bağlanma özellikleri ve enzim aktivitelerindeki değişim hücre fonksiyonlarında bozulmaya yol açar.<sup>78,88</sup>

Yapılarında disülfid bağı fazla olan İg G ve albümin gibi proteinlerin tersiyer yapıları bozulur, normal işlevlerini yerine getiremezler. Prolin ve lizin nonenzimatik hidroksilasyona uğrayabilirler. Hemoglobinin gibi hem proteinleri de önemli zarar görebilirler. Oksihemoglobinin  $O_2^-$  veya  $H_2O_2$  ile reaksiyona girmesiyle methemoglobin oluşumu gerçekleşir.<sup>107</sup>

#### **2.4.2.3. Nükleik asitler ve DNA'ya etkileri**

İyonize olmuş radyasyonla oluşan serbest oksijen radikalleri DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyona ve ölüme yol açabilir.  $OH^-$ , deoksiriboz ve bazlarla etkileşir ve değişikliklere yol açar.  $H_2O_2$  membranlardan geçerek nükleusa ulaşır, DNA hasarına, hücre fonksiyonlarında bozulmaya ve hücre ölümüne yol açabilir.  $O_2^-$  ile etkilenen DNA molekülleri hayvanlara enjekte edildiklerinde antijenik özellik göstermişlerdir ki bu lupus ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklarda dolaşımda anti-DNA antikorları saptanması nedeniyle önem arz etmektedir.<sup>113</sup>

#### 2.4.2.4. Karbonhidratlara etkileri

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu oluşan ürünlerden okzoaldehitler proteinler bağlanabilme özelliklerinden dolayı antimitotik etki gösterirler. Bu durum kanser ve yaşlanmaya neden olabilir.<sup>114</sup>

### 2.5. ANTIOKSİDANLAR

Organizmada oksidanlar ve antioksidanlar arasında bir denge mevcuttur. Çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerle bu dengenin oksidasyon yönünde bozulmasıyla oksidatif hasar gelişebilmektedir. Antioksidanlar oksidan hasarı engellemek için dört yolla etki edebilmektedir:

1. Süpürücü etki: Serbest oksijen radikallerini tutup yok etme yöntemi. Anti oksidan enzimler, küçük moleküller bu yöntemle eki ederler.<sup>115,116</sup>
2. İnaktif şekle dönüştürme: Serbest oksijen radikalleriyle etkileşime girilip onlara bir hidrojen aktararak aktivetelerini azaltma veya inaktif şekle dönüştürme yöntemi. Vitaminler, flavanoidler bu yöntemle eki ederler.<sup>117</sup>
3. Zincir kırıcı etki: Serbest oksijen radikallerini bağlayıp zincirlerini kırarak fonksiyonlarının engellenmesi. Hemoglobun, seruloplazmim ve mineraller bu yöntemle eki ederler.<sup>118</sup>
4. Onarıcı etki: Serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu hasarın onarılmasıyla oluşturulan etki.

Antioksidanlar etki mekanizmalarına göre enzimatik ve nonenzimatik, etki yerlerine göre intrasellüler, ekstrasellüler ve membran antioksidanları olarak sınıflandırılabilirler.<sup>110,119,120</sup>(Tablo 6)

#### 2.5.1. Enzimatik antioksidanlar

Aerobik organizmaların oksijen toksisitesinden korunmasında esas olarak antioksidan enzimler rol alırlar. Enzimatik antioksidanlar; süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktazve glutatyon S-transferazdır.<sup>121</sup>

SOD, süperoksidi hidrojen peroksit ve moleküler oksijene çeviren reaksiyonda katlızör görevi yapan bir metalloenzimdir.<sup>121</sup> Bu reaksiyon oksidatif strese karşı oluşturulan ilk savunma mekanizmasıdır. Süperoksit zincirleme radikal reaksiyonlarının güçlü bir başlatıcısı olduğu için, bu sistem sayesinde hücrel kompartmanlardaki O<sub>2</sub><sup>-</sup> seviyeleri kontrol altında tutulmuş olur.<sup>122</sup>

Katalaz, karaciğer ve eritrositlerde en aktif halindedir. SOD aracılığıyla oluşan hidrojen peroksit bir radikal olmamasına rağmen en aktif oksijen radikali olan OH<sup>-</sup>'in öncüsüdür.<sup>122</sup> Katalaz burada devreye girerek, hidrojen peroksidi su ve oksijene parçalar.

Antioksidan	Reaksiyonu veya Özelliği
<b>İntraselüler</b>	
Glutasyon (GSH)	GSH redoks substratı
Glutasyon peroksidaz (GSH-Px)	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 'nin düşük konsantrasyonunun giderilmesinde katalizör
Glutasyon redüktaz (GSSG-R)	Okside glutasyonun redükte glutatyona dönüşümünde katalizör
Glutasyon S-transferaz (GST)	Glutasyonun konjugasyonunu sağlayan katalizör
Katalaz (CAT)	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 'nin yüksek konsantrasyonunun giderilmesinde katalizör
Stokrom oksidaz	O <sub>2</sub> 'nin indirgenme basamaklarında toksik madde oluşumu önleyicisi
Süperoksit dismutaz (SOD)	Süperoksitin giderilmesi reaksiyonunda katalizör
<b>Ekstraselüler</b>	
Albumin	HOCl radikal topalayıcısı, hem proteini ve bakır iyonları bağlayıcısı
Askorbat (Vit C)	Hidroksil radikal giderici ve tokoferollü indirgeyici antioksidan
Bilirubin	Peroksil radikal topalayıcısı
Ferritin	Doku demir bağlayıcısı
Glikoz	Hidroksil radikallerini giderici antioksidan molekülü
Haptoglobinler	Hemoglobini bağlayarak hem'in salınımını önler
Hemopeksin	Serbest hem proteinlerini bağlayarak oksidasyonunu inhibe eder
Laktoferrin	Düşük pH'da demir iyonları bağlayıcısı
Mukus	Hidroksil radikal topalayıcısı
Serüloplazmin	Süperoksit radikalini nötralize eder ve bakır iyonları bağlayıcısı
Sistein	Organik bileşik indirgeyicisi
Transferrin	Serbest demir iyonlarını <i>fenton tepkimesi</i> ile inhibe eder
Ürat	Metal bağlayıcısı ve değişik radikal topalayıcısı
<b>Membran</b>	
Koenzim Q10	Enerji metabolizmasında antioksidan
α-Tokoferol (Vit E)	Lipidlerde çözünerek peroksidasyon zincir kırıcısı
β-Karoten (Vit A)	Singlet oksijen oluşumunu inhibe eder ve çeşitli radikal topalayıcısı
Ubiquinol	Lipoproteinlerin otooksidasyon önleyicisi

**Tablo 6:** Önemli bazı antioksidanlar ve özellikleri

Glutasyon peroksidaz(GSH-Px), hidrojen peroksit ve büyük molekülü lipid hidroperoksitlerinin indirgenmesinde görev alır.<sup>122</sup> Aşırı hidrojen peroksit varlığında glutasyonun(GSH) okside glutatyona oksidasyon reaksiyonunda katalizörlük yaparken hidrojen peroksidi de suya dönüştürür.<sup>120,122</sup> Organizmanın GSH deposu sınırlı olduğu için okside GSH'ın tekrar redükte GSH'a çevrilmesi gerekmektedir. Glutasyon redüktaz(GR), NADPH varlığında bu işlemi gerçekleştirir. Lipid hidroperoksitlere karşı glutasyon S-transferazlar(GST) Se-bağımsız glutasyon peroksidaz aktivitesi gösterirler.<sup>107</sup>

## 2.5.2. Non-enzimatik antioksidanlar

Burada farklı mekanizmalarla etki yapan alfa-lipoik asit, bakır, çinko, selenyum gibi elementler, folik asit, ürik asit, albümin gibi kofaktörler, E, A,C, B1, B2, B6, B12 gibi vitaminler, melatonin, albümin, sistein, bilirubin, seruloplazmin, ferritin, transferin, laktoferrin, haptoglobülin, hemopeksin, mannitol, oksipurinol, probukol, defroksamin, flavonoidler, fitoaleksinler ve hala araştırılmakta olan çok sayıda madde mevcuttur. Bu maddelerin etki mekanizmaları da kısaca aşağıdaki gibidir:

- 1.Serbest radikal toplayıcılar: Vitamin E, C, beta-karoten, ürik asit, bilirubin, albümin bu gruptandırlar ve sekonder antioksidanlar olarak bilinirler. Serbest radikalleri yakalayarak oluşacak zincir rekasiyonlarının önüne geçmiş olurlar.<sup>78,88</sup>
- 2.Nötrofil inhibitörleri: PAF antagonistleri ve 5-lipooksijenaz inhibitörleri kemotaksisi inhibe ederken Transforming Groxth Faktör Beta ise nötrofillerin endotele yapışmasını v adenozin reseptör mekanizmasıyla nötrofillerden serbest oksijen radikali üretiminin üretilmesini inhibe ederler.<sup>117,118</sup>
- 3.Serbest oksijen radikali üretim inhibitörleri: Aloopurinol ve desferroksamin bu gruptandır.<sup>86</sup>
- 4.Ekzojen antioksidanlar:  $\alpha$ -tokoferol, propranolol, Ca kanal blokerleri, kaptoril bu gruptandır.<sup>86</sup>

## 2.6. OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİ

Oksidatif stres, oksidan-antioksidan dengenin oksidan yöne doğru kayması ile hücrenel hasara yol açmasıdır. Bu durum, serbest radikal üretiminin artışı ve antioksidan savunmanın azalmasıyla olabilir. Bu yüzden, oksidatif stres belirteci olarak antioksidan tüketiminin araştırılması antioksidan miktarındaki azalma ve metabolitlerindeki artmanın değerlendirilmesiyle yapılabilir.<sup>123</sup>

Oksidatif stresin biyobelirteci olarak, serbest radikallerin ölçümü, oksidatif hasar biyobelirteçlerinin ölçümü(lipit peroksidasyon ürünlerinin ölçümü, protein hasarının belirlenmesi, DNA hasarının belirlenmesi), antioksidan savunma sisteminin ölçümü(antioksidan enzimlerin değerlendirilmesi, total antioksidan aktivitenin belirlenmesi, düşük molekül ağırlıklı antioksidanların ölçümü) ve enzim kofaktörlerinin ölçümü kullanılan belli başlı yöntemlerdir.<sup>124</sup>

Genelde lipit peroksidasyonunun son ürünü olan MDA, oksidatif DNA hasar göstergesi olan 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin, protein oksidasyonu, SOD, GPx, CAT,

GST, GR gibi antioksidan enzimler,  $\alpha$ -tokoferol, askorbik asit, glutatyon, ubikinon, sistein gibi antioksidanların ölçümü kullanılır.<sup>124</sup>

Antioksidan ve oksidan moleküllerin tayini tek tek yapılabilmektedir. Fakat bu zaman alıcı ve pahalıdır. Son yıllarda Ereli<sup>125-127</sup> tarafından tüm oksidanların ve antioksidanların durumunu yansıtabilen total antioksidan kapasite(TAK) ve total oksidan düzeyi(TOD) ölçümü geliştirilmiştir.

TAK düzeyi tam otomatik bir yöntem ile ölçülür.  $Fe^{2+}$  dianisidine kompleksi hidrojen peroksid ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgen düşük pH'da renksiz o-dianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluştururlar. Dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumu artmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir.

TOD düzeyi tam otomatik bir yöntem ile ölçülür. Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyonla oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xilenol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu deneysel çalışma, Kocaeli Üniversitesi (KOÜ) Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan 11.11.2014 tarihli, 45 / 2014 proje numaralı, 9 / 2 - 2014 karar numaralı onayı alındıktan sonra, KOÜ Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Laboratuvarında yapıldı. 8 - 12 haftalık Wistar strain, 250-350 g ağırlığında 40 sıçan çalışmaya dahil edildi. Bütün sıçanlar uygun nem ( $50 \pm 5\%$ ) ve ısı ( $22 \pm 2$  C) altında, çalışmadan önceki bir hafta boyunca 12 saat aydınlık / karanlık döngüsü ile muhafaza edilmiştir. Tüm sıçanlara, damıtılmış su ve standart sıçan yemi diyeti çalışma öncesi 12. saate kadar verildi.

Deneysel akut iskemi-reperfüzyon modelinde, Silostazol ve Naftidrofuril'in iskemi reperfüzyon hasarının sağaltımı üzerine etkileri; iskemik kas, non-iskemik kas, kalp, karaciğer, böbrek, beyin dokularında ve serumda oksidan ve antioksidan parametreler ölçülerek araştırıldı. Bu amaçla Wistar ırkı erkek sıçanlar her grupta 10 sıçan olmak üzere aşağıdaki belirtildiği gibi dört gruba ayrıldı:

Grup 1'de bulunan ratlar hiçbir işleme tabi tutulmaksızın sağlıklı grubu oluşturdu.

