



M. A. Akşit Collection's

Discussion

5b

Clinical Evidence and ischemic conflict confrontation*

Türkan GÜNEY**, ***Emre KOÇMAN******, ***Orhan ÖZATİK*******, ***Fahrettin AKYÜZ********, ***M. Arif AKŞİT********

**From the PhD Thesis of T. Güney, at the Osmangazi University of Medical Sciences Institute, Medical Faculty, Department of Biochemistry, Eskişehir*

***Assistant Prof. PhD. Medical Biochemistry, Beykent University Medical Faculty, İstanbul*

**** Assistant Prof. MD, Plastic, Esthetic and Reconstructive Surgent, Eskişehir Osmangazi University*

*****Assistant Prof. Ph., Medical Biochemistry, Eskişehir Osmangazi University Medical Faculty*

******By Contribution of Prof MD. Pediatrics, Neonatology, Pediatric Genetics, Acıbadem Hospital, Eskişehir.*

There is some adaptation and compensation for letting surviving for the living organisms. Even the causative factor is severe, the tissue reactions can be minimal and ve conservative for the cellular bases. This adaptation and preserving, serve and protective to the tissue, mitochondria is the other energy supply, then the oxidative fossorialization. Glycolysis and Creatinine Phosphate and myoglobin even a short time energy supply, can be lifesaving, for supply of the oxygenation process. Even at birth, after 30-60 minutes the blood gases are being on standard levels, values.

Micro-environmental perspectives, considering from the cellular considerations, some factors are like a shielding, for Protection degeneration and even necrosis. These considerations are non-aerobic energy production, as glycolysis and myoglobinuria and CP. Even these factors are short and scare energy supply, this will be satisfactory for support of the Electron Transfer System. Not even hypoxia but, perfusion damage must be overcome and be aware and protective at these considerations, like Oxidative stress, or giving 100% oxygen and bicarbonate. Balancing is the main Medical Application Decision making.

Outline

Clinical Evidence and ischemic conflict confrontation

Aim: The causative agent and the tissue reactions are not arithmetical estimated as a proper outcome. In this Chapter, the accident is not happened unexpectedly as mostly mentioned. There are some conducting, and preparing the occurrence of the adverse conditions. Precautions and considering the warnings for care, will be more helpful, than, treatment.

Groundings, Material&Method: The diversity of the causes and accordance, the variety and similarities, thus, each case and condition are unique and sole, so, this is mentioned in this Unit.

Findings: For each case and conditions, simply three results are encountered; high, medium and low., for causative and tissue reactions and this leads nine specific occurrence, more specific confrontation of the case specific.

The response to the treatment is also differs as; death, handicapper, slight continuing problems, and healthy. The physician aim is first evaluated the physiological bases and serve and protect and care first active energy supply, thus, short duration, glycolysis is afterwards and thus, still short outcome for the energy supply. Oxidative phosphorylation is the main energy supply, so be quick to support the electron transport.

Clinical evaluation of the tissue reactions, not directly degeneration, ischemia and or necrosis. There are several adaptation mechanisms, thus, physician considered them, for at least gaining some time.

Life threatening conditions are estimated, so, be prepare for them

The blood gas values are not directly turning to standards, especially requires as 30-60 minutes. If we give 100% oxygen or bicarbonate, we directly damage the status and the infant is more prone to the tissue damage.

Myoglobin and CP are first energy supply, then glycolysis, later the electron transport system, thus oxygen is essential for this one. The precautions to the physiological stabling, balancing of the newborn without oxygen is considered. For some vital time, overcome and postpone the cellular degeneration, mostly malfunctioned or unfunctional mitochondria.

Conclusion: Simply dextrose infusion for basal calories considered and capillary and blood vascular structure, for blood supply, thus, the damage will be postponing or delaying, thus, gaining some time.

Key Words: Causative agent and tissue reactions at ischemia

Özet

Klinik Bulgular ile İskemik yapı karmaşası

Amaç: Olaya neden olan ile doku reaksiyonları aritmetik düzeyde oluşmamakta, her olgu ve durum farklı olduğu için kazanın beklenmeden geldiği belirtilse bile, bunu hazırlayan ve ağırlaştırılan nedenler olduğu, bazı tedbirler ve önlemler ile yarar sağlanabileceği ve tedaviden daha başarılı sonuçlar olabileceği öngörülmelidir.

Materyel&Metot: Nedenlerdeki çeşitlilik ve değişim ve benzerlikler, tümü her olgu ve durumlarda Özgün ve özerk oluşmakta olduğu bu Bölümde söz edilmektedir.

Bulgular: Her durum ve olguda basit olarak 3 sonuç oluşmaktadır; yüksek, orta ve düşük olmak üzere, aynı zamanda da doku reaksiyonlarında da aynı 3 gruplandırma ile toplam 9 farklı ve bireye özgün sonuç alınabilmektedir.

Klinik olarak başlıca; ölüm, ağır sekelli, hafif sorunlu ve şifa olarak tanımlanabilir. Hekim, fizyolojik temelinde bakım, koruma ve gözetme yaparak, aktif enerji sağlamalı, kısa süreli Kreatinin Fosfat/miyoglobin, sonar glikoliz ve oksidatif fosforilizasyona ile gereken enerjiyi temine çalışmalıdır.

Klinik değerlendirme, doku reaksiyonu direkt dejenerasyon, iskemi ve nekroz ile başlamamaktadır, bazı adaptasyon mekanizmaları oluşmaktadır. Fizyolojik dengeleme gereklidir.

Doğumdan sonar kan gaz değerleri hemen standart düzeyde olmamakta, 30-60 dakika gibi bir süreç almaktadır. %100 oksijen verilmesi, bikarbonat tedavi ile doğrudan daha fazla doku hasarına maruz kalabilecek ortamı yaratmış olmaktadır.

Sonuç: Yalın olarak, gerekli bazal kalorinin sağlanması, dekstroz infüzyonu ile dolaşım ve perfüzyonun sağlanması, damarsal yapının korunması, kan desteğinin devamlılığı, hasarı geciktirebilen, ileri öteleyen ve zaman kazandıran yaklaşım olabilecektir.

Anahtar Kelimeler: İskemide nedenli faktörler ve doku reaksiyonları

The surviving of the cell

Cell is the smallest unit of a living organism. Organ systems are all constructed and functioned for the surviving of the cell. Tissue is a cumulation and organization of the cellular structure. Simply all cells/tissues are for one cell, and one cell is for all the body structure. Controlled regeneration is continuously reformed, except some; like brain, lung and kidney. Liver can be regenerated, thus, lung and kidney cellular structure is developed and evaluated after the birth, as brain structure.

For the newborn infant, especially at the preterm, all the healthy conditions be in proper, for developing and growth of the cells/tissues. They must progress to mature form, thus, even required several years.

The physio-pathological Evolution of the Hypoxia concept conflict

The reaction of Tissue and/or the Compensation Concept in the cell

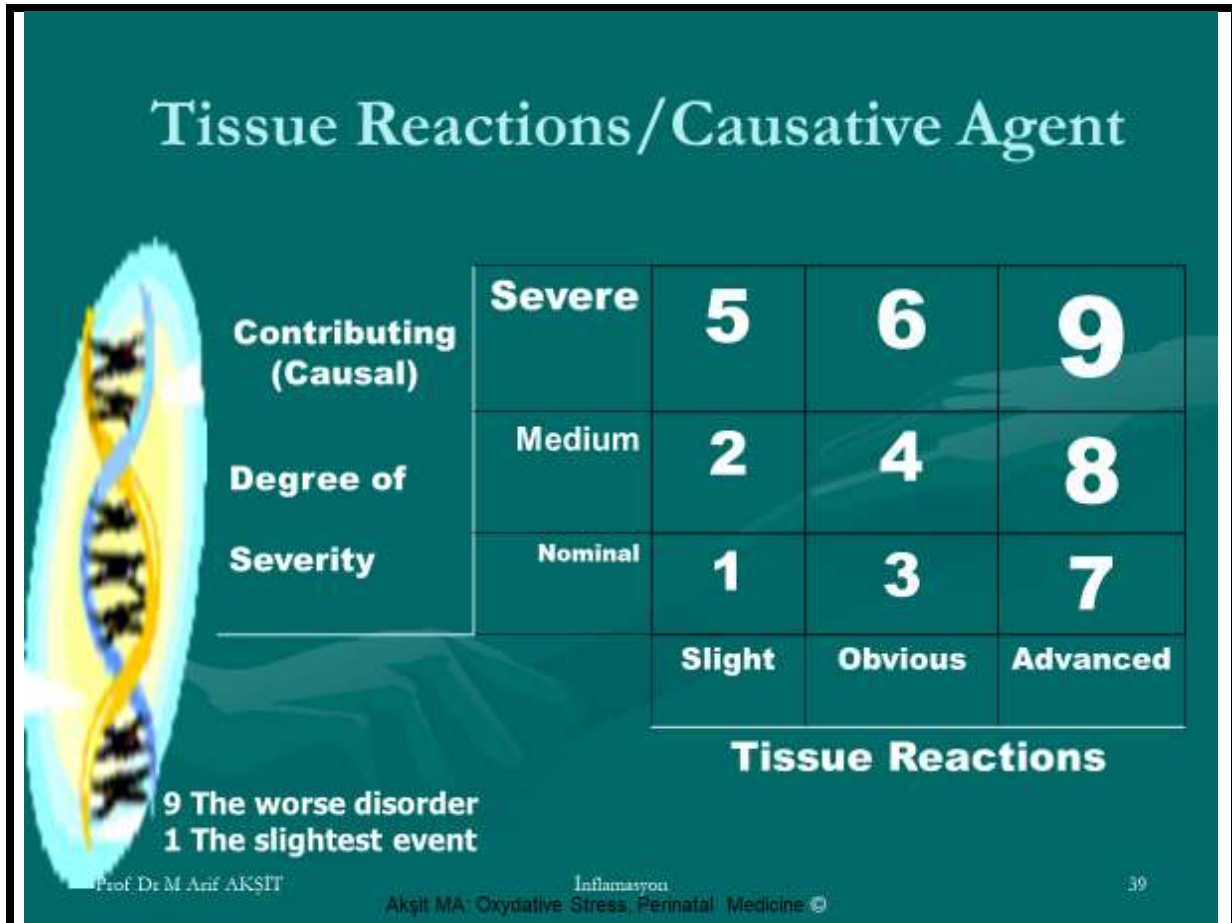


Figure 5b-1: Tissue reactions are not same as to the causative agent. Brain is more vulnerable to hypoxia is an obvious indication for this concept.

The follow up of the hypoxemia, that have received medical approach

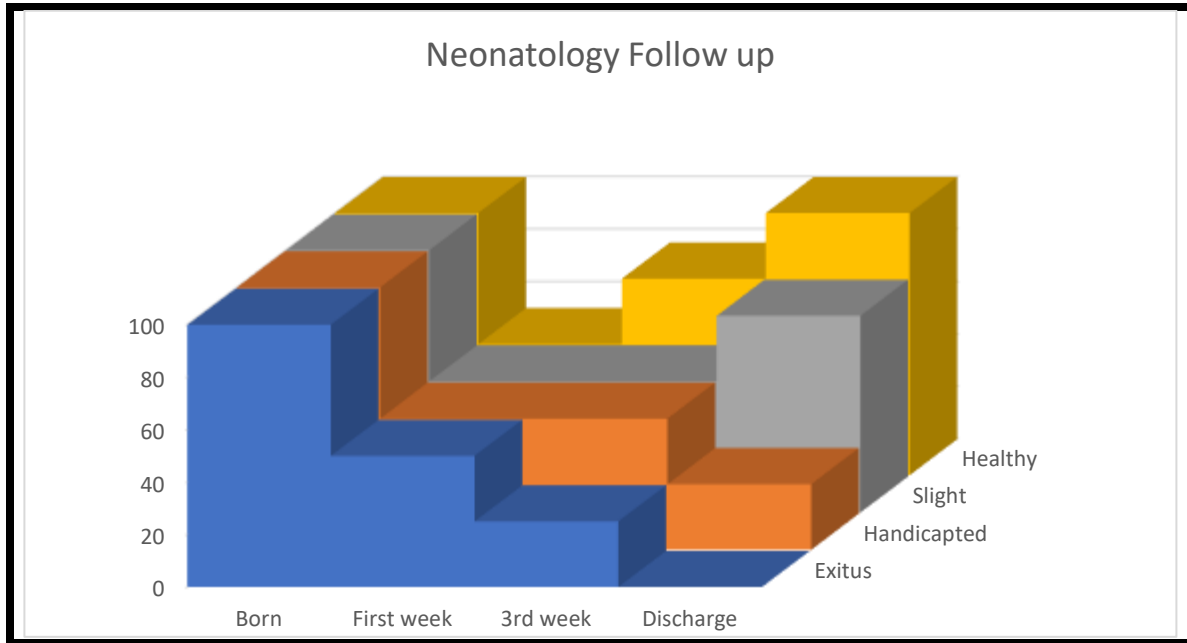


Figure 5b-2: After being the atmospheric conditions, then to intrauterin position, there are 4 dimensions (x-cause, y-reaction, z-treatment and time-duration/process) mostly 4 kinds of clinical outcome; 1) Exitus, 2) Retarded/Handicapped/disabled, 3) Slight disabled, 4) Healthy

Comment

The laboratory evidence is not the first one to get. The clinical compensation is stabilized the laboratory findings, as standard level. Tachypnea and tachycardia is a compensation for blood gas to normal values. The output increase and tolerate minimal cyanosis, for enough energy supply. Muscle ATP and Creatinine Phosphate the quickest way of energy supply.