Grup 2'de bulunan ratlara 21 gün süresince günde 1 kez placebo verildi.

Grup 3'de bulunan ratlara 21 gün süresince günde 2 kez 12 mg / kg / gün silostazol oral gavaj yoluyla verildi.

Grup 4'de bulunan ratlara 21 gün süresince günde 3 kez 50 mg / kg / gün naftidrofuril oral gavaj yoluyla verildi.

21 gün sonundan hafif eter anestezisi ile uyutulan Grup 2, 3 ve 4'teki ratlarda iskemi/reperfüzyon modeli oluşturuldu.<sup>128-130</sup> İskemi/reperfüzyon hasarı oluşturmak için, sağ alt ekstremitte femoral arter trochanter major seviyesinden bağlanarak 6 saatlik iskemi yaratıldı. İskemi kontrolü dopler usg kullanılarak yapıldı. 6 saatlik iskemi sonrası sağ alt ekstremitedeki bağ açılarak 4 saat boyunca reperfüzyon sağlandı. Grup 1'deki ratlara iskemi-reperfüzyon modeli uygulanmadı. Tüm işlemler standardizasyon için eş zamanlı olarak yapıldı. Kan örnekleri 4 saatlik reperfüzyon sonrasında intrakardiyak olarak alındı. Kan örnekleri alındıktan sonra %0,9'luk NaCl ile ratlar perfüze edildi. Tüm gruplarda iskemik kas, non-iskemik kas, böbrek, karaciğer (KC) , kalp ve beyin dokuları çıkartıldı.

Doku örnekleri tartılıp, 0.15 M KCl çözeltisi (%10, w/v) içerisinde homojenize edildi. Antikoagülsüz tüpe alınan kan örnekleri ve hazırlanan doku homojenatları 3500 rpm de 15 dk santrifüj sonrası süpernatantları -40°C’de derin dondurucuda analiz yapılmaya kadar saklandı.

İ/R hasarını ve ilaçların kan ile dokular üzerindeki etkilerini değerlendirmek için (ke, kalp, böbrek, beyin, non-iskemik kas, iskemik kas) oksidan parametre olarak TOD ve antioksidan parametre olarak TAK düzeyleri çalışıldı. Doku numunelerinden protein tayini Lowry metoduyla çalışılmıştır. Doku TAK ve TOD sonuçları doku proteinine oranlanarak verilmiştir.

TOD düzeyleri TAK düzeylerine oranlanarak OSİ değeri rastgele birim olarak hesaplanmıştır. Aşağıdaki, formül OSİ değerini hesaplamak için kullanılır. Sonuçlar rastgele birimler olarak ifade edilmiştir:

$$\text{OSi (keyfi birim)} = \text{TOD}(\text{nmol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv / mg protein}) / \text{TAK}(\text{nmol Trolox Equiv / mg protein}).^{131}$$

Elde edilen TAK, TOD ve OSİ değerleri istatistiksel analize tabi tutulmuştur.

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Nümerik değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma ve medyan (25. persantil - 75. persantil) ile ifade edildi. Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda kullanılan nümerik değişkenler normal dağılıma uygun olmadığından gruplar arası farklılıklar Kruskal Wallis tek yönlü varyans analizi ile belirlendi. Gruplar arası ikili karşılaştırmalar için de Dunn’s Post Hoc testi kullanıldı.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak önemlilik için yeterli kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### İskemik kas

İskemik kas dokusunda TAK düzeyleri incelendiğinde, Grup 1 (sağlıklı grup)'e göre, Grup 2(İ/R + plasebo), Grup 3(İ/R + silostazol) ve Grup 4(İ/R + naftidrofuril)'te istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu bulundu.(sırasıyla 0,0280(0,0121-0,0381); 0,0023(0,0014-0,0036); 0,0013(0,0007-0,0045); 0,0019(0,0011-0,0041) nmol Trolox Equiv./mg. protein  $p < 0.05$  Tablo 13, Şekil 7). Tedavi gruplarıyla İskemi-reperfüzyon grubu arasında ve tedavi gruplarının kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ( $p > 0,05$  Tablo 10)

TOD düzeyleri incelendiğinde, Grup 1'e göre, Grup 2 ve Grup 4'te istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu bulundu. (sırasıyla 0,2240(0,1688-0,2686); 0,8569(0,7000-1,2744); 0,6569(0,4406-1,0182) nmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Equiv./mg. protein  $p < 0.05$  Tablo 14, Şekil 7). Grup 2'ye göre, Grup 3'de istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu bulundu. (sırasıyla 0,8569(0,7000-1,2744); 0,4075(0,1993-0,6784) nmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Equiv./mg. protein  $p < 0.05$  Tablo 14, Şekil 7). Tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ( $p > 0,05$  Tablo 11)

OSİ değerleri incelendiğinde, Grup 1'e göre, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'te istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu bulundu. (sırasıyla 7,3634(6,0357-16,0213); 462,5841(301,0343-600,5152); 267,0437(96,5833-447,5211); 564,1612(117,5486-631,2189)  $p < 0.05$  Tablo 15) Tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ( $p > 0,05$  Tablo 12)

### Non-iskemik kas

Non-iskemik kas dokusunda TAK düzeyleri incelendiğinde, Grup 1'e göre, Grup 2 ve Grup 3'de istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu bulundu. (sırasıyla 0,0298(0,0119-0,0481); 0,0046(0,0037-0,0100); 0,0056(0,0034-0,0093) nmol Trolox Equiv./mg. protein  $p < 0.05$  Tablo 13). Grup 2'ye göre, Grup 4 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü. (sırasıyla 0,0046(0,0037-0,0100); 0,0183(0,0090-0,0280) nmol Trolox Equiv./mg. protein  $p < 0.05$  Tablo 13). Tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ( $p > 0,05$  Tablo 10)

TOD düzeyleri incelendiğinde, Grup 1'e göre, Grup 2'de istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu bulundu. (sırasıyla 0,2261(0,1688-0,2686); 0,0478(0,0245-0,1234)

nmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Equiv./mg. protein p<0.05 Tablo 14) Grup 4'e göre, Grup 2 ve Grup 3 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük olduğu bulundu. (sırasıyla 0,2749(0,1851-0,6186); 0,0478(0,0245-0,1234); 0,0596(0,0408-0,1199) nmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Equiv./mg. protein p<0.05 Tablo 14)

OSİ değerleri incelendiğinde, Grup1'e göre, Grup 4'te istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu bulundu. (sırasıyla 6,7813(5,3426-16,0256); 22,5232(12,2562-28,2569) p<0.05 Tablo 15) Tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p>0,05 Tablo 12)

### **Böbrek**

Böbrek dokusunda TAK düzeyleri incelendiğinde, Grup 1'e göre, Grup 2 ve Grup 4'de istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu bulundu. (sırasıyla 0,1084(0,0757-0,3503); 0,0345(0,0275-0,0388); 0,0283(0,0232-0,0324) nmol Trolox Equiv./mg. protein p<0.05 Tablo 13, Şekil 8) Tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p>0,05 Tablo 10)

TOD düzeyleri incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p>0,05 Tablo 11)

OSİ değerleri incelendiğinde, Grup1'e göre, Grup 2'te istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu bulundu. (sırasıyla 0,8716(0,4770-4,5654); 19,3739(7,9402-25,9676) p<0.05 Tablo 15) Tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p>0,05 Tablo 12)

### **Karaciğer**

Karaciğer dokusunda TAK düzeyleri incelendiğinde, Grup 1'e göre, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'de istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu bulundu. (sırasıyla 0,1706(0,1319-0,2135); 0,0243(0,0185-0,0506); 0,0264(0,0245-0,0543); 0,0201(0,0080-0,0231) nmol Trolox Equiv./mg. protein p<0.05 Tablo 13, Şekil 9). Tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p>0,05 Tablo 10)

TOD düzeyleri incelendiğinde, Grup 2'ye düzeyleri, Grup 4'e göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu. (sırasıyla 0,2245(0,1099-0,5518); 0,0980(0,0455-0,1253) nmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Equiv./mg. protein p<0.05 Tablo 14, Şekil 9) Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p>0,05 Tablo 11)

OSİ değerleri incelendiğinde, Grup 1'e göre, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'de istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu bulundu. (sırasıyla 0,6271(0,4393-1,0417); 5,3014(4,1488-29,9969); 4,3253(3,6592-4,4767); 4,6872(4,0694-6,1954)  $p < 0.05$  Tablo 15). Tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ( $p > 0,05$  Tablo 12)

## **Kalp**

Kalp dokusunda TAK düzeyleri incelendiğinde, Grup 1'e göre, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'de istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu bulundu. (sırasıyla 0,1172(0,0569-0,1225); 0,0011(0,0005-0,0025); 0,0051(0,0039-0,0071); 0,0042(0,0018-0,0082) nmol Trolox Equiv./mg. protein  $p < 0.05$  Tablo 13, Şekil 10). Tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ( $p > 0,05$  Tablo 10)

TOD düzeyleri incelendiğinde, Grup 2'ye düzeyleri, Grup 1 ve Grup 3'e göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu. (sırasıyla 0,2148 (0,1721-0,5075); 0,0650 (0,0514-0,0925); 0,0750(0,0584-0,1202) nmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Equiv./mg. protein  $p < 0.05$  Tablo 14, Şekil 10) Tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ( $p > 0,05$  Tablo 11)

OSİ değerleri incelendiğinde, Grup 1'e göre, Grup 2 ve Grup 4'de istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu bulundu. (sırasıyla 0,5305(0,4291-2,6484); 235,3417(116,9840-615,2181); 31,0348(17,3115-80,5047)  $p < 0.05$  Tablo 15). Grup 2'ye göre, Grup 3'de istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu bulundu. (sırasıyla 235,3417(116,9840-615,2181); 13,9505(13,6039-54,3733)  $p < 0.05$  Tablo 15). Tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ( $p > 0,05$  Tablo 12)

## **Beyin**

Beyin dokusunda TAK düzeyleri incelendiğinde, Grup 1'e göre, Grup 3'de istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu bulundu. (sırasıyla 0,2322(0,1840-0,3127); 0,0328 (0,0186-0,0665) nmol Trolox Equiv./mg. protein  $p < 0.05$  Tablo 13, Şekil 11). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ( $p > 0,05$  Tablo 10)

TOD düzeyleri incelendiğinde, Grup 1'e göre, Grup 2'de istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu bulundu. (sırasıyla 0,1801(0,1659-0,2651); 0,6211 (0,3719-0,8829)

nmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Equiv./mg. protein p<0.05 Tablo 14, Şekil 11). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p>0,05 Tablo 11)

OSİ değerleri incelendiğinde, Grup 1'e göre, Grup 2 ve Grup 3'de istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu bulundu. (sırasıyla 0,8072(0,5846-1,2439); 11,1395(8,7461-15,7078); 8,9446(3,7695-15,0090) p<0.05 Tablo 15). Tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p>0,05 Tablo 12)

### **Serum**

Serum örneklerinde TAK düzeyleri incelendiğinde, Grup 1'e göre, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'de istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu bulundu. (sırasıyla 1,4289(1,3868-1,5927); 0,4455(0,1777-0,6913); 0,5876(0,5160-1,1290); 0,6137(0,5340-0,8480) nmol Trolox Equiv./mg. protein p<0.05 Tablo 13, Şekil 12).

Tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p>0,05 Tablo 10)

TOD düzeyleri incelendiğinde, Grup 1'e göre, Grup 2'de istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu bulundu. (sırasıyla 9,9943(9,3006-13,0621); 33,2322(25,9429-35,6338) nmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Equiv./mg. protein p<0.05 Tablo 14, Şekil 12) Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p>0,05 Tablo 11)

OSİ değerleri incelendiğinde, Grup 1'e göre, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'de istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu bulundu. (sırasıyla 7,0784(5,9601-9,0375); 72,2615(36,3083-216,2819); 37,9505(13,6039-54,3733); 30,4309(19,0337-50,6923) p<0.05 Tablo 15). Tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p>0,05 Tablo12)

	GRUP 1				GRUP 2				GRUP 3				GRUP 4			
	Mean	Standart Deviation	Median	Percentiles 25-75	Mean	Standart Deviation	Median	Percentiles 25-75	Mean	Standart Deviation	Median	Percentiles 25-75	Mean	Standart Deviation	Median	Percentiles 25-75
<b>İSKEMİK BACAK</b>	0,0265	0,0149	0,0280	0,0121-0,0381	0,0026	0,0018	0,0023	0,0014-0,0036	0,0025	0,0026	0,0013	0,0007-0,0045	0,0043	0,0062	0,0019	0,0011-0,0041
<b>NONİSKEMİK BACAK</b>	0,0526	0,0792	0,0298	0,0119-0,0481	0,0066	0,0045	0,0046	0,0037-0,0100	0,0082	0,0078	0,0056	0,0034-0,0093	0,0212	0,0163	0,0183	0,0090-0,0280
<b>BÖBREK</b>	0,1961	0,1513	0,1084	0,0757-0,3503	0,0348	0,0109	0,0345	0,0275-0,0388	0,0598	0,0232	0,0576	0,0465-0,0847	0,0280	0,0047	0,0283	0,0232-0,0324
<b>KARACİĞER</b>	0,1680	0,0385	0,1706	0,1319-0,2135	0,0352	0,0273	0,0243	0,0185-0,0506	0,0442	0,0305	0,0364	0,0245-0,0543	0,0174	0,0111	0,0201	0,0080-0,0231
<b>KALP</b>	0,0922	0,0417	0,1172	0,0569-0,1225	0,0016	0,0012	0,0011	0,0005-0,0025	0,0060	0,0033	0,0051	0,0039-0,0071	0,0049	0,0031	0,0042	0,0018-0,0082
<b>BEYİN</b>	0,2429	0,0628	0,2322	0,1840-0,3127	0,1624	0,2803	0,0606	0,0333-0,1027	0,0787	0,1205	0,0328	0,0186-0,0665	0,0732	0,0533	0,0502	0,0381-0,0803
<b>SERUM</b>	1,4699	0,1197	1,4289	1,3868-1,5927	0,4768	0,3105	0,4455	0,1777-0,6913	0,7709	0,2994	0,5876	0,5160-1,1290	0,6792	,2254	0,6137	0,5340-0,8480

**Tablo 7:** Total antioksidan kapasite değerleri ; mean, standart deviation, median, percentiles 25-75.

	GRUP 1				GRUP 2				GRUP 3				GRUP 4			
	Mean	Standart Deviation	Median	Percentiles 25-75	Mean	Standart Deviation	Median	Percentiles 25-75	Mean	Standart Deviation	Median	Percentiles 25-75	Mean	Standart Deviation	Median	Percentiles 25-75
<b>İSKEMİK BACAK</b>	0,2211	0,0868	0,2240	0,1688-0,2686	1,1120	0,6816	0,8569	0,7000-1,3744	0,4379	0,2477	0,4075	0,1993-0,6784	0,8149	0,5854	0,6569	0,4406-1,0182
<b>NONİSKEMİK BACAK</b>	0,2261	0,0855	0,2261	0,1688-0,2686	0,0808	0,0796	0,0478	0,0245-0,1234	0,0995	0,1045	0,0596	0,0408-0,1199	0,3766	0,2550	0,2749	0,1851-0,6186
<b>BÖBREK</b>	0,2559	0,1117	0,2772	0,1688-0,3384	0,5357	0,2697	0,7040	0,2561-0,7739	0,3401	0,1850	0,2686	0,2153-0,4250	0,2728	0,0881	0,2815	0,2170-0,3146
<b>KARACİĞER</b>	0,1086	0,0572	0,0873	0,0750-0,1606	0,3260	0,2401	0,2245	0,1099-0,5518	0,1827	0,1315	0,1539	0,0960-0,2125	0,0885	0,0502	0,0980	0,0455-0,1253
<b>KALP</b>	0,0703	0,0302	0,0650	0,0514-0,0925	0,3259	0,1746	0,2148	0,1721-0,5075	0,0926	0,0447	0,0750	0,0584-0,1202	0,1318	0,0262	0,1342	0,1132-0,1550
<b>BEYİN</b>	0,2227	0,1044	0,1801	0,1659-0,2651	0,6533	0,2600	0,6211	0,3719-0,8829	0,3762	0,1880	0,2871	0,2583-0,5832	0,5276	0,3919	0,5422	0,2020-0,6190
<b>SERUM</b>	12,0630	4,9233	9,9943	9,3006-13,0621	30,8764	5,7401	33,2322	25,9429-35,6338	22,0176	9,1489	21,1614	13,2209-28,0923	22,2649	8,4279	22,5706	15,0670-29,0568

**Tablo 8:** Total oksidan düzey değerleri ; mean, standart deviation, median, percentiles 25-75.



	GRUP 1				GRUP 2				GRUP 3				GRUP 4			
	Mean	Standart Deviation	Median	Percentiles 25-75	Mean	Standart Deviation	Median	Percentiles 25-75	Mean	Standart Deviation	Median	Percentiles 25-75	Mean	Standart Deviation	Median	Percentiles 25-75
<b>İSKEMİK BACAK</b>	10,0230	5,1782	7,3634	6,0357-16,0213	604,6058	609,8373	462,5841	301,0343-600,5152	285,3151	190,6593	267,0437	96,5833-447,5211	401,0863	273,5257	564,1612	117,5486-631,2189
<b>NONİSKEMİK BACAK</b>	9,3423	5,9661	6,7813	5,3426-16,0256	10,4420	4,5023	10,0011	6,6840-15,4075	13,0165	5,8811	11,5894	9,3166-17,4500	20,8527	9,2926	22,5232	12,2562-28,2569
<b>BÖBREK</b>	6,3301	13,4608	0,8716	0,4770-4,5654	17,1322	10,4663	19,3739	7,9402-25,9676	6,8713	4,9638	4,5327	3,3945-11,3165	10,1563	3,9632	8,7105	8,4836-14,6417
<b>KARACİĞER</b>	0,7054	0,4542	0,6271	0,4393-1,0417	14,4556	16,0891	5,3014	4,1488-29,9969	4,1283	0,6686	4,3253	3,6592-4,4767	5,2492	1,5274	4,6872	4,0694-6,1954
<b>KALP</b>	1,4132	1,6512	0,5305	0,4291-2,6484	345,2878	293,2543	235,3417	116,9840-615,2181	17,4625	10,9198	13,4731	12,1484-17,6254	56,4058	67,0916	31,0348	17,3115-80,5047
<b>BEYİN</b>	0,9974	0,5819	0,8072	0,5846-1,2439	11,4155	6,6263	11,1395	8,7461-15,7078	10,5463	6,8714	8,9446	3,7695-15,0090	7,0537	2,4005	6,9617	5,4749-8,2613
<b>SERUM</b>	8,3123	3,6561	7,0784	5,9601-9,0375	113,3333	103,8973	72,2615	36,3083-216,2819	36,1813	25,5246	37,9505	13,6039-54,3733	40,0479	28,7935	30,4309	19,0337-50,6923

**Tablo 9:** Oksidatif stres indeksi değerleri ; mean, standart deviation, median, percentiles 25-75.

	İskemik.B.	Nonisk.B.	Böbrek	Karaciğer	Kalp	Beyin	Serum
a. Grup 1 vs Grup 2	<b>0,004</b>	<b>0,003</b>	<b>0,015</b>	<b>0,001</b>	<b>0,000</b>	0,155	<b>0,000</b>
b. Grup 1 vs Grup 3	<b>0,000</b>	<b>0,007</b>	1,000	<b>0,039</b>	<b>0,038</b>	<b>0,007</b>	<b>0,014</b>
c. Grup 1 vs Grup 4	<b>0,009</b>	1,000	<b>0,001</b>	<b>0,000</b>	<b>0,011</b>	0,131	<b>0,009</b>
d. Grup 2 vs Grup 3	1,000	1,000	0,503	1,000	0,127	1,000	1,000
e. Grup 2 vs Grup 4	1,000	<b>0,043</b>	1,000	1,000	0,326	1,000	1,000
f. Grup 3 vs Grup 4	1,000	0,084	0,052	0,188	1,000	1,000	1,000

**Tablo 10:** Total antioksidan kapasite değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması(p<0,05 değerleri koyu renkte belirtilmiştir.)

	İskemik.B.	Nonisk.B.	Böbrek	Karaciğer	Kalp	Beyin	Serum
a. Grup 1 vs Grup 2	<b>0,000</b>	<b>0,019</b>	-	0,051	<b>0,000</b>	<b>0,005</b>	<b>0,000</b>
b. Grup 1 vs Grup 3	0,691	0,073	-	0,902	1,000	0,496	0,113
c. Grup 1 vs Grup 4	<b>0,009</b>	1,000	-	1,000	0,064	0,196	0,100
d. Grup 2 vs Grup 3	<b>0,023</b>	1,000	-	1,000	<b>0,002</b>	0,496	0,471
e. Grup 2 vs Grup 4	1,000	<b>0,002</b>	-	<b>0,013</b>	0,343	1,000	0,520
f. Grup 3 vs Grup 4	0,573	<b>0,008</b>	-	0,366	0,509	1,000	1,000

**Tablo 11:** Total antioksidan kapasite değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması(p<0,05 değerleri koyu renkte belirtilmiştir.)

	İskemik.B.	Nonisk.B.	Böbrek	Karaciğer	Kalp	Beyin	Serum
a. Grup 1 vs Grup 2	<b>0,000</b>	1,000	<b>0,003</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,003</b>	<b>0,000</b>
b. Grup 1 vs Grup 3	<b>0,014</b>	1,000	0,952	<b>0,025</b>	0,237	<b>0,009</b>	<b>0,036</b>
c. Grup 1 vs Grup 4	<b>0,001</b>	<b>0,042</b>	0,088	<b>0,001</b>	<b>0,003</b>	0,163	<b>0,020</b>
d. Grup 2 vs Grup 3	1,000	1,000	0,251	0,699	<b>0,007</b>	1,000	0,637
e. Grup 2 vs Grup 4	1,000	0,119	1,000	1,000	0,399	1,000	0,912
f. Grup 3 vs Grup 4	1,000	0,789	1,000	1,000	0,913	1,000	1,000

**Tablo 12:** Oksidatif stres indeksi değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması(p<0,05 değerleri koyu renkte belirtilmiştir.)

	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4	P değerleri
<b>İSKEMİK BACAK</b>	0,0280 (0,0121-0,0381)	0,0023 (0,0014-0,0036)	0,0013 (0,0007-0,0045)	0,0019 (0,0011-0,0041)	<b>a.0,004 b.0,000 c.0,009</b>
<b>NONİSKEMİK BACAK</b>	0,0298 (0,0119-0,0481)	0,0046 (0,0037-0,0100)	0,0056 (0,0034-0,0093)	0,0183 (0,0090-0,0280)	<b>a.0,003 b.0,007 e.0,043</b>
<b>BÖBREK</b>	0,1084 (0,0757-0,3503)	0,0345 (0,0275-0,0388)	0,0576 (0,0465-0,0847)	0,0283 (0,0232-0,0324)	<b>a.0,015 c.0,001</b>
<b>KARACİĞER</b>	0,1706 (0,1319-0,2135)	0,0243 (0,0185-0,0506)	0,0364 (0,0245-0,0543)	0,0201 (0,0080-0,0231)	<b>a.0,001 b.0,039 c.0,000</b>
<b>KALP</b>	0,1172 (0,0569-0,1225)	0,0011 (0,0005-0,0025)	0,0051 (0,0039-0,0071)	0,0042 (0,0018-0,0082)	<b>a.0,000 b.0,038 c.0,011</b>
<b>BEYİN</b>	0,2322 (0,1840-0,3127)	0,0606 (0,0333-0,1027)	0,0328 (0,0186-0,0665)	0,0502 (0,0381-0,0803)	<b>b.0,007</b>
<b>SERUM</b>	1,4289 (1,3868-1,5927)	0,4455 (0,1777-0,6913)	0,5876 (0,5160-1,1290)	0,6137 (0,5340-0,8480)	<b>a.0,000 b.0,014 c.0,009</b>

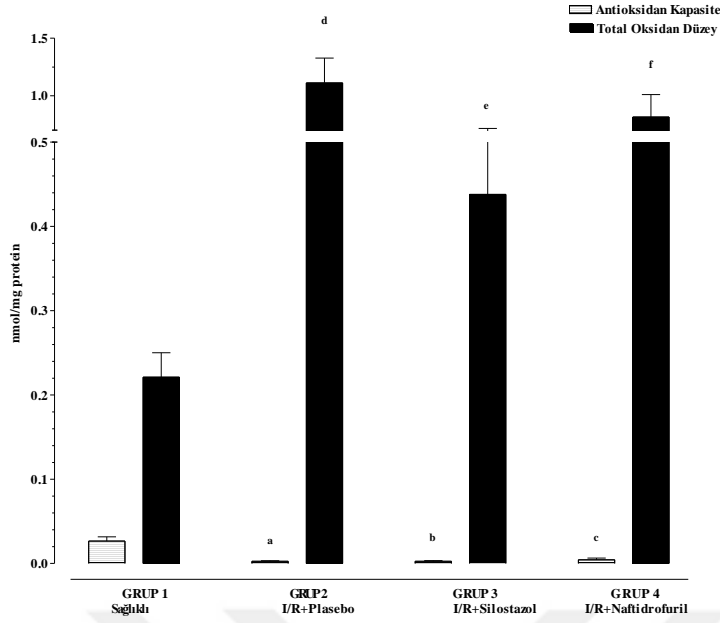
**Tablo 13:** Total antioksidan kapasite değerleri; median (percentiles25-75) ve gruplar arası karşılaştırmaları(p<0,05 değerleri)

	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4	P değerleri
<b>İSKEMİK BACAK</b>	0,2240 (0,1688-0,2686)	0,8569 (0,7000-1,3744)	0,4075 (0,1993-0,6784)	0,6569 (0,4406-1,0182)	<b>a.0,000 c.0,009 d.0,023</b>
<b>NONİSKEMİK BACAK</b>	0,2261 (0,1688-0,2686)	0,0478 (0,0245-0,1234)	0,0596 (0,0408-0,1199)	0,2749 (0,1851-0,6186)	<b>a.0,019 e.0,002 f.0,008</b>
<b>BÖBREK</b>	0,2772 (0,1688-0,3384)	0,7040 (0,2561-0,7739)	0,2686 (0,2153-0,4250)	0,2815 (0,2170-0,3146)	
<b>KARACİĞER</b>	0,0873 (0,0750-0,1606)	0,2245 (0,1099-0,5518)	0,1539 (0,0960-0,2125)	0,0980 (0,0455-0,1253)	<b>e.0,013</b>
<b>KALP</b>	0,0650 (0,0514-0,0925)	0,2148 (0,1721-0,5075)	0,0750 (0,0584-0,1202)	0,1342 (0,1132-0,1550)	<b>a.0,000 d.0,002</b>
<b>BEYİN</b>	0,2871 (0,2583-0,5832)	0,5422 (0,2020-0,6190)	0,2871 (0,2583-0,5832)	0,5422 (0,2020-0,6190)	<b>a.0,005</b>
<b>SERUM</b>	9,9943 (9,3006-13,0621)	33,2322 (25,9429-35,6338)	21,1614 (13,2209-28,0923)	22,5706 (15,0670-29,0568)	<b>a.0,000</b>

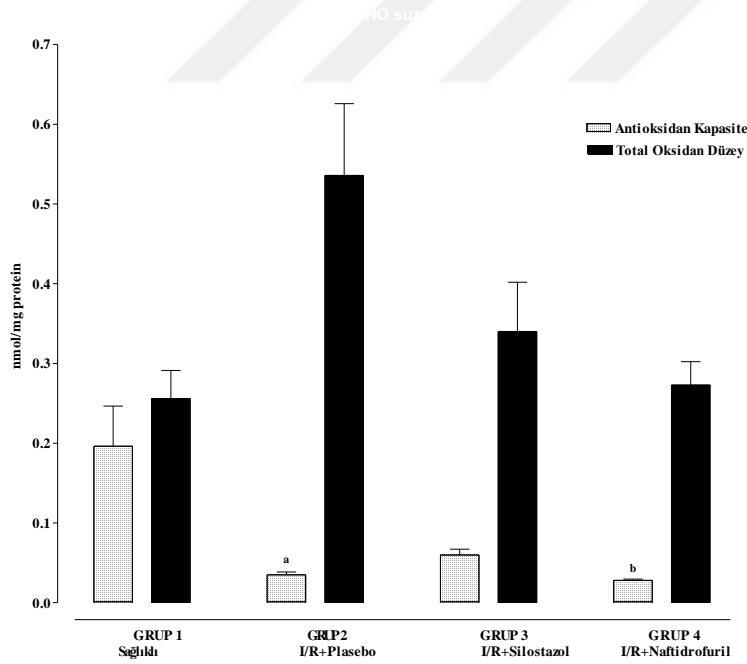
**Tablo 14:** Total oksidan düzey değerleri; median (percentiles25-75) ve gruplar arası karşılaştırmaları(p<0,05 değerleri)

	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4	P değerleri
<b>İSKEMİK BACAK</b>	7,3634 (6,0357-16,0213)	462,5841 (301,0343-600,5152)	267,0437 (96,5833-447,5211)	564,1612 (117,5486-631,2189)	<b>a.0,000 b.0,014 c.0,001</b>
<b>NONİSKEMİK BACAK</b>	6,7813 (5,3426-16,0256)	10,0011 (6,6840-15,4075)	11,5894 (9,3166-17,4500)	22,5232 (12,2562-28,2569)	<b>c.0,042</b>
<b>BÖBREK</b>	0,8716 (0,4770-4,5654)	19,3739 (7,9402-25,9676)	4,5327 (3,3945-11,3165)	8,7105 (8,4836-14,6417)	<b>a.0,003</b>
<b>KARACİĞER</b>	0,6271 (0,4393-1,0417)	5,3014 (4,1488-29,9969)	4,3253 (3,6592-4,4767)	4,6872 (4,0694-6,1954)	<b>a.0,000 b.0,025 c.0,001</b>
<b>KALP</b>	0,5305 (0,4291-2,6484)	235,3417 (116,9840-615,2181)	13,4731 (12,1484-17,6254)	31,0348 (17,3115-80,5047)	<b>a.0,000 c.0,003 d.0,007</b>
<b>BEYİN</b>	0,8072 (0,5846-1,2439)	11,1395 (8,7461-15,7078)	8,9446 (3,7695-15,0090)	6,9617 (5,4749-8,2613)	<b>a.0,003 b.0,009</b>
<b>SERUM</b>	7,0784 (5,9601-9,0375)	72,2615 (36,3083-216,2819)	37,9505 (13,6039-54,3733)	30,4309 (19,0337-50,6923)	<b>a.0,000 b.0,036 c.0,020</b>

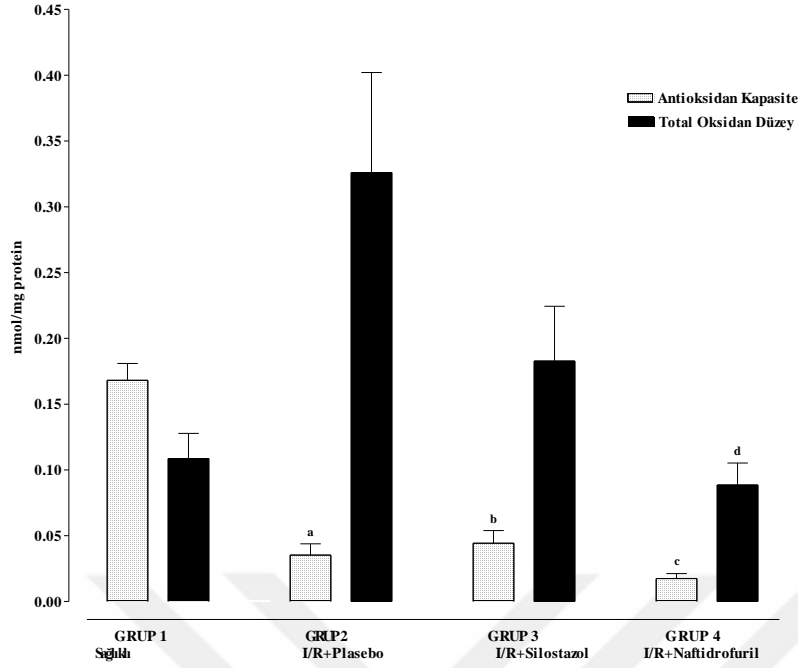
**Tablo 15:** Oksidatif stres indeksi değerleri; median (percentiles25-75) ve gruplar arası karşılaştırmaları(p<0,05 değerleri)



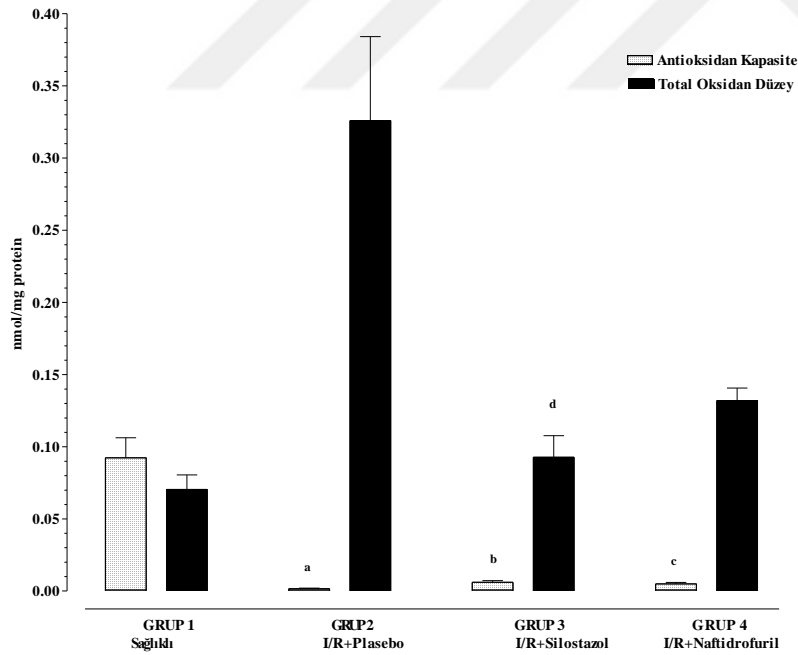
**Şekil 7.** İskemik kas dokusu antioksidan kapasite ve total oksidan düzeylerinin gruplara göre dağılımı.(veriler  $\text{ort} \pm \text{SE}$  olarak verilmiştir. TAK'ler için: <sup>a</sup>Group 1 vs Group 2,  $p < 0.01$ ; <sup>b</sup>Group 3 vs Group 1,  $p < 0.001$ ; <sup>c</sup>Group 4 vs Group 1,  $p < 0.01$ ; TOD'ler için: <sup>d</sup>Group 1 vs Group 2,  $p < 0.001$ ; <sup>e</sup>Group 3 vs Group 2,  $p < 0.05$ ; <sup>f</sup>Group 4 vs Group 1,  $p < 0.001$ ).



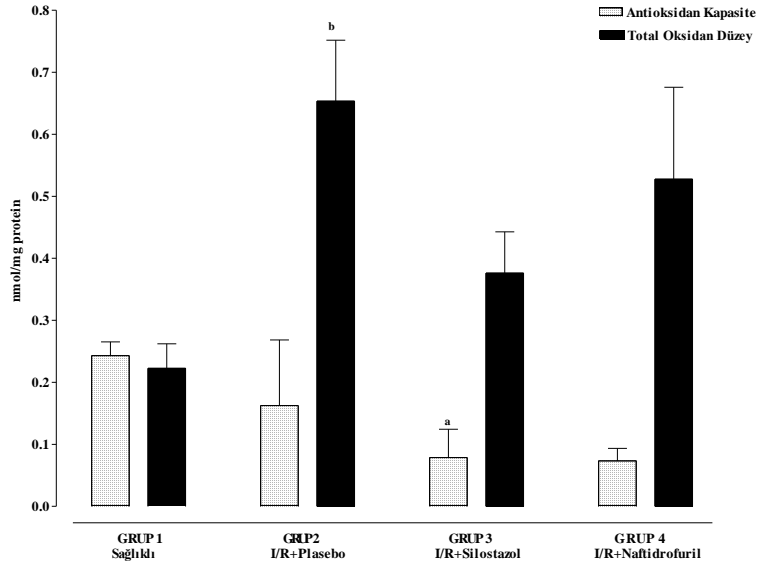
**Şekil 8.** Böbrek dokusu antioksidan kapasite ve total oksidan düzeylerinin gruplara göre dağılımı. (veriler  $\text{ort} \pm \text{SE}$  olarak verilmiştir. <sup>a</sup>Group 1 vs Group 2,  $p < 0.05$ ; <sup>b</sup>Group 4 vs Group 1,  $p < 0.01$ ).