There is four dimensions; x) Causal severity, y) Tissue reactions, z) Treatment, care, t) time, duration. If you take care the precautions and get ready for the condition, you have much more time to get and perform, as more ATP-CP storage, satisfactory glucose and electrolytes and healthy cellular mechanism. For athletes, before hard exercise, thus, rest for the race, good night sleep, less adrenalin and stress, good nutrition, not dehydrated, more hemoglobin values etc. is the preparing to the Olympics. Marathon running is a kind of overcome the muscular pain, lactic acidosis, thus, they are more tolerant and balancing the lactic acid level at blood, must be obvious for the athletes for marathon. For the first starting, less blasting the muscle, later increasing the capacity, at the last turn, more effort, for tolerating the lactic acidosis. Than after the finish, resting, breathing to stabilize the blood gases.

This must be same for the preterm at the labor. Not first the forcing effort, for patient, as crying.

All the problems are directly correlated the cellular ATP content and ATP production capacity. Myoglobin and Creatinine Phosphate is the urgent, later glycolysis and later oxygen dependent Electrons Transport System. If we are cellular lack of ATP, meaning prone to hypoxia. If not satisfactory and urgently oxygen is required in balancing, necrosis is overt.

By learning the physiological and pathological background at the cellular/mitochondrial perspective, we are going to recover and gain extra time for the treatment effort, like using room air than 100% oxygen administration.

At the birth; the differentiation of Blood Gases. Evaluation of the newborn's blood gas status | Clinical Chemistry. Clinical Chemistry

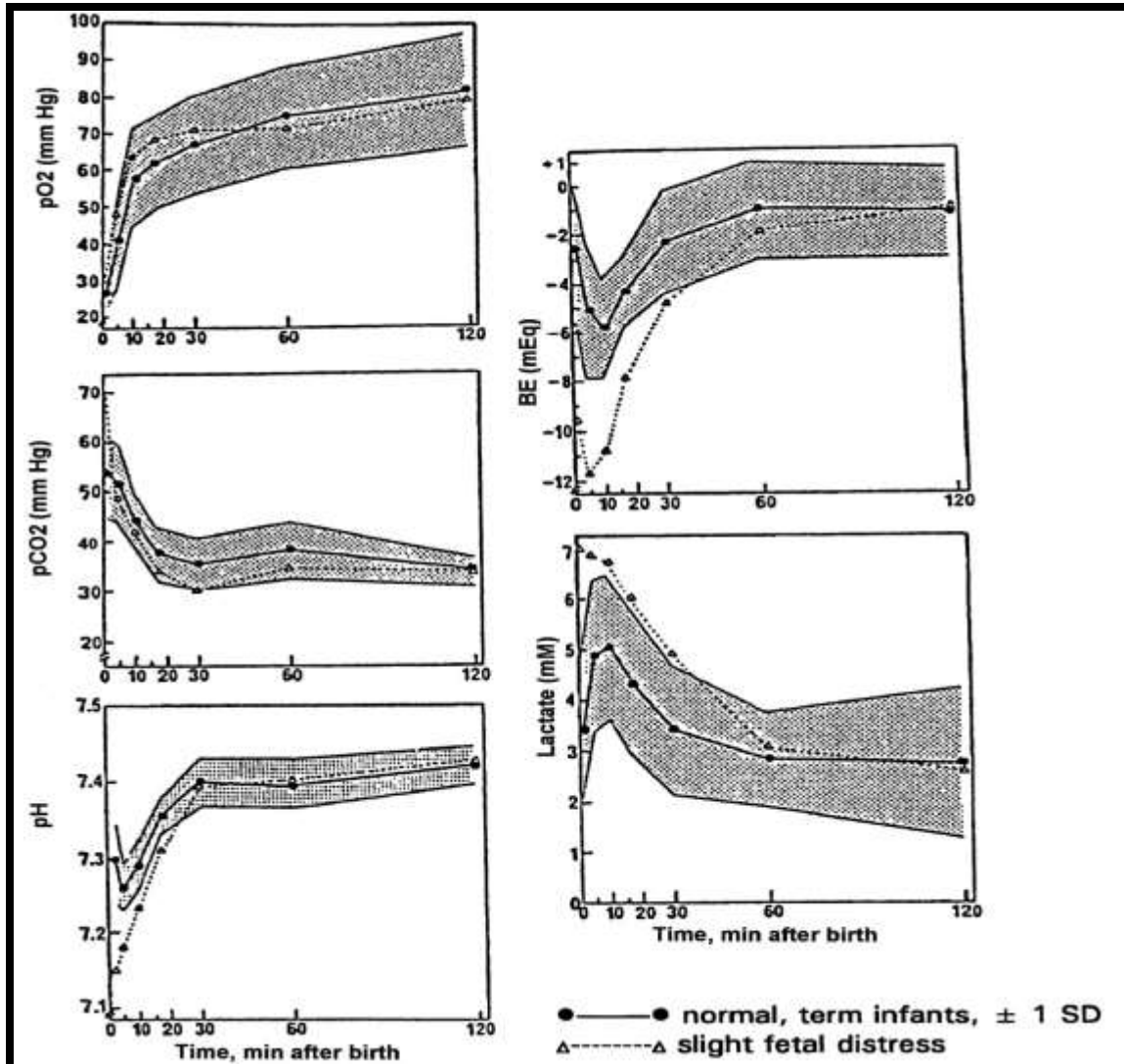


Figure 5b-3: The values; pO₂, pCO₂, pH, BE and Lactate levels, after the birth.

Comment

The blood gases values are become the standard values, nearly after 30-60 minutes after birth. Thus, if we are resuscitating, the values are nearly after 5 minutes late to expected level. Therefore, the room gas ventilation is most beneficial to the infant, especially to preterm infants.

APGAR score is not leading to the resuscitation, thus, indicating the result, to be effective of the medical procedures.

Mostly resuscitation is the leading of the physio-pathological finding. Step, by step, and be on physiological needs.

Oxygen Binding to Myoglobin and Hemoglobin

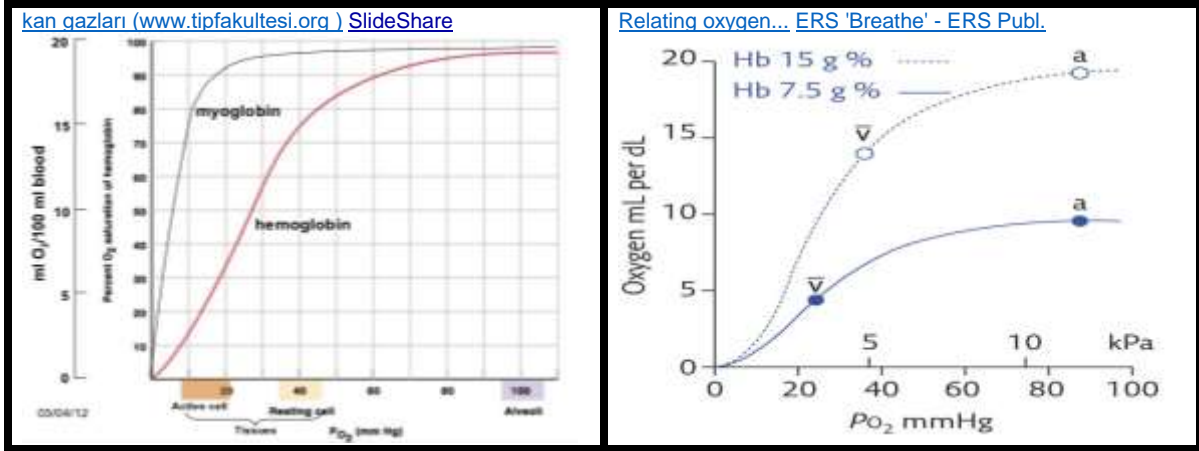


Figure 5b-4: At tissues; activity myoglobin, resting phase hemoglobin, and at continuous; alveoli is the primum energy giving objects. Hemoglobin values directly correlated the oxygen transport.

The life threatening conditions and survival rate YENİDOĞAN BEBEĞİN ÖZELLİKLERİ 1. BASAMAKTA YENİDOĞAN BAKIMI - ppt ... Slide Player

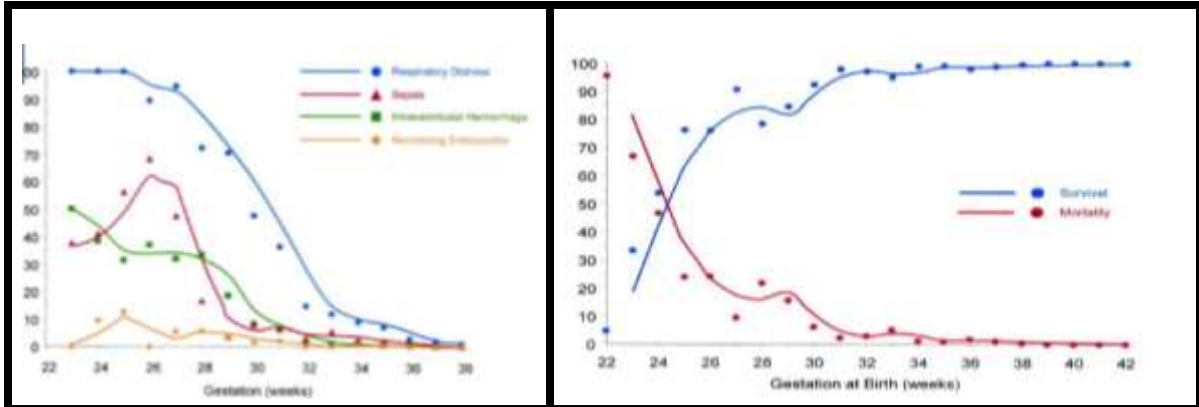


Figure 5b-5: The problems directly in correlation with the maturation. All is the result of cellular live support and effort

Energy System specifications <http://yunus.hacettepe.edu.tr/~ayse.kinisler/SBE215-BE%3F201/enerji-16.pdf>

<ol style="list-style-type: none"> 1) O₂ Requirement 2) ATP Production 3) Source of ATP 4) Capacity 5) Energy giving 6) Specification 	Storage/Muscles <ul style="list-style-type: none"> • None • Fastest • Storage-CP • Scarce • Ballast • Limited, easily finished 	Lactic Acid <ul style="list-style-type: none"> • None • Quick • Glucose • Limited • 1-3min fast • Lactic acid formation 	Electron Transport <ul style="list-style-type: none"> • Yes • Slow • CHO/Lipid/Protein • Profound • Continuous/slow • Healthy Mitochondria, Oxygen required
--	---	--	--

Figure 5b-6: Cellular function is continuing even in anaerobic conditions, thus, scarce and limited duration.

clinical Evaluation of Tissue Reactions

Phase 1	• Biological Variation	• SGA, AGA, LGA and Preterm/Term
Phase 2	• Physiological Adaptation	• RDS, tachycardia, tachypnea
Phase 3	• Functional Disturbances	• Cyanosis,
Phase 4	• Compensation	• Compensed acidosis
Phase 5	• Tissue Reactions Started	• Lactic acidosis
Phase 6	• Evidences obvious	• pH and blood gas disturbances
Phase 7	• Degeneration	• Edema, hemorrhage, sklerama
Phase 8	• Membrane destruction	• Organelles in blood, clothing,
Phase 9	• Last survival point	• Apoptosis, Prematurity Retinopathy
Phase 10	• Death	• Necrosis, Bronkopulmoner Degeneration

Figure 5b-7: Cellular degeneration and death may be so quick at preterm infants, thus, there is serve and protecting, and life sheaths is required, and early precautions is helpful for reducing the tissue reactions.

Comment

- From one Mol ATP; 30.5 kJ/mol (7.3 kcal/mol) is obtained (<https://www.frntr.com/biyoloji/4605922-atp-ve-kalori.html>).
- 1-gram CHO/Carbohydrate gives 4 kcal
- 1-gram Protein gives after nitrogen taken, 4 kcal
- 1-gram Lipid gives 9 k calories

Calories are essential according the status and physiological needs of the newborn

- Preterm infants need from 80-125 to 200 kcal/kg
- Term infants 60-120 kcal/kg

The total calories are for several essential aspects.

- Basal calories, for life
- Growth and development
- Regeneration and reproduction, etc.

If you consider the basic calories; 40-60 kcal is satisfactory. If RDS and other energy demand is increased, 80 kcal/kg will be satisfactory.

80 kcal means nearly 73kcal-10 mol ATP/kg is required. This means 20g Glucose, or 20g Protein, or 9g Lipid/kg, same estimation as Total Parental Nutrition, thus in a combination, so balancing ratio for all of them.



M. A. Arşit Koleksiyonundan

Genel Bilgi

6

Hipoksi ve iskemi yaklaşımında kaskatı etkileyen; Fucoidan/Fukoidin*

*Türkan GÜNEY***

**Doktora Tezi Genel Bilgileri temel alınmıştır, *Sözlü Bildiri, 3rd International Congress on Applied Biological Sciences, 9-12 July 2017, Afyon*

***Yardımcı Doçent, PhD, Tıbbi Biyokimya, Beykent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul.*

Teşekkür: "Fukoidin'in Rat Aortik İskemi Reperfüzyon Modelinde Böbrek Ve Akciğerler Üzerine Etkisi" konulu Doktora tezimin Etik Kurul aşamasında Araştırmacı olan Prof. Dr. Özkan Alataş, Yardımcı Araştırmacılar: Araştırma Görevlisi Türkan Güney olarak, Yar. Doç. Dr. A. Emre Koçman, Uç. Dr. Orhan Özatik'e Takiben tez Danışmanım olan Yrd. Doç. Dr. Fahrettin AKYÜZ'e teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Hipoksi, hatta anoksidede hücre yaşam savaşı vermekte ve canlı kalabilmek için korunma boyutunda olup, oluşan durum, yeniden oksijenlenmesi ile sorunları arttırıcı olabilmektedir. Bu açıdan hipoksi kaskatını irdeleyerek, ondan ve oluşan boyuttan korunma, canlı kalabilme boyutu irdelenmektedir.

Mikroorganizmalar dahil tüm canlı varlıklar, enerji sağlamadıkları durumlarda bir bakıma koza boyutuna geçerek, tüm yapıların, temel genetik yapısı, basit anlamda metabolizmalarını yavaşlatmakta veya durdurma boyutuna girmektedirler.

İnsanlarda ise yaşamın devam etmesi için bazal kaloringin karşılanması gereklidir. Bu anaerobik yöntemlerle sağlansa bile, verimlilik düşüktür (%2-40 gibi). İskemi boyutu etkenin şiddeti yanında doku/hücrenin etkileşimi ile de ilintilidir. Bu Bölümde hücre etkileşim konusu değerlendirilmektedir.

Özet

Hipoksi ve iskemi yaklaşımında kaskatı etkileyen; Fucoidan/Fukoidin

Amaç: İskemi boyutunda genel bir fizyopatolojik veriler ile ilişkiler ve etkileşimler irdelene yapılarak, oluşan mekanizmalar gündeme getirilmektedir.

Dayanaklar: Temel Tıp Bilimi temelinde, konu geniş bir bakış açısı ile bakılmaktadır.

Giriş: Yaklaşımlarda öncelikle hücre işlevi ve enerji üretimi korunmaya çalışılmalıdır Bunun için, dolaşımın devamlılığı sağlanmalı, oksijenlenme aerobik oksidatif fosforilasyona ile ATP temini için gerekmekte, oluşan karbondioksit dahil, atık maddelerin atılması, gereken onarım ve desteğin sağlanması önemsenmelidir.

Yaklaşım: Etkenin şiddeti ile doku reaksiyonları en az 9 farklı klinik tablo oluşturabilmektedir. Klinik elde edilen veriler de şüpheliden kuvvetli pozitif arasında değişkendir. Klinik bulgular; biyolojik değişkenler ile nekroz ve ölüm kadar giden bir yapı göstermektedir. Hasarlanma, membranda, nükleer ve mitokondri düzeyinde olabilmektedir. İskemiden sonra gözlenen yoğun kanlanma (reperfüzyon), oksidatif stres ile birçok elemanın hasarlanması, dejenerasyonu ve ölümüne kadar giden zincirleme reaksiyonlar olabilmektedir. Sitokinler, hematolojik etkileşim, pıhtı ve lökositlerin devreye girmesi ile immün ve yaygın damar içi kanamaları da tetiklemektedir. Bazı iskemik mediatörlerin de salgılandığı gözlenmektedir.

Fukoidin birçok etkileşmesi nedeniyle olumlu boyut ile antioksidan etkisi de gözlenmektedir.

Sonuç: İskemide oluşan zararların daha azaltılması açısından fizyolojinin desteklenmesi ve bunların Süreci yavaşlatması ile etkisi açısından irdeleme yapılmaktadır.

Yorum: İskemi kaskatını bozmak gelişmesini önlemek, tedavi boyutu da oldukça zor ve başarı oran düşük iken, bunun oluşmasını engellemek, fizyolojiyi desteklemek, hücre zarı ve hücre organellerinin etkin ve verimli çalışmasını sağlamak, en azından yaşam boyutu ile bazal kalori ve düzeni sağlamak hedeflenmelidir.

Anahtar Kelimeler: İskemi kaskatı, nedensel boyut şiddeti ve organ cevabı, hipokside gelişenler

Outline

The effects of Fucoïdan/Fucoïdin, at the Approach of the hypoxia and the ischemia cascade

Aim: The correlation and relation between the Phys pathological evidence at hypoxemia is discussed

Groundings: From the perspective of Medical Science, broad view is considered.

Introduction: First step is serve and protect the cellular functions, and conserve the energy production, thus, the vascular supply is obtained, by oxidative phosphorylation with oxygen, for ATP production, discharge and clearing the waste products like carbon dioxide and others, regeneration, repairing and continuous supporting to the vital unit, cell.

Notion: The causative factor severity, and the tissue reaction confirms nine different clinical outcomes, thus, the clinical evidences can be questionable to overt. Clinical findings can be from death/necrosis to adaptation of the conditions. Degeneration may be membrane, nucleus and cellular organelles, so wide range. After ischemia, reperfusion, oxidative stress, degeneration and chain reactions can be recordable, cytokines, coagulations and hematological outcomes and leucocytes are making worse r healing direction.

Fucoïdin has several influences at these parameter's and have antioxidant effect ca be noticeable.

Results: For protection the cellular structure and reducing the damage, supporting the physiological background, may be postpone or delayed the process and gaining time for medication.

Conclusion/Evaluation: The cascade of the ischemia, for not to be advanced and be all confirmed, protect, care of the precautions, although very hard and tuft, must be the primary aim for the physician, thus, anaerobic ATP production, by glycolysis, an energy supply is the target to be apply.

Key Words: The cascade of ischemia, the causative and tissue reactions at hypoxemia

Giriş

Hücrelerin beslenmemesi ile oluşan yaşamsal kavga

Bir hücrenin yaşamını idame ettirebilmesi için, gereken enerjiyi sağlaması, mitokondrilerinde enerji transportu ile ATP (Adenozin Trifosfat) oluşturarak, hücre içinde kullanabilmesi gereklidir. Bunu kısa özet olarak oksijen ile elektronları, enerji olarak ta glikozu yakarak, CO₂ dönüştürerek 36 ATP üretmesi ile sağlamaktadır. Hücreler bir doku grupları olarak bulunmaları, kanlanma için kapiller yapı, dolaşım ve kanın oksijenlenmesi için akciğerler ile oluşan metabolitlerin atılması ile bu yaşam döngüsü kurulabilmektedir.

Hipoksi durumuna göre anaerobik solunum oluşmakta, laktat ortaya çıkmaktadır. Daha sonra doku hasarı ve sonuçta hücre dejenerasyonu ve ölümleri ile doku kangrenleri görülmektedir. Yüksek aerobik dokular, beyin, kalp gibi organlar 3-4 dakika vücut ısısında etkilenmekte, yaşama sınırında kalmakta ve daha sonra böbrekler 20 dakika gibi bir süre sonra eşlik etmektedir.

İskeminin 6 adet klinik "P" tanımlamaları gözlenmektedir. 1) Pain/ağrı, 2) Pallor/solukluk, 3) Nabızsız/Pulseless, kanlanmama, 4) Parasthesia/hissetmeme, 5) Paralysis/felç olma, 6) Poilio-thermia/farklı ısı durumları.

Patofizyoloji

İskemi hücre/doku tahribatı ile sonlanmaktadır, iskemik kaskatı olarak bilinmektedir. Anaerobik metabolik artıklar ve hücre membranı işlevi yanında, mitokondri ve sonuçta kendi otolize eden proteolitik enzimlerle hücre içi ve çevreleyen dokularda hasarlar yaratmaktadır. Re-perfüzyon oksidatif stresi oluşturmakta, olayı şiddetlendirmektedir.

Kanlanmanın düzeltilmesine karşın, ek ayrıca sorunları arttırmaktadır, reperfüzyon hasarı dediğimiz durum oluşmakta, oksijenin geri dokulara gelmesi ile, serbest radikaller ve reaktif oksijen türleri hücreleri tahrip etmektedir. Daha fazla kalsiyum iyonu gelmekte ve fatal kardiyak aritmiler, kendilerince oluşan boyutu arttırmakta, inflamasyon reaksiyonları yaratmakta, hasarlanmış hücreleri kendi beyaz küreleri de yok etmeye, temizlemeye çalışmaktadır ki henüz ölmedikleri gözlenmiştir.

Yaklaşımlar

- **Öncelikle kanlanma veya gelen dolaşımın devamlılığı sağlanmalıdır.**

Anti-koagulanlarla mikro vasküler trombozlar önlenmelidir. Doku faktörü Faktör VII, hasar olunca ortaya çıkarak pıhtılaşmayı tetikler ve kullanım nedeniyle de pıhtı oluşur ve pıhtılaşma faktörleri tükenince kanama artar ve ters etkileşim olur. Heparin ile taze donmuş plazma/Faktör VII verilmesi ile denge kurulmalıdır. Heparin ultra düşük dozda fizyolojik yapım gibidir 5 ünite/Kg yeterli olabilmektedir. Daha sonra kanama zamanını etkilemeyecek şekilde arttırılabilir/serum içine katılabilir, ancak pıhtılaşmayı uzatmak için INR düzeyi ile 75-150 Ünite/Kg gibi devamlı perfüzyon gerekebilir. Bu açıdan etkinlik açısından 3 farklı yaklaşım gerekebilir; a) fizyolojik ultra doz, b) koruma ve önleme dozu, c) tedavi dozu, heparinizasyon dozu.

Eritrosit çapı büyüktür. Kapillerden kan akımı; eritrositler yenidoğan vasküler damar çapından büyük olduğu için, büzölmeleri gereklidir. Bu zaten yarı yarıya düşük olan pıhtılaşma faktörleri ötesinde, bir yelken gibi açılması ile dolaşımında akımın itici gücü olmakta, ancak vasküler yapıdaki direnç artmaktadır. Faydası akım ile eritrosit akması ve bir itici faktör, sorun olarak tıkanma ve direnç oluşturmaz. Öneri; onkotik basınçlı sıvı vermek ve kan transfüzyonu ile birlikte sıvı vermek.

Onkotik basıncı sağlamak, sıvı damar dışına kaçabilmektedir, plazma sızması ile sklerama oluşabilmektedir. Bu arada koloit onkotik basınç düşüklüğü ve çeşitli elektrolit düzeyleri dikkate alındığında, damar yapısının da tam gelişmemesi ile de plazma sızması görülebilmektedir. Eritrositler kümeleşmekte, tromboza yakın durum, aktif trombositler ile oluşabilmektedir. Koloit onkotik basınçlı olan dekstran, serum fizyolojik gibi sıvılar bu tıkaçı açabilmektedirler.

Vasküler yatağın açılması, vazodilatasyon. Kapiller yatağın genişlemesi, hem sıvı oranının yüksek olması, sıvının koloit onkotik basıncının yüksek olması ve vasküler damar yapısının geniş olması ile sağlanabilir. Eritrositlerinde elektrolit yükü olarak, pıhtı oluşturmaması, damar içinde akabilmesi gereklidir. Dopamin çift taraflı etkisi ile, düşük dozda bloke eden, yüksek dozda da aktive etmesi ile bireye göre uyarlanabilmektedir.

Kalp atımının, outputu arttırılması. Yenidoğanda, kalbin 100 dakika atım altı tolere edilemeyecek boyutu gösterir, 60 atım/dakika altında ise efektif olmadığı belirtilebilir. Kalp Yenidoğan

döneminde ekstra gereksinimi karşılamayacak yetmezlik şeklinde oluştuğu için, dijital verilmesi ile kalp kası gücü artmadığı ve kalp atım sayısının düşmesi ile yetersizlik boyutu artacağı için tercih edilmemekte, kullanılmamaktadır. Kalp sayısının artması için Dobutamin tercih nedeni, daha sonra da Adrenalin/Efedrin kontrollü olarak verilebilmektedir.

Dolaşacak kan olması. Prematürelde 11 g/dL civarındaki hemoglobin beklenen düzey olmasına karşın, etkin oksijen taşınması için 13 g/dL olması arzu edilir. Bu açıdan da doğumda kordon sıvazlanması ile anneden bebeğe kan akımı sağlanmaktadır. Hemoglobinin oksijen taşınması, oksijen içeriği arteriyel düzeyden, venöz boyuta geçmesi ile içindeki oksijen molekülünden bir kısmını bırakacaktır. İçerik, %18 den %15'e düşmesi ile dokuya oksijen gönderebilmektedir. 2.2-1.8 mmol geçen oksijen yeterli olabilmektedir. Mitokondride bunlar elektron transportu şeklinde geçerek oksijen karbon ile bütünleşip, elektronları vermekte, bunlarda şeker ile geçerek AMP, ADP ve ATP formuna geçebilmektedirler, bir molekülünden 36 ATP oluşabilmektedir.

Hemoglobin yapısı. Fetal hemoglobin taşıdığı oksijeni kolay tutmakta ama vermemektedir. pH düşmesi gibi durumlarda verebilmektedir. Adult hemoglobin ise oksijeni kolay vermekte ve fakir olmaktadır. Bu p50 değeri ile ölçülebilmektedir. Sola ve sağa kayma ile anlaşılabilir. Gebelik haftasına göre doğumdan sonra da Fetal Hb yapılırken, 40 haftalık, doğumdan sonra günler ve haftalar içinde yapımı ve oranı düşmektedir. Bu açıdan sadece arteriyel değil, venöz oksijen kapsamı da bakılmaktadır. Venöz de hemen hiç oksijen içeriği olmaması, doku tarafından alındığı anlamındadır ve en erken bulgulardan biridir. Oksijen ve redükte hemoglobin özellikleri farklı olup, redükte hemoglobin bile oksijeni sağladığı gözlenmelidir.

SONUÇ: Kanlanma mutlak sağlanmalı, doku perfüzyonu oluşturulmalı ve devamlılığı korunmalıdır.

- **Oksijenlenme**

Ventilasyon perfüzyon sağlanabilmelidir. Doku faktörü oksijenlenme en önemli ve etkindir. Adaleler belirli şekilde oksijensizliğe daha dirençli iken, beyin 2-3 dakikadan sonra sorun geliştirmeye başlar ve 7 dakika içinde ölmeler gözlenir.