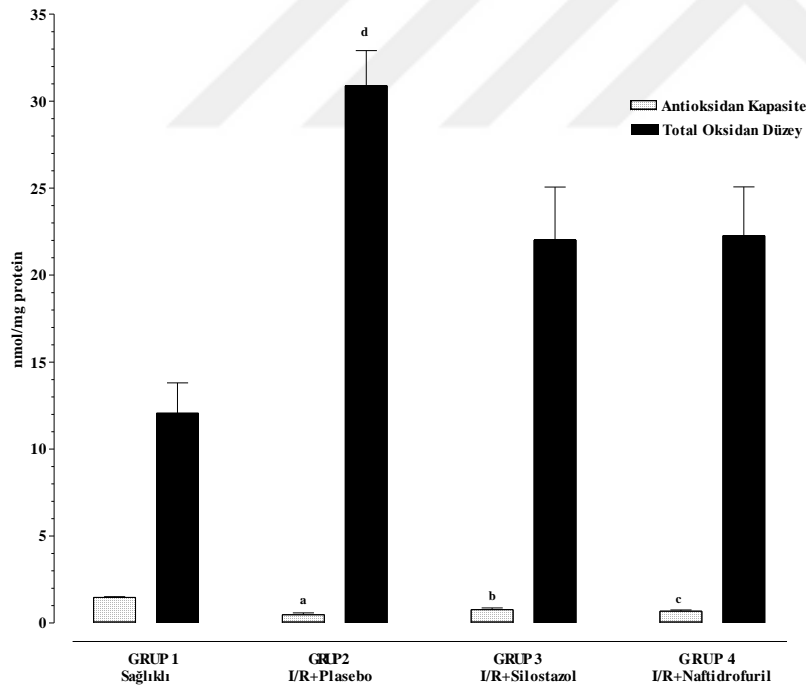
**Şekil 9.** Karaciğer dokusu antioksidan kapasite ve total oksidan düzeylerinin gruplara göre dağılımı. (veriler  $\text{ort} \pm \text{SE}$  olarak verilmiştir. <sup>a</sup>Group 1 vs Group 2,  $p < 0.01$ ; <sup>b</sup>Group 3 vs Group 1,  $p < 0.05$ ; <sup>c</sup>Group 4 vs Group 1,  $p < 0.001$ ; <sup>d</sup>Group 4 vs Group 2,  $p < 0.05$ ).



**Şekil 10.** Kalp dokusu antioksidan kapasite ve total oksidan düzeylerinin gruplara göre dağılımı. (veriler  $\text{ort} \pm \text{SE}$  olarak verilmiştir. <sup>a</sup>Group 1 vs Group 2,  $p < 0.001$ ; <sup>b</sup>Group 3 vs Group 1,  $p < 0.05$ ; <sup>c</sup>Group 4 vs Group 1,  $p < 0.05$ ; <sup>d</sup>Group 3 vs Group 2,  $p < 0.01$ ).



**Şekil 11.** Beyin dokusu antioksidan kapasite ve total oksidan düzeylerinin gruplara göre dağılımı. (veriler ort±SE olarak verilmiştir. <sup>a</sup>Group 1 vs Group 3, p<0.01; <sup>b</sup>Group 2 vs Group 1, p<0.01).



**Şekil 12.** Serum antioksidan kapasite ve total oksidan düzeylerinin gruplara göre dağılımı. (veriler ort±SE olarak verilmiştir. <sup>a</sup>Group 1 vs Group 2, p<0.001; <sup>b</sup>Group 3 vs Group 1, p<0.05; <sup>c</sup>Group 4 vs Group 1, p<0.05; <sup>d</sup>Group 1 vs Group 2, p<0.001).

## 5. TARTIŞMA

Alt ekstremite arter hastalığı olanlarda en sık görülen semptom egzersizle birlikte görülen, istirahatle geçen daha çok baldır bölgesini tutan ekstremite ağrısıdır. İK olarak adlandırılan bu durum hastaların yaşam kalitesini ciddi şekilde etkilemektedir. Hastaların ağrısız yürüme mesafesini arttırabilmek için çeşitli tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Kardiyovasküler risk açısından kullanılan antitrombosit ilaçlar, statinlerle birlikte hayat tarzı değişikliği ve egzersiz terapisinin de yürüme mesafesine olumlu etkileri olduğu bilinmektedir. Bu hastalarda revaskülarizasyon endike değilse, temel tedaviye ek olarak oral vazoaaktif ilaçlar başlanabilir.<sup>132</sup>

Bu ilaçlardan sadece iki tanesinin etkinliği kanıtlanmıştır. Silostazol bu iki ilaçtan en bilineni olup ülkemizde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bir diğer ilaç olan naftidrofuril ise sadece Avrupa ülkelerinde İK tedavisinde ilk tercih ilaç olarak kullanılmakta, FDA onayı alamadığı için ülkemizde bilinmemektedir. Yapılan son çalışmalarla naftidrofuril, periferik arter hastalığı ile ilgili kılavuzlarda etkin ilaç kategorisine girmiştir. Bu çalışmalar metaanaliz şeklinde olup, yürüme mesafesine etkisi silostazol ve pentoksifilin ile karşılaştırılmıştır. Fakat yapılmış bir prospektif randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır.<sup>133,134</sup>

Yapılan bir çalışmada maliyet- etkinlik açısından silostazol ve pentoksifiline oranla naftidrofurille daha olumlu sonuçlar izlenmiştir.<sup>135,136</sup>

Stevens ve arkadaşlarının 2012 yılında,1876 yayın ve 26 randomize kontrollü çalışmayı inceledikleri metaanalizde naftidrofuril ve silostazolün her ikisinin de maksimum yürüme mesafesi ve ağrısız yürüme açısından etkin tedaviyi sağladığı görülmüş, ancak naftidrofurilin daha efektif olduğu ve daha az yan etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir.<sup>137</sup>

Kronik periferik arter hastalarında görülen önemli komplikasyonlardan biri de akut bacak iskemisidir. Akut bacak iskemisi daha çok trombotik ve embolik hadiseler sonrasında görülür. Bu durum kardiyak kökenli olabileceği gibi, kronik periferik arter hastalığına bağlı daha proksimal bir segmentten distale doğru plak embolisi ile de olabilir. Bunun dışında vasküler bir cerrahi işlem sırasında abdominal aortaya geçici kros klemp konulması ile de görülebilmektedir.<sup>138</sup>

Akut bacak iskemisi ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedir. İskemik periyod ortadan kaldırılıp reperfüzyon sağlandığında da bu riskler devam etmektedir. İskemik periyodda toksik serbest oksijen radikalleri oluşur. Reperfüzyonun sağlanmasıyla birlikte, bu radikallerin etkisiyle endotelial hasar gelişir, vasküler permeabilite artar ve dokuda ödem oluşur. Khaira ve ark.<sup>139</sup> bu iskemi-reperüzyon hasarının endotelial hasar ile birlikte bölgesel



pro-inflamatuar mediatörler aracılığıyla vasküler geçirgenlikte artışa yol açtığını göstermişlerdir.

İ/R hasarının başlangıcında, reperfüzyonla dokunun oksijenlenmesi sonucu ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri vardır. Bu radikallerin en önemli kaynağı dokuya reperfüzyonla ulaşan aktive olmuş nötrofillerdir. Aktive olmuş adezyon molekülleri ve sitokinlerin etkisiyle de tüm vücutta sistemik bir inflamatuvar yanıt gelişir. Nötrofillerin aktivasyonu ile oluşan inflamatuvar süreç uç organ hasarı oluşumunda en önemli faktördür. Vücutta başlıca etkilenen organlar ise akciğer, kalp, beyin ve böbreklerdir.<sup>140</sup>

İskemi-reperfüzyon hasarını takiben yükselmiş IL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyeleri bildirilmiştir.<sup>141</sup> Lee ve ark.<sup>142</sup> intermittan klodikasyonlu hastalarda 8 haftalık silostazol tedavisi IL-6 düzeylerinin anlamlı olarak azaldığını ve bunla bağlantılı olarak trigliserid ve yüksek dansiteli lipoprotein profillerinin iyileştiğini yakın zamanda göstermişlerdir.

Silostazolün PAH hastalarında egzersize bağlı inflamatuvar yanıtı anlamlı derecede azalttığı, lipid hidroperoksit, beta-karoten, P-selektin ve hücre adezyon molekül seviyelerinde anlamlı iyileşme sağladığı gösterilmiştir.<sup>143</sup>

Aort oklüzyon uygulanarak spinal kord hasarı oluşturulan ratlarda, SOD, CAT, MDA ve sitokin düzeylerinde artış izlenmiştir. Silostazol uygulanan deneklerde MDA Silostazol düzeyleri anlamlı azalmış ancak antioksidan enzim aktivitesinde, proinflamatuvar sitokin düzeylerinde değişiklik görülmemiştir. Bu deneysel çalışmada, aort oklüzyonu öncesi kullanılan silostazolün, reaktif oksijen türlerinin azalma ile ilişkili lipid peroksidasyonunu azaltmış olduğunu göstermiştir.<sup>144</sup>

Silostazol çeşitli modellerde İ/R oluşan hasara karşı olumlu etkileri görülmüş olmasına rağmen böbrek hasarına karşı etkinliği aydınlatılamamıştı. Son çalışmalardan birinde, akut İ/R hasarında böbrek ve iskelet kasında herhangi bir yararı gösterilememişken başka bir çalışmada akut böbrek hasarı ile ilişkili olayları hafiflettiği, bu etkilerin doz bağımlı olabileceği belirtilmektedir.<sup>145,146</sup>

İ/R hasarının dokularda oksidan ve antioksidan sistem parametrelerinde değişiklik sağladığı bilinmektedir. Pek çok ajanın farklı dokularda İ/R hasarını önlemede etkinlikleri, oksidan ve antioksidan parametreler ölçülerek araştırılmıştır. Birbirlerinden farklı sonuçlar literatürde bulunmaktadır.

Reperfüzyon hasarı önlenemez bir hasardır. Klinik ve deneysel çalışmalarda kullanılan çok sayıda farmakositik maddenin, iskemi-reperfüzyon periyodundaki farklı aşamaları üzerine

etkileri olduğu bilinmektedir. Buna rağmen halen tedavide istenilen sonuçlar elde edilememiştir.

Silostazol arteriyal patolojilerdeki olumlu etkileri bilinen, sıklıkla kullanılan ve iskemi reperfüzyon hasarına karşı olumlu etkileri gösterilmiş bir ajandır. Bu nedenle biz de çalışmamızda naftidrofurilin iskemi reperfüzyon hasarına karşı koruyucu etkinliğini silostazol ile karşılaştırarak değerlendirdik.

Çalışmamızda, İ/R grubu sağlıklı grupla karşılaştırıldığında tüm dokularda total antioksidan kapasite anlamlı azalmış, total oksidan düzeyin ise anlamlı artmış olduğunu bulduk. Bu sonuçlar bize İ/R modelimizin tüm dokularda iskemi reperfüzyon hasarına aracılık eden oksidatif stresi arttırdığını göstermiştir. Bu bulgularımızla uyumlu olarak tüm dokularda iskemi reperfüzyon hasarından sonra oksidatif stress indeksinin belirgin olarak arttığı görülmektedir.

Bu sonuçlar iskemi reperfüzyon hasarının nedenlerinden biri olarak gösterilen aşırı serbest radikal üretimi ile uyumlu bulunmuştur. Bu nedenle hasarın azaltılmasında oksidan-antioksidan sistemin modülasyonu önemli rol oynar.

Çalışmamızda, iskemik iskelet kası dokusunda total antioksidan kapasite değerlendirildiğinde her iki ilacın da İ/R grubuna göre farklılık göstermediğini, total oksidan düzeyin ise silostazol grubunda istatistiksel olarak anlamlı azalmaya neden olduğunu, naftidrofuril grubunda ise istatistiksel olarak anlamlılık göstermeyen bir azalmaya neden olduğunu bulduk. Bu sonuçlarımızla uyumlu olarak oksidatif stress indeksinde sadece silostazol grubunda İ/R grubuna göre azalma olduğu görülmüştür. İskemi reperfüzyon hasarının kaynağı olan iskemik iskelet kas dokusunda İ/R sonucu oluşan doku hasarının tamirinde silostazolün oksidan stresi azaltıcı etkili olduğunu, naftidrofurilin ise etkili olmadığını tespit ettik.

Çalışmamızda, non-iskemik iskelet kası dokusunda hem total antioksidan kapasite hem de total oksidan düzey değerlendirildiğinde her iki ilacın da İ/R grubuna göre belirgin olarak artışa neden olduğunu, naftidrofurilin istatistiksel olarak anlamlı artış oluşturduğunu bulduk. Bu sonuçlarımızla uyumlu olarak oksidatif stress indeksinde her iki ilaç grubunda da İ/R grubuna göre belirgin bir artma olduğu görülmüştür. Bunun sonucunda non-iskemik iskelet kası dokusunda iskemik iskelet kası dokusundan farklı olarak İ/R sonucu oluşan doku hasarının azaltılmasında faydalı etkileri olmadığı düşünülmüştür. Bu etkilerin özellikle naftidrofurilde daha yüksek bulunması farklı dokularda farklı etkiler oluşturabileceğini, yan

etkilerine aracılık edebileceğini düşündürmektedir. Bu etkiler doz bağımlı çalışmalarla araştırılmalıdır.

Çalışmamızda, böbrek dokusunda total antioksidan kapasite değerlendirildiğinde her iki ilacın da İ/R grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığı olmadığını bulduk. Total oksidan düzey de ise her iki ilacın da İ/R grubuna göre azalma olmasına rağmen anlamlı bir farklılık olmadığını bulduk. Naftidrofuril grubunda TAK'deki azalma, TOD'deki azalma ile uyumlu bulunması istatistiksel olarak anlamlılık göstermese de oksidatif stressde azalmaya neden olduğunu düşündürmektedir. Sonuçlarımıza göre silostazol ve naftidrofurilin, böbrek dokusunda İ/R sonucu oluşan TOD artışını baskılamasına bağlı olarak faydalı etkili olabileceğini düşündük. Literatürde silostazolün böbrek üzerine olumlu etkilerini gösteren çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda, karaciğer dokusunda total antioksidan kapasite değerlendirildiğinde her iki ilacın da İ/R grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılık göstermediğini bulduk. Total oksidan düzeyi ise her iki ilaç grubunda da belirgin olarak azalmış olduğunu, naftidrofuril grubunda istatistiksel olarak anlamlı azalmaya neden olduğunu bulduk. Bu sonuçlarımızla uyumlu olarak oksidatif stress indeksinde her iki ilaç grubunda da İ/R grubuna azalma görülmüştür. Sonuçlarımıza göre silostazol ve naftidrofurilin, böbrek dokusundaki bulgularımızla uyumlu olarak karaciğer dokusunda da İ/R sonucu oluşan TOD artışını baskılayarak faydalı etkili olabileceğini düşündük.

Çalışmamızda, kalp dokusunda total antioksidan kapasite değerlendirildiğinde her iki ilacın da İ/R grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artışa neden olduğunu bulduk. Total oksidan düzeyin ise silostazol grubunda istatistiksel olarak anlamlı azalmaya neden olduğunu, naftidrofuril grubunda ise istatistiksel olarak anlamlılık göstermeyen bir azalmaya neden olduğunu bulduk. Bu sonuçlarımızla uyumlu olarak oksidatif stress indeksinde her iki ilaç grubunda da İ/R grubuna göre belirgin bir azalma görülmüş, silostazol grubundaki azalma istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur. Bunun sonucunda kalp dokusunda İ/R sonucu oluşan doku hasarının tamirinde silostazolün oksidan stresi azaltıcı etkili olduğunu, naftidrofurilin ise istatistiksel anlamlılık vermese de faydalı etkili olduğunu tespit ettik. Naftidrofurilin bu etkileri kullanılan doza bağlı olabilir. Farklı dozlarının kullanıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda, beyin dokusunda total antioksidan kapasite değerlendirildiğinde her iki ilacın da İ/R grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalmaya neden olduğunu bulduk. Total oksidan düzeyin ise silostazol grubunda daha belirgin olmak üzere her iki grupta azalmaya neden olduğunu bulduk. Her iki ilaç grubunda TAK2deki azalmanın,

TOD'deki azalma ile uyumlu bulunması oksidatif stressde azalmaya neden olduğunu düşündürmektedir. Bu sonuçlarımızla uyumlu olarak oksidatif stress indeksinde her iki ilaç grubunda da İ/R grubuna göre azalma görülmüş, naftidrofuril grubundaki azalma daha belirgin olduğu görülmektedir. Beyin dokusunda ilaç gruplarının faydalı etkileri diğer hayati dokulardaki etkilerle uyumlu bulunması silostazol kadar naftidrofurilin de oksidan hasarı azaltıcı etkili olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda, serumda total antioksidan kapasite değerlendirildiğinde her iki ilacın da İ/R grubuna göre anlamlı bir farklılık olmadığını, total oksidan düzeyin ise her iki grupta istatistiksel anlamlı olmayan azalmaya neden olduğunu bulduk. Bu sonuçlarımızla uyumlu olarak oksidatif stress indeksinde her iki ilaç grubunda da İ/R grubuna göre belirgin bir azalma görülmüştür.

Sonuçlarımıza göre serumda, kalp, böbrek, karaciğer ve beyin dokularında I/R sonucu oluşan doku hasarının azaltılmasında silostazolün etkili olduğunu, naftidrofurilin de silostazol benzer olumlu etkileri olduğunu bulduk. Serumda ve beyin dokusunda naftidrofurilin silostazole oranla oksidan stresi azaltmada etkinliğinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Sonuçlarımız, akut böbrek ve karaciğer hasarını azaltmada bu dozların etkili olabileceğini düşündürmektedir. İskemik kas dokusunda silostazolün total oksidan düzeyi azaltıcı etkileri daha belirginken, non-iskemik kas dokusunda ise iskemi-reperfüzyon hasarı üzerine hem naftidrofurilin hem de silostazolün etkilerinin kısıtlı olduğunu ve aralarında anlamlı bir fark olmadığını bulduk.

Bu sonuçlar I/R hasarında rolü olan oksidan-antioksidan sistem üzerine naftidrofurilin faydalı etkilerinin olduğunu düşündürse de, bu ilacın farklı dozlarının kullanıldığı daha fazla sayıda deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yaptığımız çalışmaya göre:

Silostazol, İ/R sonrası serumda, iskemik kas, böbrek, karaciğer, kalp ve beyinde doku hasarını azaltmada etkili olmuştur.

Naftidrofuril; İ/R sonrası serumda, böbrek, karaciğer, kalp ve beyinde doku hasarını azaltmada etkili olmuştur.

Silostazol ve naftidrofuril, İ/R sonrası iskemiye maruz kalmayan ekstremitelerde doku hasarına olumlu etkide bulunmamışlardır.

Naftidrofurilin beyin ve serumdaki etkileri silostazole göre daha olumlu çıkmıştır.

Böbrek, karaciğer, kalp ve iskemik kas dokusunda silostazol daha etkin bulunmuştur.

Naftidrofurilin de silostazol kadar İ/R hasarı üzerine olumlu etkileri olup, etkisinin doz bağımlı olabileceği de düşünülerek yeni çalışmalarla daha net yorumlar yapılabilir.

Her iki ilaç grubunda değerler birbirine yakın olması nedeniyle, bu iki ilaç da klinik kullanımda birbirlerine alternatif olarak değerlendirilebilir.

Her iki ilacında farmasotik etkileri farklı olması nedeniyle, beraber kullanımları ile sinerjik etkileri olabileceği de düşünülerek buna yönelik çalışmalar yapılabilir. Oksidan ve antioksidan parametrelerden hangilerine daha etkili olduklarını görebilmek açısından da farklı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. ÖZET

### **Deneysel akut İskemi-reperfüzyon modelinde silostazol ile naftidrofurilin oksidan ve antioksidan parametreler üzerine etkilerinin karşılaştırılması**

**Giriş ve amaç:** İntermittan klodikasyon, periferik arter hastalığında ana semptomdur. Silostazol ve naftidrofuril İK tedavisinde etkinliği kanıtlanmış olan ilaçlardır. Akut alt ekstremite iskemisi, klinikte sık karşılaşılan bir durum olup, lokal etkisi dışında gelişen iskemi-reperfüzyon hasarına bağlı olarak sistemik komplikasyonlara da yol açabilmektedir. Bu deneysel çalışmada, silostazol ve naftidrofurilin i/r hasarı üzerine etkilerini değerlendirdik.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmaya 40 adet wistar albino cinsi erkek sıçan(8-12 haftalık, 250-350 gr.) alındı. Her grupta 10 sıçan olacak şekilde 4 grup oluşturuldu: Grup 1 sağlıklı, grup 2 i/r, grup 3 i/r+silostazol, grup 4 i/r+naftidrofuril. 21 gün boyunca grup 2'ye plasebo, grup 3'e 12 mg/kg/gün silostazol, grup 4'e 50 mg/kg/gün naftidrofuril oral olarak verildi. Sonrasında grup 1'e herhangi bir işlem yapılmazken, grup 2, 3 ve 4'te i/r modeli oluşturuldu. Deney sonrası gruplardan alınan doku ve kan örneklerinde total antioksidan kapasite ve total oksidan düzey seviyeleri tayin edildi. Oksidatif stres indeksi değerleri bulundu. Sonuçlar istatistiki analize tabi tutularak değerlendirildi.

**Bulgular:** Her iki ilacında i/r hasarına lokal etkileri anlamlı görülmedi. Sistemik etkileri birbirlerine benzer olup, dokuları i/r hasarına koruyucu etkileri olduğu görüldü. Total antioksidan kapasite üzerine istatistiki anlamlılık göstermezken, total oksidan düzeye silostazolün kalpteki( $p<0,01$ ), naftidrofurilin ise karaciğerdeki( $p<0,01$ ) etkileri anlamlılık arz etti. Oksidatif strese net etki olarak sadece silostazolün kalp üzerindeki etkisi anlamlı bulundu.( $p<0,01$ )

**Sonuç:** Silostazol ve naftidrofurilin birbirine benzer olarak, uzak organlarda i/r hasarını azaltıcı etkileri olduğu değerlendirildi. Başka deneysel çalışmalarla hangi oksidan ve antioksidanlar üzerinden etki yaptıkları değerlendirilmelidir. Birbirlerinin alternatifi olarak kullanılacakları gibi beraber kullanım açısından da etkileri araştırılmalıdır.

**Anahtar sözcükler:** Silostazol, naftidrofuril, iskemi-reperfüzyon, intermittan klodikasyon, oksidatif stres indeksi.

## 8. ABSTRACT

### **Comparison of the impact on antioxidant parameters of cilostazol and naftidrofuryl in experimental acute ischemia reperfusion model**

**Introduction:** Intermittent claudication is a major symptom of peripheral artery disease. Cilostazol and naftidrofuryl are drugs with proven efficacy in the treatment of ischemic claudication. Acute lower limb ischemia is a clinically common condition, outside its local effects it can lead to systemic complications due to ischemia-reperfusion injury (i/r). In this experimental study, we evaluated the effects of cilostazol and naftidrofuryl in i/r injury.

**Materials and methods:** The study is performed with 40 male albino Wistar rats (8-12 weeks old, 250-350 g.). 4 groups were formed with 10 rats in each group: Group 1 healthy, group 2 i/r, group 3 i/r+cilostazol, group 4 i/r+naftidrofuryl. During 21 days placebo is given to group 2, 12 mg/kg/day cilostazol is given to group 3, 50 mg/kg/day naftidrofuryl is given to group 4 orally. Group 1 is not manipulated, in group 2, 3 and 4 a i/r model is created. Tissue and blood samples are taken from each group, the total antioxidant capacity and antioxidant levels are studied. Oxidative stress index values are found. Results are analyzed statistically.

**Findings:** Both drugs local effects on I/R damage are not statistically significant. Systemic effects are similar to each other, both have protective effects of i/r injury. It showed no statistical significance on the total antioxidant capacity. Total oxidant levels are significantly affected by cilostazol in the heart ( $p < 0.01$ ) and by naftidrofuryl in the liver ( $p < 0.01$ ). The net effect on oxidative stress was only significant with cilostazol on the heart ( $p < 0.01$ ).

**Results:** Cilostazol and naftidrofuryl similarly diminish i/r injury in distant organs. Other experimental studies are needed to show over which oxidant and antioxidants they act. Their use as an alternative to each other and the impact of their combined use should be studied.