Ventilasyon ilk 3 nefeste akciğerin açılmasını gerektirdiği için, 70 cm H₂O kadar çıkabilir. Volüm akciğerler 5-6 mL/Kg boşluk kapsarken, açılarak bu boyut 30 mL/Kg kadar çıkabilir. Bu açıdan ilk surfaktan verilmesi için 4 mL/Kg olarak hesaplanır. Takiben ventilasyon 30-40 cm H₂O düşer ve sonra üçüncü nefeste 12 H₂O düzeyinde sabitlenir. Volüm de 5-6 mL/Kg iken, hava oda düzeyi 21 mmHg oksijen öngörülür, oksijen baskılanmasının oluşmaması istenir. Alveol yenidoğanda tidal/rutin solunumda kapanabildiği için End Ekspiratuvar Basınç Pozitifte tutulmalı (PEEP) 3-5 H₂O, ortalama basınç 8 H₂O olması beklenir. Mutlaka solunum dakikada 35 civarında oluşmalı, 60 defa/dakikayı geçmemeye özen gösterilmelidir. Akciğer kapanması, ateletazi, alveol içi sorunlar, alveol duvarları, intertisyel problemler, anfizemleşmesi, hava keseleri, pnömotoraks, air trapping/hava hapsi-tutulması gibi sorunlar ile

Hücre yapısı genel anlamda bakıldığında gözlenenler; a) Hücre içi oksijen 20 mmHg, bırakılan oksijen 2mmHg olması, b) Karbondioksit 55 mmHg, c) pH 7.0 civarındadır. Kan gazları bu açıdan hücre içi boyutu vermemekte, sadece yansımasını vermektedir. İrdeleme klinik ile birlikte yapılmalıdır. Hücre işlevi için bebeğin hareketleri, genel EEG dalgaları ile saturasyon boyutu karşılaştırılmalıdır.

Oksijen içeriği. Oksijenin hemoglobindeki kapsamı/kontentine göre dokuya verilebilmektedir. Ventilasyon ile alınan oksijen, hemoglobine kimyasal bağlı değil, sadece tutulan oksijen, dokulara geçebilmesi için doğal bir gradientini farkı olmalıdır. En basit pH düşünce geçebilmektedir. İçinde hemoglobinin yüksek karbon dioksit varsa, Feldan etkisi nedeni ile oksijeni almakta zorlanır veya alamaz. Bu açıdan karbondioksin atılması gerekir ki en etkin ventilasyon ile olacaktır. Bikarbonat verilmesi ile etkin ventilasyon sağlanmaz ise karbondioksit daha çok birikecektir.

Dokuların direnci. Oksijen basıncı alveolde ve Pulmoner vasküler yatakta 104 mmHg olmakta, intra alveoler şantlar ile 80 mmHg inmektedir. Her yapıdan geçişte 11 mmHg basınç gereklidir. Bu oran

yenidoğanda 24 mmHg beklenir, sorunlarda daha yüksektir. Arterden dokuya geçişte -11 mmHg, hücre membran geçişi ile de -11 mmHg ile toplam 80-24=56 mmHg, 40 altı sorun yaşanmasıdır. Yenidoğanda 80-48=32mmHg olmakta, bu açıdan dokuya oksijen verilmesi ve oksijen basınçları ile oksijen konsantrasyonu öne çıkmaktadır. Yüksek oksijen ise oksidatif stress ve daha çok tahribe neden olabilmektedir.

SONUÇ: Oksijen vermek ile oksijenlenmenin sağlanamayacağı kavranmalıdır.

- **Toksik maddelerin atılabilmesi**

Metabolize olabilme. Dokularda biriken karbondioksit kadar, diğer ürünlerin de atılması, laktik asit birikiminin önlenmesi de önemlidir. Bunun sağlanması da dolaşım ile olmaktadır. Otoliz, kendi kendini enzimlerle sindirmenin önüne geçilmesi de ancak bu ürünlerin uzaklaştırılması ile olabilecektir.

Toksik Faktörlerin bağlanabilmesi, atılabilmesi. Miyokart Deprese Faktör gibi toksinlerin dokulara/hücrelere bağlanması ile sorunlar oluşabilmektedir. Trasyolol özellikle pankreas ve diğer dokulardaki/kalp dahil olmak üzere, faktörleri bağladığı gözlenmiştir. Ancak bunun üretimden kaldırılması yanında, yüksek doz asteroittin de şoklarda, toksik/septik şoklarda önemi belirtilmektedir. Ancak ilk 5-15 dakika içinde yapılmadığı durumlarda toksin dokuya bağlanması ile fayda gözlenmemektedir. K iyonu dışarı çıkmakta, sodyum atılamamakta, osmolar denge kurulamamaktadır. Hücre elektron yapısı bozulmaktadır.

- **Enerji sağlanabilmesi**

Hücre içine enerji girebilmelidir. Doku/hücreler enerjiye gereksinimi vardır, glikoz içeri girememekte, membran aktivitesi bozulmuş ve enzimlerde aktive olmamakta vücut ATP noksanlığı çekmektedir. Tüm bunlar bize yüksek enerji gereksinimi olurken, enerji noksanlığı da olayı abartılı olmasına neden olmaktadır. Kan şekerinin yüksek olması değil, temelde yapım da durabildiği için mevcut ATP düzeyleri daha öne çıkmaktadır.

- **Dokuların yapıları**

Hücrelerin oksijen dayanıklılığı yanında, doku/organ yapısı da önemlidir. Bağırsaklar mezenterik arter ile kanlanırken, buradaki sorunlar "Abdominal Kompartıman Sendromu" oluşturabilmekte, bizlerde sıklıkla karında gaz ve şişme ile belirmektedir. Ayrıca Vagus siniri ile sempatik/parasempatik dengesi tam kurulamayıp gaz üretimi oluşmaktadır. Lümen oksijenden kısıtlı, epitel ve bağırsak dokusu da ortada arter ve çevreleyen venlerdir. Kısaca Boşluk-epitel-ven-arter-ven-epitel-boşluk olmaktadır. Kısaca kanlanma arteriyel değil ven yapısında olup, sınırlı oksijen kullanımı vardır, boşluk bu açıdan oksijenli değil sınırlı oksijen kullanan bakterilere olanak hazırlar. Bağırsaktan geçen E coli ve Klebsiella türü bakteriler kanda ürerken, asit oluşturan Mikrobiyomlar üreyememektedir.

Özet olarak ilk bozulan barsak ve nekroza olması ile de Nekrotizan Enterokolit, gelişmedeki sorunlar ve besindeki yüksek osmolar gibi etkenler ile de Nekroz gelişebilmektedir.

- **Zedelenmiş ve zarar görmüş organaller ve durumu**

Apoptoz programlanmış hücre ölümü iken, iskemi de oluşan zedelenme inflamasyon boyutu oluşturduğu için, uzun süreli zarar da neden olabilmektedir, kendi dokuları düşman gibi algılanabilmektedir. Doku yıkımında birçok değişimler olabilmektedir. Hücrelerden ilk planda membrandan sıvı/hücre içi yapıları çıkmakta, enzimler otolize başlamaktadırlar. Diğerleri takip etmektedir.

- **Klinik Boyut**

Etken, oluşan boyut, süreç gibi çeşitli faktörler etkileyici olmaktadır. Her doku yapısı ile farklı olması ötesinde, bireylerin cevaplarının ayrışması ile de değişik etkileşim ve farklı mekanizmaların devreye girmesi ile etkileşimler farklı, sonuçlarda farklı olabilmektedir. Her prematürenin gelişmişlik boyutu, doğum ağırlığından öne çıkmaktadır.

Klinik Boyut

Başlıca iki boyut etkilenmede öne çıkmaktadır. Bunlar; 1) etkenin şiddeti ve 2) doku reaksiyonlarıdır.

Bu iki etkileşim, hafif, orta ve ağır olarak ayrıldığında 9 farklı klinik yapı gözlenebilmektedir. Şekil 2/1 bunu belirtmektedir.



Şekil 6-1: Etken şiddeti ile doku/hücre reaksiyon boyutu (Ref: MAA: Oksidatif Stres)

Sorunların gözlenebilmesi için (Noteable/not edilebilir olması) her laboratuvar neticesine göre değil, karşılıklı etkileşim boyutuna göre ele alınması daha uygun niteliktedir (Şekil2/2). Tetikleyen düzey ile sorun başlangıcı ile tolere edilemeyen boyut olarak derecelenmesi kavramak için uygun olacaktır.

Klinik sorunlar açısından işlevsel olarak (Functionality), 10 farklı tabloda irdelenebilir (Şekil 2/3).

Clinical Findings according to Severity

LEVEL	Positive	CLINICAL INDICATION
N	- 0	Negative result
O	?	O level, not taken, not known the result
T	+	Trigger level, Sub clinical, under required level
A	++	Appearance of disease and/or laboratory results (Recorded level)
B	+++	Brief evident, obvious level, diagnostic findings
L	++++	Label of disease, indicative, diagnostic clinical and/or laboratory finds
E	+++++	Excess, overindulgence, mortal

Şekil 6-2: Elde edilen sonuçlara göre klinik yorumlar (Ref: MAA: Oxidative Stress, Perinatology Congress)

Clinical Findings according to Severity

1. F	Functional variations	Biological variation: Variations between the gestational ages and infants.
2. U	Unacceptable adaptation	Physiological adaptations try to control: Adaptation mechanisms, stimulus and feedback forced to control the body.
3. N	Non destructive disturbances	Functional disturbance: Increase in respiration, deep breathing, heart rate etc. No any injury. Metabolic activity increases.
4. C	Compensation period	Compensation: Compensatory phase of acidosis and alkalosis. Metabolic problems.
5. T	Tissue reactions started	Reaction of tissues started: Vasoconstriction, pooling, interstitial edema, central flowing of blood and systemic inflammatory reactions started.
6. I	Impairments noticed	Disturbances begin: Cellular functions will be delayed, halted, ineffective and reactive states (e.g. Hypoxic Ischemic Encephalopathy [HIE]) begin.
7. O	Oxidative Stress and Degeneration	Degeneration: Vacuolar, hydropic cells and vasogenic edema develops. Histo-pathological findings are noticed. Changes in mitochondria.
8. N	Noticeable findings	Clinical inflammation reactions are noticed: Fever, swelling, pain, etc are encountered.
9. A	Abnormal tissue reactions	Tissue reactions: Tissue reactions, degenerations, hemorrhages, scleredema, cytostatic edema, Graft Versus Host, fibrosis.
10. L	Lysis Cell and/or tissue death	Cell and/or tissue death: Lyses of erythrocytes, necrosis.

Şekil 6-3: Klinik derecelendirmeye göre oluşan klinik bulgular (Ref: MAA: Oxidative Stress, Perinatology Congress)

Bazı veriler iskemi boyutu açısından gözden geçirilebilmektedir.

- Doku oksijenasyonu, SAT/Satürasyonu, Serum Laktat düzeyi 1-2 mmol iken dolaşım sağlanması ile artması, dokulardaki laktatlı kanın santrale gelmesi ile oluştuğu düşünülmelidir.
- pH düzeyi 7.4 olması: pH belirli bir zayıf difüze olabilir tampon maddenin (pK düzeyleri: Fosfat 6.3, Bikarbonat 6.1) baz ve asit oranları ile dengelenmesi (Fosfat 3/1, Bikarbonat 12/1 olarak) olup, doğal yaşamda 24/1.2 olmaktadır. Baz serum mmol olarak asit CO₂ 40 mmHg, 1.2 mmol olmaktadır.
- İskemi olarak dokulardan miyogloblin salınmaktadır Kreatinin ve BUN yükselmektedir.
- Kök hücreler etkilenmekte, periferik kemik iliği hücreleri dökülmektedir.
- Akut renal hasar oluşarak, işlev yapamaz olur ve idrar oluşmaz iken sonra bol sıvı çıkarmaktadır.
- Dokularda şişme, ödem gelişir. Eklem ameliyatlarında bölgesel turnike tutulması ile de bir süreç sonra gevşetilir ve adaleler, kısaca eklem kanlanabilmektedir. Savaşlarda da ilk yardım gelene kadar turnike aralıklı olarak açılarak dokuya kan gelmesi sağlanmalıdır.
- Mitokondrilerde p53 düzeyi nekrozu aktive etmektedir. Mitokondri geçirgen delikleri açabilmekte (PTP), PTP regülatör siklofilin D (CypD) fiziksel interaksyonu olmaktadır. Cyclosporin A, mitokondrial geçirgen permeabilite aralıkları (mPTP) açılmasını inhibe ederek, kardiyomiyositleri korumakta, ROS oluşumunu normale etmekte ve inflamasyonu azaltmaktadır. Wiki

Özet olarak hipoksinin önlenmesi kadar, oluşan boyutunda sorunların çözülmesi, kaskatın düzenlenmesi gerekli kılmaktadır. Kaskat komplike bir boyuttur.

1-İskemi

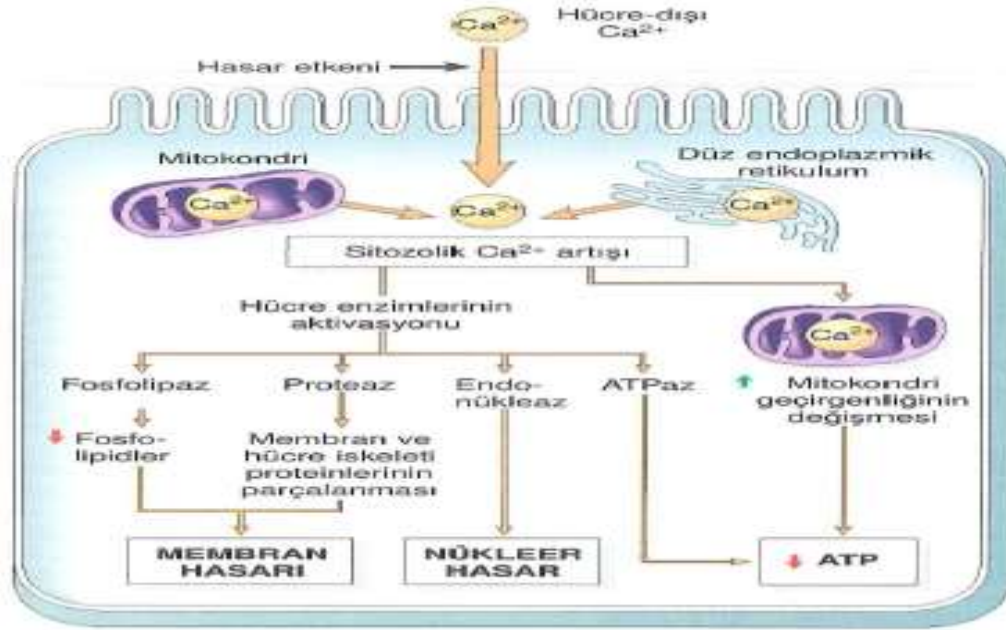
İskemi, perfüzyonun yeterli olmaması nedeniyle, dokuya gerekli olan oksijen ve diğer metabolitlerin dolaşım tarafından karşılanamaması ve meydana gelen artık ürünlerin yine dolaşım ile buradan uzaklaştırılamamasıdır (Siemionow & Arslan, 2004).

İskemi esnasında; hücre ATP'ı kullanarak belirli bir süre hayatını devam ettirse de, daha sonra hücre enerji gereksinimini sağlamak için anaerobik solunum yapar (Bilal & Sarıoğlu, 1992; Brandão, Roselino, Piccinato, & Cherri, 2003). İskemi sırasında meydana gelen olaylar aşağıdaki gibidir.

Hücrelerin canlılığının ve fonksiyonunun devam edebilmesi için gerekli olan temel yakıtın elde edilmesinde oksijen, çok önemli bir role sahiptir. Oksijen yokluğunda anaerobik metabolizma devreye girer ve laktik asit konsantrasyonu artar. Laktik asit artışı hücre içi pH değerinin azalmasına sebep olur. Sonuçta asidoz meydana gelir (UZ vd., 2002; Kumar, Abbas, & Aster, 2014).

Hücre içindeki ATP miktarının azalmasıyla, plazma membranının ATP bağımlı sodyum pompasının aktivitesi azalır. Bu durum hücre içinde sodyum birikmesi ve hücre dışına potasyum çıkmasıyla sonuçlanır. Çözünmüş madde artışı, izo-osmotik tutulumuna neden olur. Bu da hücrenin şişmesine ve endoplazmik retikulumun genişlemesine sebep olur (Kumar vd., 2014).

ATP bağımlı Ca²⁺ pompalarının yetersizliği ve hücre içi Na⁺ artışı membranda depolarizasyon yaparak, geçici olarak voltaj bağımlı Ca²⁺ kanallarının açılmasına ve hücre içi Ca²⁺ miktarının artmasına neden olur. Hücre içinde Ca²⁺ artması, fosfolipaz aktivitesini artırarak fosfolipidlerin parçalanmasına neden olur. Fosfolipidlerin yıkımı ile araşidonik asit ortaya çıkar ve serbest radikal oluşturan siklo-oksijenaz ve lipo-oksijenaz yollarını aktive eder. Sitoplazmada artan serbest Ca²⁺, Ca²⁺ 'a bağımlı ATP'az enzimini aktive eder ve hücre içi ATP daha hızlı tüketilir. Hücre iskeletindeki filamentler plazma membranının hücre içine bağlar ve hücre yapısının normal olarak devam ettirilmesine katkıda bulunur. Hücre içi kalsiyum artmasıyla aktive olan proteazlar, hücre iskeleti elemanlarına zarar vererek membran hasarına neden olabilir. Sonuç olarak bu dönemde hücrede iyon konsantrasyonunun değişimi ile pro inflamatuvar sitokinlerin ve lökosit adezyon moleküllerinin yapımında artış olmasına rağmen, antioksidan enzimlerin oluşumunda azalma olur. Bu durum hücreyi reperfüzyon dönemindeki hasara karşı dayanıksız hale getirmektedir (Paschen, 2000; Kumar vd., 2014).



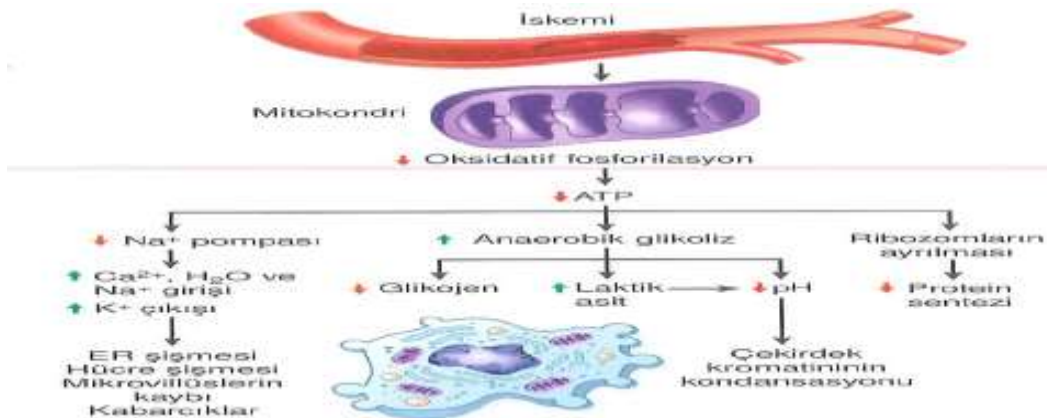
Şekil 6-4: Hücre hasarında sitozoldeki kalsiyum artışının kaynakları ve sonuçları. ATP (Adenozin Trifosfat), ATPaz (Adenozin Trifosfat) (Kumar vd., 2014).

ATP kaybının uzun süre devam etmesi, protein sentezinde yapısal bozukluklara sebep olur. Bu bozukluk, ribozomların granüllü endoplazmik retikulumdan ayrılmasına ve polizomların monozomlardan ayrılmasına neden olur. Sonuç olarak, protein sentezinde azalma meydana gelir. Bunların sonucunda, mitokondrilerde ve lizozom membranda geri dönüşsüz hasar oluşur ve hücrede nekroz meydana gelir (Kumar vd., 2014).

İskemide iki türlü hüresel zedelenme ortaya çıkar:

1. Geri dönüşlü zedelenme,
2. Geri dönüşsüz zedelenme

İskemi sonlandırıldığında yani hücelere oksijen sağlandığında, yukarıdaki tüm biyokimyasal ve patolojik bulgular geri dönebilir. Bu şekilde olan iskemide geri dönüşlü zedelenme ortaya çıkar. Eğer iskemide devam edecek olursa, ATP'deki azalma şiddetlenir ve geri dönüşsüz zedelenme oluşur (Kumar vd., 2014).



Şekil 6-5: Hücre içindeki ATP kaybının fonksiyonel ve morfolojik sonuçları: ATP (Adenozin Trifosfat), ER (Endoplazmik Retikulum) (Kumar vd., 2014).

2-Reperfüzyon

Reperfüzyon; şok, kardiyak arrest, kanama, vasküler, hepatik ve diğer ameliyatların neden olduğu iskemiden sonra; kan akımı, O₂ ve besinlerin geri dönmesinin sağlanmasıdır (Chapp, 2012).

Reperfüzyon iki aşamaya ayrılır.

- 1) İlk aşama; kan akımının sağlanması ile, aerobik solunumun tekrar dönmesidir. NADH tükenir ve hücrenin antioksidan yetenekleri önemli ölçüde azalır. Serbest oksijen radikali kaynağı olan mitokondrial elektron transport zincirinden sızıntıyla serbest oksijen radikalleri (SOR) hızlı bir artış meydana gelir. Mitokondri zar oksidasyon artar ve hücrel prosesler daha da bozulur (Chapp, 2012).
- 2) Reperfüzyon ikinci aşaması; nötrofil infiltrasyon, histamin salınmasını ve inflamatuvar cevabı içerir. Apoptoz ve inflamasyon artar (Chapp, 2012).

İskemiye bağlı hasarın geri döndürülebilmesi için, doku reperfüzyon gereklidir. Ancak paradoksal olarak, reperfüzyon sonrası oluşan Metabolitleri doku hasarının artışına neden olur. Hücrel şişme, hücre iskeleti değişiklikleri ve seçici mikro-vasküler geçirgenlik kaybı reperfüzyon bağlı hasarın önemli özelliklerindedir. Bu mekanizmalar, dokuda ödem oluşmasına ve kapiller kan akımında azalmaya neden olur (Homer-Vanniasinkam, Crinnion & Gough, 1997).

İskemi Reperfüzyon Hasarı Mekanizmaları

İskemik dokunun reperfüzyon sırasında dokuya sağlanan oksijen ve Metabolitleri, hasarı geriletebileceği gibi hasarın ilerlemesine de neden olabilir. Bu ince çizgi, iskemik hasarın geri dönüşümlü olup olmadığına bağlıdır (Siemionow & Arslan, 2004).

İskemik Reperfüzyon Hasarında Özellikleri;

- Serbest oksijen radikalleri
- Polimorf nüveli lökositler (PMNL)
- Kompleman sistemi
- Endotel hücreleri olmak üzere başlıca dört faktör hasarın nedenleri arasında yer almaktadır (Şener & Yeğen, 2009).

Serbest oksijen radikalleri (SOR)

Serbest oksijen radikalleri ve etkileri

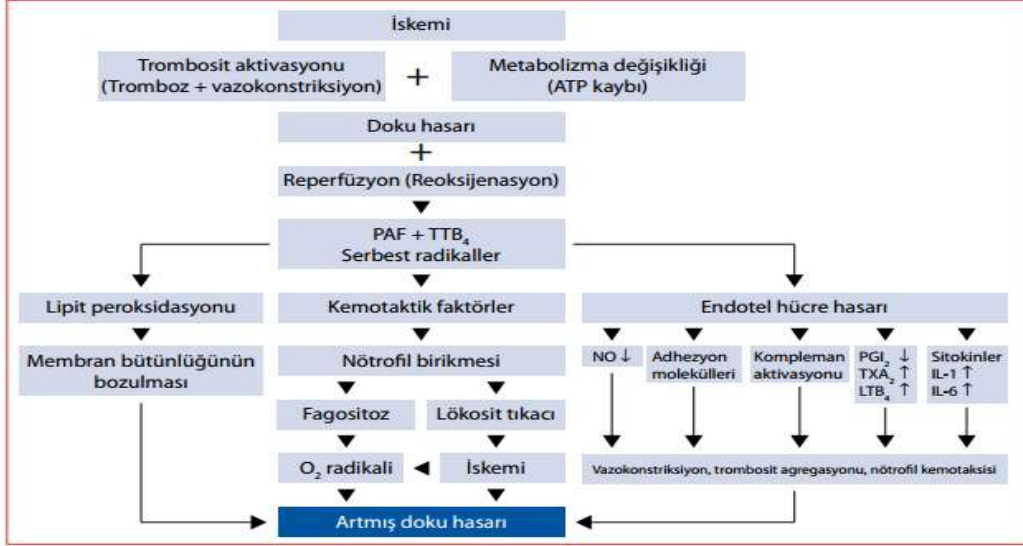
Serbest radikaller, en dış yörüngesinde tek sayıda elektron içeren, çok reaktif ve kısa ömürlü moleküllerdir. Moleküler oksijenin indirgenmesi ile, oksijen serbest radikalleri üretilebilirler (Acworth & Bailey, 1995; Cuzzocrea, Riley, Caputi, & Salvemini, 2001).

İskemik dokularda, oksijen sağlanamadığından serbest oksijen radikali üreten mekanizmalar tam olarak fonksiyon görmezler. Kan akımı ve oksijen sağlanması ile büyük miktarlardaki serbest oksijen radikali üretilir ve böylece reperfüzyon hasarı indüklenir (Cuzzocrea vd., 2001; Şener & Yeğen, 2009).

Reperfüzyon; iskemik dokularda, süper oksit anyon (O₂⁻) hidroksil radikalleri (OH⁻), hipokloröz asit (HOCl), hidrojen peroksit (H₂O₂) ve NO den türeyen peroksinitrit de dahil olmak üzere SOR oluşumuna neden olur (Eltzschig & Collard, 2004).

İskemi döneminde ATP üretimi durur, fakat kullanımı devam ettiği için ATP'den AMP ve AMP'den adenozin meydana gelir. Adenozinin hücre dışına difüze olmasıyla birlikte, inozin ve hipoksantine parçalanır. Bu nedenle, iskemi sonucu yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin (ATP) yıkımı, dokuda ksantin ve hipoksantin gibi pürin metabolitlerinin birikimine neden olur. Ayrıca iskemi sırasında, ksantin

dehidrojenaz (XDH) ksantin oksidaza (XO) dönüştürülür. Normalde, hipoksantinün ürik asite metabolize olması reaksiyonunda, elektron alıcı NAD⁺ (nikotinamid adenin dinükleotidin okside formu) dir. Fakat iskemi nedeniyle XDH, XO'a dönüşür ve hipoksantinün ürik asite dönüşümü XO tarafından gerçekleşir. Bu reaksiyonda ise elektron alıcı olarak moleküler oksijen kullanılır (Berry & Hare, 2004; Li & Jackson, 2002).



Şekil 6-6: İskemi reperfüzyon hasarında meydana gelen olaylar (Şener & YEĞEN, 2009).

Süper oksit radikali (O₂⁻)

Süperoksit radikali, moleküler oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi ile oluşur (Miller, Buettner, & Aust, 1990).

Süperoksit radikalının fizyolojik bir serbest radikal olan nitrik oksit (NO⁻) ile birleşmesi sonucu bir reaktif oksijen türü olan peroksinitrit (ONOO) oluşur. Peroksinitrit, nitrit (NO₂) ve nitrat (NO₃) oluşturmak için metabolize olur. Peroksinitrit, toksik ürünlerden olan, azot dioksit, hidroksil radikali (OH⁻) gibi ürünlere dönüşebilir. Nitrik oksitin (NO⁻) zararlı etkileri peroksinitritten kaynaklanır (Şener & YEĞEN, 2009; Zimiani, Guarnier, Miranda, Ehara Watanabe & Cecchini, 2005).

Hidrojen peroksit (H₂O₂) ve Hidroksil (OH) radikali

Hidrojen peroksitin hücre içinde metabolize edilmesi aşağıdaki yollarla olabilir.