**Key words:** cilostazol, naftidrofuryl, ischemia-reperfusion, intermittent claudication, oxidative stress index.

## 9. KAYNAKLAR

1. Sadıkoğlu G, Özçakır A, Uncu Y. Periferik arter hastalıklarında risk faktörleri ve klinik bulgular. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2002;28:77-80.
2. Ouriel K. Peripheral arterial disease. *Lancet*. 2001;358:1257-1264.
3. Ouriel K. Detection of peripheralarterial diseasein primary care. *JAMA*. 2001;286:1380-1381.
4. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2000. *Circulation*. 2004;110:738–743.
5. Hirsch A, Criqui M, Treat-Jacobson D ve ark. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA*. 2001;286:1317–1324.
6. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I ve ark. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *Ankle Brachial Index Collaboration. JAMA*. 2008;300:197-208.
7. Sigvant B, Wiberg-Hedman K, Bergqvist D ve ark. A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. *J Vasc Surg*. 2007;45:1185–1191.
8. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA ve ark. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007;45:5–67.
9. Murabito JM, Evans JC, Nieto K ve ark. Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study. *Am Heart J*. 2002;143(6):961-965.
10. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM ve ark. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006;295(2):180-189.
11. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA ve ark. On behalf of the TASC II Working Group. Intersociety consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33:1-75.,
12. Fowkes FG, Housley E, Riemersma R ve ark. Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study. *Am J Epidemiol*. 1992;135:331–340.
13. Criqui MH. Peripheral arterial disease—epidemiological aspects. *Vasc Med*. 2001;6:3–7.
14. Ingolfsson IO, Sigurdsson G, Sigvaldason H ve ark. A marked decline in the prevalence and incidence of intermittent claudication in Icelandic men 1968–1986: a strong relationship to



- smoking and serum cholesterol—the Reykjavik Study. *J Clin Epidemiol*. 1994;47:1237–1243.
15. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA*. 2001;285:2481–2485.
  16. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D ve ark. Peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:185–192.
  17. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC ve ark. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:841–848.
  18. Criqui MH, McClelland RL, McDermott MM ve ark. The ankle–brachial index and incident cardiovascular events in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1506–1512.
  19. Lijmer JG, Hunink MG, van den Dungen JJ ve ark. ROC analysis of noninvasive tests for peripheral arterial disease. *Ultrasound Med Biol*. 1996;22: 391–398.
  20. Baker JD, Dix DE. Variability of Doppler ankle pressures with arterial occlusive disease: an evaluation of ankle index and brachial–ankle pressure gradient. *Surgery*. 1981;89:134–137.
  21. Stein R, Hriljac I, Halperin JL ve ark. Limitation of the resting ankle–brachial index in symptomatic patients with peripheral arterial disease. *Vasc Med*. 2006;11:29–33.
  22. Visser K, Hunink MG. Peripheral arterial disease: gadolinium-enhanced MR angiography versus color-guided duplex US—a meta-analysis. *Radiology*. 2000;216:67–77.
  23. Collins R, Cranny G, Burch J ve ark. A systematic review of duplex ultrasound, magnetic resonance angiography and computed tomography angiography for the diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease. *Health Technol Assess*. 2007;11:1–184.
  24. Koelemay MJ, Legemate DA, van Gurp JA ve ark. Interobserver variation of colour duplex scanning of the popliteal, tibial and pedal arteries. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2001;21:160–164.
  25. Bandyk DF, Chauvapun JP. Duplex ultrasound surveillance can be worthwhile after arterial intervention. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther*. 2007;19:354–359.
  26. Met R, Bipat S, Legemate DA ve ark. Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2009;301:415–424.

27. Nelemans PJ, Leiner T, de Vet HC ve ark. Peripheral arterial disease: meta-analysis of the diagnostic performance of MR angiography. *Radiology*. 2000;217:105–114.
28. Koelemay MJ, Lijmer JG, Stoker J ve ark. Magnetic resonance angiography for the evaluation of lower extremity arterial disease: a meta-analysis. *JAMA*. 2001;285:1338–1345.
29. Bendermacher BL, Willigendael EM, Tejjink JA ve ark. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;2:CD005263
30. Pande RL, Hiatt WR, Zhang P ve ark. A pooled analysis of the durability and predictors of treatment response of cilostazol in patients with intermittent claudication. *Vasc Med*. 2010;15:181–188.
31. Momsen AH, Jensen MB, Norager CB ve ark. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38:463–474.
32. Hiatt WR, Money SR, Brass EPJ. Long-term safety of cilostazol in patients with peripheral artery disease: the CASTLE study (Cilostazol: A Study in Long-term Effects). *J Vasc Surg*. 2008;47(2):330-336.
33. Stone WM. Stroke prevention by cilostazol in patients with cerebrovascular disease, peripheral artery disease, and coronary stenting: A metaanalysis of clinical trials. The European Society for Vasc. Surg, 21th Meeting, September 2007, Madrid, Abstract No: 30.
34. Lehert P, Comte S, Gamand S ve ark. Naftidrofuryl in intermittent claudication: a retrospective analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994;23:S48–S52.
35. De Backer T, Vander Stichele R, Lehert P ve ark. Naftidrofuryl for intermittent claudication: meta-analysis based on individual patient data. *BMJ*. 2009; 338:b603.
36. Spengel F, Clement D, Boccalon H ve ark. Findings of the Naftidrofuryl in Quality of Life (NIQOL) European study program. *Int Angiol*. 2002;21:20–27.
37. Sobel M, Verhaeghe R. Antithrombotic therapy for peripheral artery occlusive disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133:815S-843S
38. Girolami B, Bernardi E, Prins M ve ark. Treatment of intermittent claudication with physical training, smoking cessation, pentoxifylline, or nafronyl: a meta-analysis, *Arch Intern Med*. 1999; 159(4):337–345.
39. Hood SC, Moher D, Barber GG. Management of intermittent claudication with pentoxifylline: meta-analysis of randomized controlled trials, *CMAJ*. 1996;155(8):1053-1059.

40. Hiatt WR, Regensteiner JG, Creager MA ve ark. Propionyl-L-carnitine improves exercise performance and functional status in patients with claudication. *Am J Med.* 2001;110:616–622.
41. Leizorovicz A, Becker F. Oral buflomedil in the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral arterial obstructive disease: a randomized, placebo-controlled, 4-year study. *Circulation.* 2008;117:816–822.
42. De Backer TL, Vander Stichele RH, Van Bortel LM. Bias in benefit–risk appraisal in older products: the case of buflomedil for intermittent claudication. *Drug Saf.* 2009;32:283–291.
43. Paravastu SC, Mendonca DA, da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;38:66–70.
44. Coffman J. Vasodilator drugs in peripheral vascular disease, *N Engl J Med.* 1979;300:713–717.
45. Nicolai SP, Kruidenier LM, Bendermacher BL ve ark. Ginkgo biloba for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;2:CD006888.
46. de Haro J, Acin F, Florez A ve ark. A prospective randomized controlled study with intermittent mechanical compression of the calf in patients with claudication. *J Vasc Surg.* 2010;51:857–862.
47. Spronk S, Bosch JL, den Hoed PT ve ark. Intermittent claudication: clinical effectiveness of endovascular revascularization versus supervised hospital-based exercise training—randomized controlled trial. *Radiology.* 2009;250:586–595.
48. Kashyap VS, Pavkov ML, Bena JF ve ark. The management of severe aortoiliac occlusive disease: endovascular therapy rivals open reconstruction. *J Vasc Surg.* 2008;48:1451–1457.
49. Schillinger M, Sabeti S, Dick P ve ark. Sustained benefit at 2 years of primary femoropopliteal stenting compared with balloon angioplasty with optional stenting. *Circulation.* 2007;115:2745–2749.
50. Dick P, Wallner H, Sabeti S ve ark. Balloon angioplasty versus stenting with nitinol stents in intermediate length superficial femoral artery lesions. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009;74:1090–1095.
51. Duda SH, Bosiers M, Lammer J ve ark. Drug-eluting and bare nitinol stents for the treatment of atherosclerotic lesions in the superficial femoral artery: long-term results from the SIROCCO trial. *J Endovasc Ther.* 2006;13:701–710.
52. Conrad MF, Kang J, Cambria RP ve ark. Infrapopliteal balloon angioplasty for the treatment of chronic occlusive disease. *J Vasc Surg.* 2009;50:799–805.

53. Siablis D, Karnabatidis D, Katsanos K ve ark. Infrapopliteal application of sirolimus-eluting versus bare metal stents for critical limb ischemia: analysis of long-term angiographic and clinical outcome. *J Vasc Interv Radiol*. 2009;20:1141–1150.
54. Chiu KW, Davies RS, Nightingale PG ve ark. Review of direct anatomical open surgical management of atherosclerotic aorto-iliac occlusive disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010;39:460–471.
55. Twine CP, McLain AD. Graft type for femoro-popliteal bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;5:CD001487.
56. Bandyk DF. Surveillance after lower extremity arterial bypass. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther*. 2007;19:376–383.
57. Davies AH, Hawdon AJ, Sydes MR ve ark. Is duplex surveillance of value after leg vein bypass grafting? Principal results of the Vein Graft Surveillance Randomised Trial (VGST). *Circulation*. 2005;112:1985–1991.
58. Brumberg RS, Back MR, Armstrong PA ve ark. The relative importance of graft surveillance and warfarin therapy in infrainguinal prosthetic bypass failure. *J Vasc Surg*. 2007;46:1160–1166.
59. Brown J, Lethaby A, Maxwell H ve ark. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;4:CD000535.
60. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study): a randomised trial. *Lancet*. 2000;355:346–351.
61. Belch JJ, Dormandy J, CASPAR Writing Committee ve ark. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *J Vasc Surg*. 2010;52:825–833.
62. Grossman PM, Mendelsohn F, Henry TD ve ark. Results from a phase II multicenter, double-blind placebocontrolled study of Del-1 (VLTS-589) for intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. *Am Heart J*. 2007;153:874–880.
63. Huang PP, Yang XF, Li SZ ve ark. Randomised comparison of G-CSF-mobilized peripheral blood mononuclear cells versus bone marrow mononuclear cells for the treatment of patients with lower limb arteriosclerosis obliterans. *Thromb Haemost*. 2007;98:1335–1342.
64. Sprengers RW, Moll FL, Verhaar MC. Stem cell therapy in PAD. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010;39:38–43.

65. Whyman MR, Fowkes FG, Kerracher EM ve ark. Is intermittent claudication improved by percutaneous transluminal angioplasty? A randomized controlled trial. *J Vasc Surg.* 1997;26:551–557.
66. Spronk S, Bosch JL, den Hoed PT ve ark. Intermittent claudication: clinical effectiveness of endovascular revascularization versus supervised hospital-based exercise training—randomized controlled trial. *Radiology.* 2009;250:586–595.
67. Bozkurt AK, Demirkılıç U, Topçuoğlu Ş ve ark. Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği Periferik Arter ve Ven Hastalıkları Tedavi Kılavuzu-2008. 2008:1-66
68. Dormandy JA. Prostanoid drug therapy for peripheral arterial occlusive disease—the European experience. *Vasc Med.* 1996;1:155–158.
69. Creutzig A, Lehmacher W, Elze M. Meta-analysis of randomised controlled prostaglandin E1 studies in peripheral arterial occlusive disease stages III and IV. *Vasa.* 2004;33:137–144.
70. Ruffolo AJ, Romano M, Ciapponi A. Prostanoids for critical limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;1:CD006544.
71. Kranke P. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD004123.
72. Ubbink DT, Vermeulen H. Spinal cord stimulation for non-reconstructable chronic critical leg ischaemia, *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;3:CD004001.
73. Sobel M, Verhaeghe R. Antithrombotic therapy for peripheral artery occlusive disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:815–843.
74. Ouriel K, Shortell CK, DeWeese JA ve ark. A comparison of thrombolytic therapy with operative revascularization in the initial treatment of acute peripheral arterial ischemia. *J Vasc Surg.* 1994;19:1021–1030.
75. Ouriel K, Veith FJ, Sasahara AA. A comparison of recombinant urokinase with vascular surgery as initial treatment for acute arterial occlusion of the legs. *Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery (TOPAS) Investigators. N Engl J Med.* 1998;338:1105–1111.
76. Zimmerman BJ, Granger DN. Reperfusion injury. *Surg Clin North Am* 72: 65-83, 1992.
77. Grace PA. Ischaemia-reperfusion injury. *British J of Surgery.* 1994; 81: 637-647.
78. Girotti AW. Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effector action in biological systems. *J Lipid Res.* 2000;39:1529-1542.
79. Collard, CD, Gelman S. Pathophysiology, Clinical Manifestations and Prevention of Ischemia-Reperfusion Injury. *Anesthesiology.* 2001;94:1133-1138.
80. Pedowitz RA. Tourniquet-induced neuromuscular injury. A recent review of rabbit and clinical experiments. *Acta Orthop Scand.* 1991;245:1-33.

81. Blaisdell FW. The pathophysiology of skeletal muscle ischemia and the reperfusion syndrome: a review. *Cardiovasc Surg.* 2002;10:620-630.
82. Hamzaoğlu İ, Karahasanoğlu T, Aydın S ve ark. The effects of hyperbaric oxygen on normal and ischemic colon anastomoses. *The American Journal of Surgery.* 1998;176:458-461.
83. Saricaoglu F, Dal D, Salman AE ve ark. Effect of low-dose Nacetyl-cysteine infusion on tourniquet-induced ischaemiareperfusion injury in arthroscopic knee surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005;49:847-851.
84. Akbas H, Ozden M, Kanko M ve ark. Protective antioxidant effects of carvedilol in a rat model of ischaemia-reperfusion injury. *J Int Med Res.* 2005;33:528-36.
85. Wilhelm J. Metabolic aspects of membrane lipid peroxidation. *Acta Univ Carol Med Monogr* 1990;137:1-53.
86. Basım S, Demiray O. Alt ekstremitede İskemi-reperfüzyon oluşturulan ratlarda ginkgo biloba egb761'in barsak anastomoz iyileşmesi üzerine etkisi. Uzmanlık Tezi. T.C. Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye 2005.
87. Terzi C, Kuzu A, Tanık A ve ark. Sıçanlarda intestinal iskemi modelinde proflaktik kısa ve uzun süreli yüksek doz Allopurinol kullanımının mortaliteye etkisi. *Klinik ve Deneysel Cerrahi.* 2000, 8;1: 10-16.
88. Ertan T, Soran A, Kılıç ve ark. Kan Malondialdehid ve total antioksidan seviyesinin(TAS) önemi. *Cerrahi Tıp Bülteni.* 2001,2;4:154-167.
89. Karahasanoğlu T, Altınlı E, Hamzoğlu İ ve ark. Effect of growth hormone treatment on the healing of left colonic anastomosis in protein-malnourished rats. *British Journal of Surgery.* 1998;85:931-933.
90. Koloğlu M, Sayek İ, Koloğlu B ve ark. Effect of persistently elevated intraabdominal pressure on healing of colonic anastomoses. *The American Journal of Surgery.* 1999;178:293-297.
91. Koloğlu M, Yorgancı K, Renda N ve ark. Effect of local and remote ischemiareperfusion injury on healing of colonic anastomoses. *Surgery.* 2000;128:99-103.
92. Lindsay TF, Liauw S, Romaschin AD ve ark. The effect of ischemia/reperfusion on adenine nucleotide metabolism and xanthine oxidase production in skeletal muscle. *J Vasc Surg.* 1990;12: 8-15.
93. Parks DA, Williams TK, Beckman JS. Conversion of xanthine dehydrogenase to oxidase in ischemic rat intestine: a reevaluation. *Am J Physiol.* 1988;254:768-774.
94. Grisham MB, Granger DN. Metabolic sources of reactive oxygen metabolites during oxidant stress and ischemia and reperfusion. *Clin Chest Med.* 1989;10:71-81.

95. Sun Z, Wang X, Lasson A ve ark. Effects of inhibition of PAF, ICAM-1 and PECAM-1 on gut barrier failure caused by intestinal ischemia and reperfusion. *Scand J Gastroenterol.* 2001;36,1:55-65.
96. Kharbanda RK, Peters M, Walton B ve ark. Ischemic preconditioning prevents endothelial injury and systemic neutrophil activation during ischemia-reperfusion in humans in vivo. *Circulation.* 2001;103:1624-1630.
97. Gute DC, Ishida T, Yarimizu K ve ark. Inflammatory responses to ischemia and reperfusion in skeletal muscle. *Mol Cell Biochem.* 1998;179:169-187.
98. Hughes SF, Cotter MJ, Evans SA ve ark. Role of leukocytes in damage to the vascular endothelium during ischaemiareperfusion injury. *Br J Biomed Sci.* 2006;63:166-170.
99. Mishima S, Xu D, Lu Q ve ark. The relationships among nitric oxide production, bacterial translocation, and intestinal injury after endotoxin challenge in vivo. *The J Trauma: Injury, Infection, and Critical Care.* 1998;44:175-182.
100. Germann G, Drucke D, Steinau HU. Adhesion receptors and cytokine profiles in controlled tourniquet ischaemia in the upper extremity. *J Hand Surg.* 1997;6:778-782.
101. Lu X, Hamilton JA, Shen J ve ark. Role of tumor necrosis factor- $\alpha$  in myocardial dysfunction and apoptosis during hindlimb ischemia and reperfusion. *Crit Care Med.* 2006;34:484-491.
102. Akgun S, Tekeli A, Isbir SC ve ark. FK 506 to prevent lung injury after hindlimb ischemia and reperfusion in a rat model: an electron microscopic study. *Surg Today.* 2004;34:678-84.
103. Stammberger U, Carboni GL, Hillinger S ve ark. Combined treatment with endothelin- and PAF antagonists reduces posttransplant lung ischemia/reperfusion injury. *The Journal of Heart and Lung Transp.* 1999;18:862-868.
104. Souza DG, Cara DC, Casalli GD ve ark. Effects of the PAF receptor antagonists UK74505 on local and remotereperfusion injuries following ischaemia of the superior mesenteric artery in the rat. *British Journal of Pharmacology.* 2000;131:1800-1808
105. Acworth IN, Bailey B. Reactive Oxygen Species. In: *The handbook of oxidative metabolism.* Massachusetts: ESA Inc. 1997:1-4
106. Reiter RJ. Oxidative processes and antioxidant defense mechanisms in the aging brain. *FASEB J,* 1995;9:526-533.
107. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. 1. Baskı, Mimoza Yayınları, Konya, 1995.
108. Kowaltowski AJ, Vercesi AE. Mitochondrial damage induced by conditions of oxidative stress. *Free Radic Biol Med.* 1999; 26:463-471

- 109.Halliwel B, Chirico S. Lipid peroxidation: Its mechanism, measurement, and significance. *Am J Clin Nutr.* 1993;57:7155-7255.
- 110.Byung PY. Cellular defences agains damage from reactive species. *Physiological Review.* 1997;4:139-172.
- 111.Memişoğulları R. Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi.* 2005;3:30-39.
- 112.Yağmurdur H, Başar H. Ekstremitte cerrahisinde turnike uygulamasına bağlı İskemi-reperfüzyon hasarı ve anestezi yaklaşım. *TOTBİD Dergisi.* 2007;6:30-35
- 113.Agrawal, A., Kale. R.K. Radiation induced peroxidative damage mechanism and significance. *Indian Journal Experimental Biology.* 2001;39:291.
- 114.Ceballos PI, Trivier JM, Nicole A. Age- Correlated modification of copper – zinc superoxide dismutase and glutathione related enzyme activities in human erythrocytes. *Clinical Chemistry.* 1992; 38-66.
- 115.Reiter RJ. Oxidative processes and antioxidant defense mechanisms in the aging brain. *FASEB J.* 1995;9:526-533.
- 116.Karihtala P, Soini Y. Reactive oxygen species and antioxidant mechanisms in human tissues and their relation to malignancies. *APMIS.* 2007;115:81-103.
- 117.Cherubini A, Ruggiero C, Morand C ve ark. Dietary antioxidants as potential pharmacological agents for ischemic stroke. *Curr Med Chem.* 2008;15:1236-1248.
- 118.Mickle DA, Weisel RD. Future directions of vitamin E and its analogues in minimizing myocardial ischemia-reperfusion injury. *Can J Cardiol.* 1993;9:89-93.
- 119.Aslan R. Homeostatik mekanizmanın korunması ve sağaltımda antioksidanlar. *İlaç ve Tedavisi Dergisi.* 1999;12(8):475-480.
- 120.Aygün FÖ. Sıçanlarda deneysel gentamisin nefrotoksisitesinde oksidatif stresin rolünün ve olası oksidatif stres üzerine kafeik asit fenetil ester'in etkisinin araştırılması. *Uzmanlık Tezi. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Isparta, Türkiye 2010.*
- 121.Wheeler CR, Salzman J A, Elsayed N ve ark. Automated assays for superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase and glutathione reductase activity. *Analytical Biochemistry.* 1990;184:193-199.
- 122.Guemouri L, Artur Y, Herbeth, B ve ark. Biological variability of superoxide dismutase, glutathione peroxidase and catalase in blood. *Clinical Chemistry.* 1991;37(11):1932-1937.
- 123.Blumberg J. Use of biomarkers of oxidative stres in research studies. *J Nutr.* 2004;134:3188-3189.



- 124.Eken A. Rat kan ve doku örneklerinde oksidatif stres parametreleri. Yücel O.Küçük deney hayvanlarından rat. 1. Baskı. Ankara. Derman Tıbbi Yayıncılık. 2012:69-73
- 125.Erel O: A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. Clin Biochem. 2004;37:277-285.
- 126.Erel O: A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. Clin Biochem. 2004;37:112-119.
- 127.Erel O: A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. Clin Biochem. 2005;38:1103-1111.
- 128.Weber AA, Hohlfeld T, Strobach H ve ark. Oral naftidrofuryl prevents platelet hyperreactivity ex vivo and inhibits functional desensitization to prostacyclin in hypercholesterolemic rabbits. J Cardiovasc Pharmacol.1993; 21(2):332-338.
- 129.Sheu JJ, Lin KC, Tsai CY ve ark.. Combination\_of\_cilostazol\_and\_clopidogrel\_attenuates\_rat critical limb ischemia. J Transl Med. 2012;10:164.
- 130.Hardy SC et al. Eur The triphasic pattern of skeletal muscle blood flow in reperfusion injury: an experimental model with implications for surgery on the acutely ischaemic lower limb. J Vasc Surg. 1990.
- 131.Bolukbas C, Bolukbas FF, Horoz M, Aslan M, Celik H and Erel O. Increased oxidative stress associated with the severity of the liver disease in various forms of hepatitis B virus infection. BMC Infect Dis. 2005;5: 95.
- 132.De Backer T, Vander Stichele R, De Buyzere M ve ark.Silence of the limbs pharmacological symptomatic treatment of intermittent claudication. Curr Vasc Pharmacol. 2010;8(3):383-387.
- 133.Roset PN.Systematic review of the efficacy of cilostazol, naftidrofuryl oxalate and pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication (Br J Surg 2012; 99: 1630-1638). Br J Surg. 2013;100(13):1838.
- 134.Hong H, Mackey WC. The limits of evidence in drug approval and availability: a case study of cilostazol and naftidrofuryl for the treatment of intermittent claudication. Clin Ther. 2014;36(8):1290-1301.
- 135.Meng Y<sup>1</sup>, Squires H, Stevens JW ve ark. Cost-effectiveness of cilostazol, naftidrofuryl oxalate, and pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication in people with peripheral arterial disease. Angiology. 2014;65(3):190-197.
- 136.Squires H, Simpson E, Meng Y ve ark.A systematic review and economic evaluation of cilostazol, naftidrofuryl oxalate, pentoxifylline and inositol nicotinate for the treatment of intermittent claudication in people with peripheral arterial disease. Health Technol Assess. 2011;15(40):1-210.

137. Stevens JW, Simpson E, Harnan S ve ark. Authors' reply: systematic review of the efficacy of cilostazol, naftidrofuryl oxalate and pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication (Br J Surg 2012; 99: 1630-1638). Br J Surg. 2013;100(13):1838-9.
138. Karakaya A, Babaroğlu S, Yılmaz F ve ark. Akut alt ekstremitte iskemi reperfüzyon sonrasında gelişen böbrek hasarına iloprost ve levosimendanın etkilerinin karşılaştırılması. Damar Cer Derg. 2014;23(1):34-39.
139. Khaira HS, Nash GB, Bahra PS ve ark. Thromboxane and neutrophil changes following intermittent claudication suggest ischaemia-reperfusion injury. European Journal of Vascular Surgery. 1995;10(1):31-35.
140. Blaisdell FW. The pathophysiology of skeletal muscle ischemia and the reperfusion syndrome: a review. Cardiovasc Surg. 2012;10(6):620-630.
141. Groe neveld AB, Raijmakers PG, Rauwerda JA ve ark. The inflammatory response to vascular surgery-associated ischaemia and reperfusion in man: effect on postoperative pulmonary function. European Journal of Endovascular Surgery. 1997;14(5):351-359.
142. Lee TM, Su SF, Hwang JJ ve ark. Differential lipogenic effects of cilostazol and pentoxifylline in patients with intermittent claudication: potential role for interleukin-6. Atherosclerosis. 2001;158(2):471-476.
143. O'Donnell ME, Badger SA, Sharif MA ve ark. The effects of cilostazol on exercise-induced ischaemia-reperfusion injury in patients with peripheral arterial disease. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;37(3):326-335.
144. Kurtoglu T, Basoglu H, Ozkisacik EA ve ark. Effects of cilostazol on oxidative stress, systemic cytokine release, and spinal cord injury in a rat model of transient aortic occlusion. Ann Vasc Surg. 2014;28(2):479-488.
145. Ragab D, Abdallah DM, El-Abhar HS ve ark. Cilostazol renoprotective effect: modulation of PPAR- $\gamma$ , NGAL, KIM-1 and IL-18 underlies its novel effect in a model of ischemia-reperfusion. PLoS One. 2014;9(5):e95313.
146. Moreira Neto AA, Souza Júnior SS, Capelozzi VL ve ark. Effects of cilostazol in kidney and skeletal striated muscle of Wistar rats submitted to acute ischemia and reperfusion of hind limbs. Acta Cir Bras. 2012;27(11):783-788.