- 1) H₂O₂, katalaz veya glutatyon peroksidaz (GSHPx) tarafından toksik olmayan ürünlere dönüşür:
- 2) Geçiş metallerinin varlığında, H₂O₂ toksik olan OH⁻ radikaline dönüşür: Fenton reaksiyonu. (**Fe⁺² + H₂O₂ dönüşme Fe⁺³ + OH⁻ + OH⁻**)

H₂O₂ serbest radikal olmadığı halde SOR' i kapsamına girer. Çünkü Fe⁺² veya diğer geçiş metallerinin varlığında Fenton Reaksiyonu sonucu hidroksil radikali (OH⁻) oluşur. Ayrıca süperoksit radikalının varlığında Haber-Weiss Reaksiyonu sonucu hidroksil radikali (OH⁻) oluşur. En reaktif ve zarar verici serbest oksijen radikali olan hidroksil radikali (OH⁻) dir (H₂O₂ + O₂⁻ **Dönüşme** OH⁻ + OH⁻ + O₂ Haber-Weiss reaksiyonu). (Lee & Blair, 2001; Reiter, 1998)

Serbest oksijen radikalleri paylaşılmamış elektronlarından dolayı lipit, protein, karbonhidrat, nükleik asit gibi çeşitli makro moleküllerin oksidatif hasarına neden olurlar. SOR ve reaktif nitrojen türleri (RNOS); kanser, ateroskleroz, arterit, yaşlanma, inflamasyon, iskemi reperfüzyon hasarı ve birçok

dejeneratif olayında patogenezinde rol oynayabilmektedir (Gümüştas & Atukeren, 2008; Yarsan, 1998).

Tablo 2-1. Önemli SOR ve RNOS molekülleri ve Özellikleri (Gümüştas & Atukeren, 2008)

O_2^-	Süperoksit anyonu	Organizmada çeşitli kaynaklardan oluşur. Oluşum yerinden fazla uzağa difüzlmez ve SOR oluşur.
H_2O_2	Hidrojen Peroksit	Serbest radikal değildir. Fe, Cu gibi geçiş metalleri ile serbest radikal oluşturup, hücre membranının içe ve dışa geçebilir.
OH^{\cdot}	Hidroksil radikali	Biyolojik moleküllere en kuvvetli atak yapan ve H_2O_2 varlığında, metal iyonu varlığında oluşan radikallerdir.
RO \cdot , R \cdot , R-S	Organik radikaller	Sırasıyla ROH, RH, RSH gibi yapıli moleküllerden köken alırlar.
RCOO \cdot	Peroksit radikali	LOO \cdot olarak da gösterilen örneğin lipit yıkımında oluşan organik peroksit radikali
HOCl	Hipokloröz asit	Zararlı mikroorganizmaları yıkan, nötrofil oksidatif patlama reaksiyonunda üretilir.
$O_2 \uparrow \downarrow$	Singlet Oksijen	Yüksek oksijen basıncında UV ışını in vivo toksik etkisi yoktur.
NO	Nitrik Oksit	NO sentaz ile endojen iyonlarına bağlanır. O_2 ve diğer O_2 içeren radikallere farklı RNOS'lar üretir.
ONOO \cdot	Peroksinitrit	Serbest radikal olmayan RNOS, fakat güçlü okside ajan olarak, radikal olan NO_2 (nitrojen dioksit) oluşturabilir.

Serbest Radikallerin Hasar Mekanizması

Serbest radikallerin oluşturduğu hücrel hasar oluşumunda özellikle üç tip reaksiyon önemlidir;

a-) Lipit Peroksidasyonu: Serbest radikallerin hücrede başlattığı en önemli ve zararlı etki lipit peroksidasyonudur. Çoklu doymamış yağ asitlerinin serbest radikaller ile oksidasyonu lipit Peroksidasyonu olarak tanımlanır (Girotti, 1998).

Lipit Peroksidasyonu üç aşamada meydana gelir (Gutteridge, 1995).

1. Başlangıç

Lipit Peroksidasyonu nun ilk basamağı, özellikle OH^{\cdot} radikali gibi bir serbest radikalın, doymamış yağ asidinin yan zincirindeki metilen karbonundan bir hidrojen atomu çıkarması ile başlar ve lipit radikalleri (L^{\cdot}) meydana gelir. Lipit radikalleri O_2 ile reaksiyona girerek, lipit peroksit radikallerini (LO_2^{\cdot}) meydana getirir ($LH + OH^{\cdot} \xrightarrow{\text{dönüşme}} L^{\cdot} + H_2O$, $L^{\cdot} + O_2 \xrightarrow{\text{dönüşme}} LO_2^{\cdot}$)(Gutteridge, 1995; Yarsan, 1998).

2. İlerleme

LO_2^{\cdot} çevredeki bir doymamış yağ asidinden, bir hidrojen atomu kopararak başka bir lipit radikali reaksiyonunu gerçekleştirir ve kendisi lipit hidro-perokside indirgenir ($LO_2^{\cdot} + LH \xrightarrow{\text{dönüşme}} LOOH + L^{\cdot}$)(Gutteridge, 1995; Yarsan, 1998).

3. Sonlanma

Lipit Peroksidasyonu; 2. aşamada meydana gelen lipit hidroperoksitlerin, doymamış yağ asidi aldehitleri, alkanlar, epoksi yağ asitleri, hidroksi yağ asitleri gibi ürünlere yıkılması ile sonlanır (Yarsan, 1998).

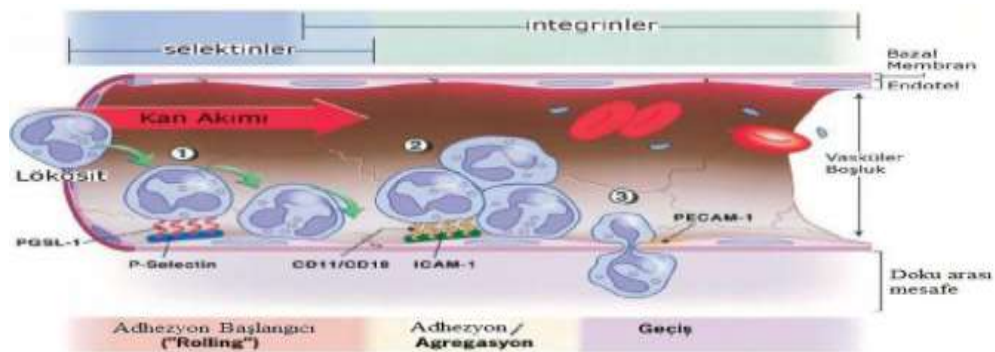
Lipit Peroksidasyonu biyolojik membranlarda akıcılığın kaybına, membran potansiyelinde azalmaya, hidrojen ve diğer iyonlara karşı geçirgenliğin artmasına ve sonuçta da hücre hasarına neden olur. Ayrıca lipit peroksidasyonunun ürünlerinden biri olan malondialdehit (MDA) ile hücre hasarını izlemek mümkündür (Girotti, 1998; Yarsan, 1998).

b. Proteinlerin oksidatif modifikasyonu: Serbest oksijen radikalleri, aminoasit yan zincirleri oksidasyonuna neden olarak protein-protein çapraz bağlarının oluşmasına ve protein yapısında, ana zinciri okside ederek proteinlerin parçalanmasına neden olurlar. Böylece hücrede fonksiyonel önemi olan enzimlerde bozulmalar ortaya çıkar (Berlett & Stadtman, 1997)

c. DNA hasarı: Serbest oksijen radikalleri, nükleer ve mitokondrial DNA'da timin ile tepkimeye girerek, tek zincir kırılmaları oluştururlar. Daha sonra hücrelerin enerji kaybederek, nekrotik tipte hücre ölümü meydana gelir (Cuzzocrea & Reiter, 2001).

Polimorfonükleer Lökosit (PMNL)

Doku iskemisi sonrası, trombosit, endotel ve diğer lökositlerden çıkan kemotaktik sinyaller ile nötrofil yuvarlanma, adezyon ve diapedez sürecini oluşturur. Dolaşımda serbest dolaşan nötrofiller aktive olduklarında, iskemik doku endothelin yapışarak, intertisyel alana geçerler. Bu süreçte; lökosit ve endotel hücreleri üzerindeki glikoproteinler, hareket eden kanın mikro dolaşıma olan kuvveti, lökosit ve endotel hücrelerinin birbirlerine olan elektrostatik itici kuvveti ve hücrelerce (endotel, lökosit, trombosit) oluşturduğu SOR, NO, PAF gibi kimyasal maddeler görev almaktadır (Granger & Kubes, 1994). Bu PMNL (polimorfonükleer lökositlerin) göçü üç aşamada oluşur. PMNL'lerin aktivasyonu ve migrasyonu endotel hücrelerinde ve lökositlerde bulunan ve selektinler olarak bilinen adezyon molekülleri aracılığıyla olur. Selektinlerin; L, P ve E selektin olmak üzere üç üyesi vardır. İR, ilk olarak, endoteldeki P-selektin ekspresyonunu artırır (Şener & YEĞEN, 2009). Bu molekül, PMNL'lerde bulunan P-selektin glikoprotein 1 (PSGL-1) adlı reseptörü ile etkileşerek, lökositlerin endotel yüzeyde yuvarlanmasını ("Rolling") meydana getirir. İkinci aşamada, endoteldeki inter selüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1) ile lökosit beta 2 integrinler olarak bilinen CD11a/CD18 ve CD11b/CD18 integrinler arasındaki etkileşim sonucunda lökosit adezyonu ve agregasyonu meydana gelir. Üçüncü aşama ise, trombosit-endotel hücresi adezyon molekülü 1 (PECAM-1) ile endotel hücre bağlantıları arasındaki etkileşim sonucu lökosit transmigrasyonu oluşur. Aktive lökositler damar dışına ulaştınca hasar bölgesine doğru göç ederler ve kemotaksis meydana gelir (Eltzschig & Collard, 2004; González-Amaro, Diaz-González, & Sánchez-Madrid, 1998) (Şekil 2.4.).



Şekil 6-7: İR hasarı sırasında gerçekleşen lökosit-endotel adezyonu ve lökosit göçü (Eltzschig & Collard, 2004).

Aktive olan lökositlerin cevabı şu mekanizmalarca gerçekleştirilir;

- Fosfolipaz A2 aktivasyonu sonucu araşidonik asit metabolitleri olan prostaglandin ve lökotrienler üretilir.
- Degranülasyon meydana gelmesiyle lizozomal enzimler salınır.
- SOR üretimi gerçekleşir.

Bu ürünler endotel hasarı ve doku zedelenmesinin güçlü mediatörleridir. Bu mediyatörler, başlangıçtaki inflamatuvar uyarının etkisini güçlendirir. Bazı durumlarda lizozomal enzimler hücre dışına salınabilir. İnflamatuvar cevap, hasar yapıcı etkeni ortadan kaldırmaya veya dilüe etmeye yöneliktir. Bunun sonucu olarak, mikrovasküler permeabilite artışı, ödem, tromboz ve parankim hücresi ölümü de gerçekleşir. Görevini tamamlayan lökositler apoptotik hücre ölümüne uğrarlar ve daha sonra lenfatik dolaşım ile ortamdan uzaklaştırılırlar (Şener & Yeğen, 2009) .

Komplemanın rolü

İskemi reperfüzyon (IR) a bağlı olarak ortaya çıkan kompleman aktivasyonu, damarsal hemostazi etkileyen inflamatuvar aracı maddelerin oluşmasına neden olur (Eltzschig & Collard, 2004). Kompleman sistemi konağın savunmasında yer alır. Kompleman proteinleri inaktif halde ve prekürsörleri zimojenler şeklinde bulunmaktadır. Komplemanın aktivasyonu ile inflamasyona sebep olan anafilatoksinler (C3a, C4a ve C5a) salınır (Carroll & Sim, 2011; Diepenhorst, van Gulik, & Hack, 2009). C3a, C4a ve C5a gibi anafilatoksinler diğer inflamatuvar hücrelerin aktive olarak toplanmasını sağlarlar. Vazoaktif aminler ve lizozomal enzimlerin salınmasında, ayrıca vasküler permeabilite artışı ve düz kas kontraksiyonunda rol oynarlar. C5a, nötrofil aktivasyonunu, kemotaksisin uyarılmasını ve serbest oksijen radikallerinin salınmasını sağlar. Buna ek olarak, C5a eozinofiller, bazofiller, monositler/makrofajlar ve mikroglyal hücreleri için güçlü bir kemotaktik faktördür. C5a aynı zamanda kompleman sisteminin aktivasyonu sonrasında E-selektin, ICAM-1 ve VCAM-1 gibi vasküler adezyon moleküllerinin up-regülasyonundan sorumludur. C3a, eozinofiller ve mast hücrelerinin migrasyonunda aracılık eder. C5b ise C6, C7, C8 ve C9 ile etkileşime girerek C5b-9 kompleksini oluşturur (Arumugam vd., 2006). C5b-9 ve iC3b, endotel fonksiyon değişikliklerine sebep olurlar. C3b'nin parçalanması sonucunda, iC3b meydana gelir. Oluşan iC3b, lökosit CD11b/CD18 yüzey molekülü için endotel üzerinde bir adezyon alanı meydana getirir. C5b-9 ise; transkripsiyonel faktör Nükleer faktör kappa B (NF-κB) aktivasyonu aracılığıyla VCAM-1, ICAM-1, E selektin ve P selektin gibi adezyon moleküllerinin artmasına sebep olur. C5b-9 aynı zamanda endotel bağımlı vazodilatasyonu inhibe eder ve endotelde siklik guanozin monofosfatı azaltır, böylece vasküler tonus ta bozulma olur (Collard, Lekowski, Jordan, Agah, & Stahl, 1999). Dolayısıyla I-R'a bağlı gelişen kompleman sistem aktivasyonu, vasküler hemostaz değişikliklerini ve lökosit-endotel adezyon etkileşimini oluşturarak, doku iskemisinde artış meydana getirir (Eltzschig & Collard, 2004).

Endotel hücresinin rolü

Endotel hücreleri, kan damarlarının iç yüzeyini kaplar ve vasküler homeostazın temelini oluşturur. Endotel hücreleri iskemi ve reperfüzyonun zararlı etkilerine karşı duyarlıdır. Hipoksinin uzaması; membran potansiyelini değiştirir, iyonların dağılımını bozar, hücre içi volümü artırır, membran akışkanlığını azaltır ve endotel hücrelerinin hücre iskeleti organizasyonunu bozar. Ayrıca; enerji depolarının tükenir, prostasiklin, nitrik oksit gibi biyoaktif ajanların üretiminde azalma olur ve endotelin, trombokan A2 gibi diğer ajanların üretiminde artma meydana gelir. Buna ek olarak, hipoksik endotel hücrelerinde adezyon molekülleri ve sitokinlerin indüklendiği; eNOS ve trombomodulinin ise baskılandığı belirtilmiştir (Carden & Granger, 2000).

Reperfüzyon sonrası, serbest oksijen radikallerinin üretimi artar ve NO' in üretimi azalır (Grisham, Granger, & Lefer, 1998).

İskemi-Reperfüzyon hasarında inflamasyonun kimyasal araçları

Araşidonik asit (AA) metabolitleri (eikosanoidler; PG ve LT)

İskeminin oluşmasıyla, sitozolik kalsiyum seviyesi artar, bu da fosfolipaz A2 yi aktive eder ve hücre membran fosfolipidlerinden araşidonik asit sentezini oluşturur. Araşidonik asit iki yol ile metabolize olur. Birincisi, siklooksijenaz (COX) yolu ile prostoglandinler (PG) ve tromboksan A2 (TXA2) oluşur. İkincisi, lipooksijenaz yoluyla lökotrienler (LT) oluşur. Araşidonik asidin 5-lipooksijenaz ile oksidasyonu sonucu 5 hidroperoksitetraenoik asit meydana gelir (Gubitosi-Klug, Talahalli, Du, Nadler, & Kern, 2008; Kumar vd., 2014).

Siklooksijenaz (COX): Burada PG E2, PG D2, PG F2, prostasiklin (PG I2) ve TxA2 bulunur. PG I2, güçlü bir trombosit agregasyon inhibitörü ve vazodilatördür. PG D2, COX yolunun mast hücrelerindeki ana

metabolitidir. Çoğunlukla PG E2 ve PG F2 ile birlikte bulunurlar ve PG D2 vazodilatasyona neden olur, ödemi arttırır (Kumar, Abbas, Fausto, & Aster, 2009).

Lipooksijenaz: Nötrofillerde araşidonik asit metabolizması enzimi olarak, 5-lipooksijenaz bulunur. Araşidonik asidin 5-hidroperoksi ürünü olan, 5-hidroperoksieikosatetraenoik asit (5-HPETE) oldukça kararsızdır. 5-HPETE ya indirgenir (nötrofil için kemotaktiktir), ya da lökotrienlere dönüşür. 5-HPETE'den türeyen ilk lökotrien, LT-A4 dür. LT-A4' ten enzimatik reaksiyonlarla LT-B4 veya LT-C4 oluşur. Güçlü kemotaktik bir ajan olan, LT-B4 nötrofillerin agregasyonuna neden olur. LT-D4 ve LT-E4, LT-C4 alt ürünleridir. Bunlar vazokonstrüksiyon, bronkospazm ve vasküler permeabilite artış oluşturlar (Kumar vd., 2009).

Sonuç olarak, eikosanoidler akut inflamasyonda yer alırlar. Aspirin ve NSAID gibi güçlü anti inflamatuar ajanların COX aktivitesini baskılaması, eikosanoidlerin iltihabi proseslerin merkezinde rol aldıklarını gösterir (Kumar vd., 2009).

Trombosit/Platelet aktive edici faktör (PAF)

Trombosit aktive edici faktör, inflamasyonda güçlü bir biyolojik mediatördür ve IR hasarına önemli ölçüde etki eder. IR hasarı meydana geldiğinde, oksidatif stres koşulları altında, PAF nötrofiller ve monositler tarafından serbest bırakılır. IR hasarında PAF' ün; nötrofil aktivasyonuna, kemotaksise, vasküler geçirgenlikte değişikliklere ve trombosit aktivasyonuna etkisi olduğu belirtilmiştir (Morgan vd., 1999).

Sitokinler

Sitokinler, aktive olmuş lenfositler ve makrofajlar tarafından sentezlenen, ayrıca bağışıklık ve inflamatuar yanıtın düzenlenmesinde rol oynayan polipeptit moleküllerdir. Kendi üretildikleri hücreleri (otokrin etki) ve yakın çevredeki hücreleri (parakrin etki) etkilerler. Ayrıca sistemik etkileri de (endokrin etki) mevcuttur. IL-1, TNF- α ve tümör nekroz faktör beta (TNF- β), interferon- γ gibi bazı sitokinlerin inflamatuar yanıtın oluşumunda rolleri vardır. Ayrıca bu sitokinler, sistemik akut-faz reaksiyonlarını stimüle eder (Güner, Özmen, & Bayındır, 1997; Kumar Vd., 2009).

Mikro-dolaşım ("no reflow" fenomeni)

Mikrodolaşım (terminal vasküler yatak) arteriol ve venül arasında yer alan, koordineli bir etkileşimin gerçekleştiği damar kesimidir (Segal, 2005). İskemiden sonra reperfüzyon sağlandığında, lökosit aktivasyonu ve iltihabi cevap gelişir. Aktive olmuş lökositler mikro dolaşımda birikirler. Bu birikme kollaps ve tıkanıklığa sebep olur. Ayrıca intertisyel sıvı birikimi ve azalmış endotel bağımlı vazodilatasyona bu duruma katkıda bulunur. Bu durum "no reflow" fenomeni olarak adlandırılır (Reffellmann, Hale, Dow & Kloner, 2003; Rezkalla & Kloner, 2002).

Hayvan deneylerine bakıldığında "no-reflow" alanlarında mikrovasküler yatakta lökosit sayısında artış meydana geldiği gözlenmiştir. Lökosit-endotel adezyonu, endotelde şişme ve daha fazla lökosit adezyonuyla sonuçlanır. Ayrıca bu tıkanmada, endotel hücrelerinin trombositler ve monositler ile etkileşimleri de söz konusudur. Lökosit-trombosit adezyonunda ise trombositler sub-endotelial alanda birikirler ve endotel ayrılmasına neden olurlar. Bu yapışmış trombositler, selektin ve integrinler aracılığı ile, daha fazla lökositin trombositlere yapışmasını sağlarlar (Boztosun, Güneş, & Kıрма, 2006; Kuijper vd., 1996).

İR'a Bağlı Gelişen Uzak Organ Hasarı

Doku reperfüzyon sonucu, başlangıçtaki iskemik hasara katılmayan organlarda da hasar gelişerek, multiple organ disfonksiyon sendromu (MODS) oluşur (Teke vd., 2008).

Multiple organ disfonksiyon sendromunda oluşan sistemik inflamasyon hemen hemen her organda hasar oluşturur. Fakat ilk oluşan akciğer yetmezliğidir. MODS' a bağlı oluşan akciğer hasarı; akut akciğer hasarı olan hafif disfonksiyondan, ağır solunum yetmezliği veya akut solunumsal Distress sendromuna (ARDS) kadar değişen klinik tabloya sahiptir. MODS' a bağlı oluşan akciğer hasarını, mikrovasküler geçirgenlik artışının ve alveol sıvısı nötrofil birikiminin oluşturduğu düşünülmektedir. MODS' a bağlı oluşan hasar sadece akciğerlerde değil, aynı zamanda karaciğer, böbrek, santral sinir sistemi, gastrointestinal sistem ve miyokartta da hasar oluşturabilir (Carden & Granger, 2000; Teke vd., 2008).

İR' a bağlı uzak organ disfonksiyonunu açıklayacak birkaç mekanizma düşünülmektedir:

- 1) Ksantin Oksidaz
- 2) Lökositler
- 3) İnflamatuar Mediyatörler

1. Ksantin Oksidaz: Ksantin oksidaz, İR'a bağlı uzak organ hasarına katkıda bulunan önemli bir faktördür. Ksantin oksidaz (XO), süperoksit ve hidrojen peroksit üretiminde önemli rol oynar. İskemi reperfüzyon modellerinde, plazmadaki XO artışı ile uzak organ hasarı arasında korelasyon bulunmuştur. XO enzim aktivitesinin artmasıyla birlikte, vasküler sistemin tümünde SOR maruziyetin ve yaygın endotel aktivasyonu meydana gelir. Ayrıca XO, endotel hücre yüzeyi glikozaminoglikanlarına bağlanarak hücre yüzeyinde yoğunlaşır. Bu da sitotoksik etki oluşturur (Carden & Granger 2000; Teke vd., 2008).

2. Lökositler: Nötrofiller, O_2^- ve H_2O_2 üreterek, H_2O_2 ve klorür iyonlarından hipoklorik asit oluşumunu katalizleyen myeloperoksidaz salgırlar. Aktive olmuş nötrofiller, endotelial bazal membran bileşenlerini ve endotelial bariyer fonksiyonunu sürdüren bileşke proteinlerini parçalayabilen güçlü proteazlar üretiminde rol oynar. İskemik dokuda biriken aktif lökositler, reperfüzyon periyoduyla birlikte sistemik dolaşıma geçerler ve uzak organ hasarında rol oynarlar (Carden & Granger, 2000; Teke vd., 2008).

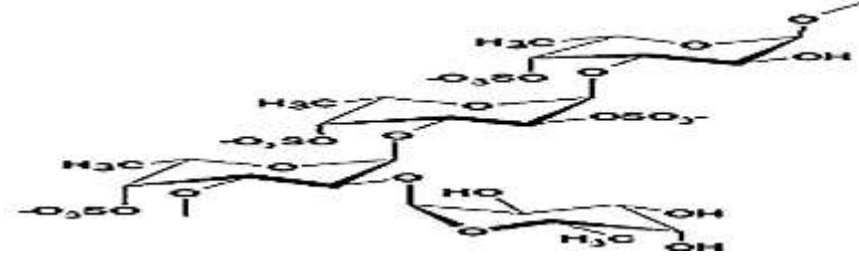
3. İnflamatuar Mediyatörler: Dokular iskemi sonrasında, dolaşan nötrofillerin aktive edebilen inflammatuar mediyatörler üretir. Bir dokuda oluşan İR, inflammatuar araçların sistemik düzeylerinin artmasına ve lökosit-endotel-trombosit etkileşimine neden olarak, uzak organ vasküler disfonksiyonunu oluşturur (Carden & Granger, 2000; Teke vd., 2008).

1-Fukoidin

Yapısı

Fukoidinler, L-fukoz ve sülfat ester gruplarını önemli oranlarda içeren polisakkarit yapısındaki bileşiklerdir. Kahverengi deniz yosununda, ayrıca deniz kestanesi ve deniz salatalığı gibi bazı deniz omurgasız bileşenlerinde bulunmaktadır. Bu polisakkarit ilk olarak 1913 yılında Kylin tarafından deniz kahverengi alglerinden izole edildiğinde "Fukoidin" olarak adlandırıldı. Günümüzde IUPAC kurallarına göre "Fukoidan" olarak adlandırılır, ama bazıları da Fukan, fukosan ya da sülfatlı fukan olarak adlandırmaktadır (Bilan vd., 2002; Chizhov vd., 1999; Li, Lu, Wei & Zhao, 2008).

Kylin ilk olarak 1913 de Fukoidin izole ettiğinden beri, farklı kahverengi deniz yosunlarında gelen Fukoidinler yapıları araştırıldı. Kahverengi deniz yosunlarının çeşitli türlerinden oluşan Fukoidinler, örneğin temelde fukoz ve sülfatın oluşturduğu Fucus vesiculosus gibi basit kimyasal bileşimleri vardır. Fakat çoğu Fukoidinler kimyasal bileşimleri karmaşıktır. Bunlar fukoz ve sülfatın yanı sıra, aynı zamanda diğer monosakaritler (mannoz, galaktoz, glikoz, ksiloz, vb.) ve üronik asitler (aldoz şekerlerden altıncı karbondakinin okside olması ile oluşan şeker asitleri), hatta asetil grupları ve protein içerir (Li vd., 2008).



Şekil 6-8: Fukoidin kimyasal yapısı (Senthilkumar, Manivasagan, Venkatesan, & Kim, 2013).

Fukoidin'in Biyolojik Etkileri

Antikoagülan etkisi

Fukoidinin en çok çalışılan özelliği antikoagülan aktivitesidir. Birçok araştırma Fukoidinin antikoagülan aktivitesinin sülfat içeriğine, pozisyonuna, molekül ağırlığı ve şeker kompozisyonu ile ilgili olabileceğini göstermiştir. Yüksek sülfat içeriği, Fukoidinin yüksek antikoagülan aktivitesini gösterir. Qiu ve arkadaşları aşırı sülfatlanmış Fukoidinin, normal insan sitrat plazmasında ki prothrombin süresini iki katına ve pıhtılaşma önleyici aktivitesini ise dört katına çıkardığını bildirmiştir (Sinurat & Marraskuranto, 2013; Qiu, Amarasekara & Doctor, 2006).

Antiinflamatuvar etkisi

Fukoidin potansiyel olarak pleiotropik anti-inflamatuvar etkiler de bulunur. Bu etkiyi; selektinleri, komplemanları ve enzim aktivesini inhibe ederek meydana getirir (Fitton, 2011).

Fukoidin, her ikisi de sülfatlanmış oligosakaritler ile etkileşime giren L- veya P-Selektin için bir ligand olarak görev yapar. Fukoidin P ve L selektini önleyerek, lökosit adezyonunu inhibe eder. Böylece kalp, karaciğer, böbrek gibi bütün organlarda inflamasyonu azaltır (Berteau & Mulloy, 2003; Fitton, 2011).

Kompleman sistemi; patojenlerin temizlenmesine ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesine yardım eden proteinlerden meydana gelen bir kaskat sistemidir. Kompleman sistemi; C1' den C9' a kadar sub-ünitleriyle birlikte, yaklaşık olarak 30 tane proteinden meydana gelir. C1 ve C4 spesifik antikor oluşturmasına karşı, C3 ve C5 lökositlerin kemotaksisini sağlar. Fukoidin klasik C3 konvertazın oluşumunu engelleyebilmektedir. Bu pro-inflamatuvar anaflatoksinlerin üretimini engelleyebilir (Fitton, 2011).

Antioksidan etkisi

Birçok çalışma Fukoidinin antioksidan etkisi olduğunu göstermektedir. Fukoidin, doğal bir antioksidandır ve serbest radikal aracılı hastalıkların önlenmesi için büyük bir potansiyele sahiptir. Antioksidan aktivitesi, Fukoidinin molekül ağırlığı ve sülfat içeriği ile ilgilidir (Li vd., 2008). Fukoidin, süperoksit radikalleri ve hipoklorik asit üzerinde süpürücü etkiye sahiptir (Sinurat & Marraskuranto, 2013).

12- Referans/Kaynak: Wikipedia, Fucoïdan

Fucoïdan is a [sulfated polysaccharide](#) (MW: average 20,000) found mainly in various species of [brown algae](#) and brown [seaweed](#) such as [mozuku](#), [kombu](#), [bladderwrack](#), [wakame](#), and [hijiki](#) (variant forms of fucoïdan have also been found in animal species, including the [sea cucumber](#)). Fucoïdan is used as an ingredient in some [dietary supplement](#) products.

Fucoïdan designates a group of certain fucose-containing sulfated polysaccharides (FCSPs) that have a backbone built of (1→3)-linked α -l-fucopyranosyl or of alternating (1→3)- and (1→4)-linked α -l-fucopyranosyl residues, but also include sulfated galactofucans with backbones built of (1→6)- β -d-galactand/or (1→2)- β -d-mannopyranosyl units with fucose or fuco-oligosaccharide branching, and/or glucuronic acid, xylose or glucose substitutions. These FCSPs offer several potentially beneficial bioactive functions for

humans. The bioactive properties may vary depending on the source of seaweed, the compositional and structural traits, the content (charge density), distribution, and bonding of the sulfate substitutions, and the purity of the FCSP product. The preservation of the structural integrity of the FCSP molecules essentially depends on the extraction methodology which has a crucial, but partly overlooked, significance for obtaining the relevant structural features required for specific biological activities and for elucidating structure-function relations.^[1]

Research

There are at least two distinct forms of fucoidan: F-fucoidan, which is >95% composed of sulfated [esters of fucose](#), and U-fucoidan, which is approximately 20% [glucuronic acid](#).

The physiological and biochemical effects of fucoidan have been examined in several small-scale [in vitro](#) and animal studies. In a small study of [rabbits](#), F-fucoidan injected intramuscularly was reported to inhibit [neointimal hyperplasia](#), or re-narrowing of the artery, after placement of stents in the [iliac arteries](#).^[2] and induce [apoptosis](#) in isolated human [lymphoma cell lines](#) in vitro.^[3] It has been hypothesized that these two effects may involve a common mechanism, but the evidence is inconsistent and no mechanism for the putative induction of apoptosis by fucoidan has been identified.^[4] A study in rats indicated that pre-treatment with fucoidan increases mortality subsequent to meningitis infection.^[5] In a clinical study, orally-ingested [Undaria](#)-derived-fucoidan was reported to produce a small increase in the total number of [CD34+](#) cells, and a more pronounced increase in the proportion of CD34+ cells that expressed [CXCR4](#) (connected to over 23 types of cancers). The authors of the study hypothesized that the ability of fucoidan to mobilize hematopoietic cells with high levels of CXCR4 expression could be clinically valuable.^[6]

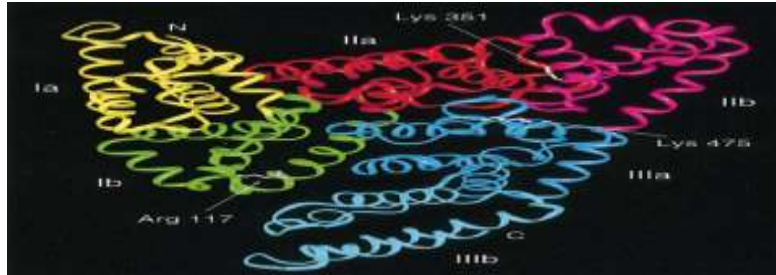
YORUM

Fucoidin ile yapılan çalışmalarda menenjit durumlarında mortaliteyi arttırdığı belirtilmekte, buna karşın akdi vurgularda sunmaktadır. Total CD34 hücrelerini (Konsantre Growth Faktör/CGF-Kök Hücre) arttırdığı, 23 kanser türü için etkili olabileceği ve ayrıca CXCR4 (Kemokin Reseptörü, Akılcı reseptör; stromal kaynaklı Faktör-1/SDF-1, olarak mobilize ettiği için önemli olabileceği ifade edilmektedir.

Bu Doktora tezinin Fukoidin konusuna önemli katkı sağladığı görülmektedir.

2. İskemi Modifiye Albümin (İMA)

İnsan serum albümini, kanda en fazla bulunan proteindir. Plazma proteinlerinin %60'ını oluşturur ve karaciğerde sentezlenir. Serum albümin konsantrasyonu 3.5-5.3 gr/dL dir. İnsan serum albümini 585 amino asitlik primer zincirden meydana gelmiştir. 17 disülfid köprüsü ve bir serbest sistein amino asidi içermektedir (Sugio, Kashima, Mochizuki, Noda & Kobayashi, 1999).



Şekil 6-9: İnsan serum albüminin şematik yapısı (Sugio vd., 1999)

Albüminin yapısındaki son aminoasit terminalinin, bakır, nikel, kobalt gibi ağır metalleri bağlama kapasitesi vardır. İskemi durumunda meydana gelen; hipoksi, asidoz ve serbest radikal hasarı bu metallerin albüminin N-terminaline bağlanmalarını azaltır. Akut iskemik durumlarda, albüminin N-

terminal bölgesinde metal bağlama kapasitesi azalır ve “iskemi modifiye albümin” IMA oluşur (Christenson vd., 2001; Karagöl, Karagöl, Kıyıcı & Keleş, 2012).

Bakır ve demir fizyolojik olarak kanda bol miktarda bulunur. Bu moleküller; dolaşımında transferin, albümin, seruloplazmin gibi taşıyıcılarına bağlı olarak ya da intrasellüler ortamda bulunurlar. Vücutta herhangi bir bölgede iskemi başlamasından kısa bir süre sonra serbest bakır ve demir konsantrasyonları artar. Bu artışın nedeni, taşıma proteinlerine bağlı olan bakır ve demirlerin bağlandıkları proteinlerden veya intrasellüler ortamdan dolaşıma salınmasıdır (Chevion vd., 1993).

3. Kitotriozidaz (CHIT)

Kitin, β -1,4 bağlı N-asetil-glukozamin polimeridir. Dünyada selülozdan sonra en fazla bulunan polisakkarittir. Kitin, birçok canlı türünün kabuğunda, birçok böceğin sindirim kanalının duvarında yapısal eleman olarak yer almaktadır (Elias, Homer, Hamid & Lee, 2005; Renkema, Boot, Muijsers, Donker-Koopman & Aerts, 1995).

İnsan vücudunda yapısal eleman olarak kitin bulunmaz. Ayrıca insan vücudunun, kitini sentez veya metabolize ettiğine dair herhangi bir bilgi bulunmamaktadır. Bundan dolayı, kitinaz enziminin de bulunmaması beklenir, fakat insan genomunda kitinaz ve benzeri proteinleri kodlayan GH18 ailesine ait 8 adet gen tespit edilmiştir (Funkhouser & Aronson, 2007; Fusetti vd., 2002). Hollak ve ark. 1994 yılında semptomatik Gaucher hastalarının plazmalarında 100 ile 1000 kat arasında kitinaz aktivitesinin arttığını saptamışlardır. Bu kitinaza , “kitotriozidaz” (CHIT) adını vermişlerdir (Hollak, Van Weely, Van Oers & Aerts, 1994).

Kitotriozidaz ise, N-asetil-D-glukozamin dallanmamış polimeri kitini parçalayabilen bir grup enzim olan memeli kitinaz ailesinin bir üyesidir. Selektif olarak aktiflenmiş makrofaj ve nötrofillerden salgılanır (Madazli, Kucur, Gezer, Isman & Bulut, 2008).

Kitotriozidazın fizyolojik fonksiyonu tam olarak açıklanamamasına rağmen, son bulgular immün yanıt ve inflamatuvar süreçle ilgili mekanizmalarla ilgili olduğunu ve kitin içeren patojenlere karşı konakçı savunmasında yer aldığını belirtmektedir (Michelakakis, Dimitriou & Labadaridis, 2004). CHIT enzimi, özel uyarılara cevap olarak, aktiflenmiş makrofajlardan ve nötrofillerden (fagositlerden) salınır. İnsan aktive olmamış monosit ve lenfositlerinde belirgin sentez ve sekresyonu bulunmamaktadır (Boot vd., 1999).

Yapılan çalışmalarda; IL-10'un immün yanıt olarak aktive olmuş makrofajlarda CHIT gen ekspresyonunu suprese ettiği, fakat interferon gama (IFN- γ) ve TNF- α 'nın CHIT gen ekspresyonunu arttırdığı belirtilmiştir (Isman, Hobert, Thompson & Natowicz, 2008).

4. Myeloperoksidaz (MPO)

MPO insan polimorfonükleer lökositlerinde bol miktarda bulunmaktadır. MPO polimorfonükleer lökositlerin ve monositlerin eozinofiller granüllerinde depolanır. MPO sentezleme yeteneğini kaybetmiş makrofajlar içinde, MPO ya tek başına ya da nötrofillerin endositozu ile hücre içerisine alınırlar. Hücre aktivasyonu ve degranülasyonunun sırasında, MPO fagositik vakuol içine salınabilmesinin yanı sıra ekstraselüler alana da salınabilir (Lau & Baldus, 2006).

Nötrofillerin aktive olması; O_2^- , H_2O_2 ve OH^- salınımını oluşturur. Nötrofillerde ki myeloperoksidaz enziminin etkisiyle hidrojen peroksit klorlanarak hipokloröz asiti meydana getirir. Ayrıca nötrofil sitoplazmasındaki granüllerde elastaz, kollajenaz ve katepsin gibi bulunan proteaz yapısındaki enzimler de doku hasarının meydana gelmesinde katkı sağlarlar ($H_2O_2 + Cl^- \xrightarrow{\text{dönüşme}} HOCl + OH^-$) (Arumugam, Shiels, Woodruff, Granger & Taylor, 2004; Hampton, Kettle & Winterbourn, 1998; Karmeli, Okon & Rachmilewitz, 1996).

5. Malondialdehit (MDA)

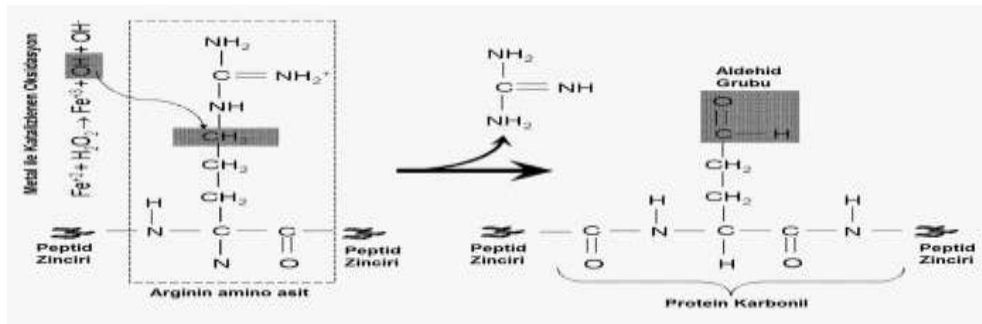
Biyolojik moleküllerin hepsi serbest radikaller tarafından etkilenirler. Fakat lipitler serbest radikal hasarından en fazla etkilenen biyo-moleküllerdir. Hücre membranında bulunan kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle tepkimeye girer ve Peroksidasyonu ürünlerini oluştururlar. Çoklu doymamış yağ asitlerinin ve kolesterolün, serbest oksijen radikalleri aracılığıyla oksidatif hasarlanmasına lipit Peroksidasyonu denilmektedir. Hücre membran hasarının önemli bir nedenidir ve membran geçirgenliğini etkileyerek hücre içinde aşırı Ca^{+2} birikimine neden olur. Hücre membranı disfonksiyonunda, hücre şişmesi ve hücre ölümü meydana gelir.

Lipit peroksidasyonu üç basamakta oluşmaktadır.

- Birinci basamakta; serbest radikalın çoklu doymamış yağ asitlerinin metil grubuna saldırısı ile lipit molekülündeki alkilik hidrojen kopartılır ve alkil radikali oluşur. Alkil radikali de O_2 'le tepkimeye girer ve OH^* radikali oluşturur.
- İkinci aşamada; radikal membran lipitleri moleküler O_2 'le reaksiyona girer ve lipit peroksit radikalleri oluşur. Lipit peroksit radikalleri hücre membranının da bulunan çoklu doymamış yağ asitleri ile reaksiyona girerek, yeni lipit radikallerini oluşturur ve kendileri de açığa çıkan H atomlarını alarak lipit peroksitlerine dönüşmektedir.
- Lipit peroksidasyonu, lipit hidroperoksitlerin aldehit ve diğer karbonil bileşiklerine dönüşmesiyle sona ermektedir. Bu ürünlerden biri olan malondialdehit (MDA) Malondialdehit, lipid peroksidasyonunda bir son üründür ve oksidatif hasarın düzeyini göstermede kullanılır (Cui, Luo, Xu & Ven Murthy, 2004; Kaklıkkaya vd., 2010).

6. Protein karbonil / Protein Sülfidril (PCO/P-SH)

Protein karbonil, protein oksidasyonunun en iyi göstergesidir. Demir ve bakır gibi kolay indirgenen ve oksitlenen iyonlar proteinlerde katyon bağlayıcı bölgelere bağlanıp, hidrojen peroksit (H_2O_2) ve süperoksit anyonu (O_2^-) ile reaksiyon verebilirler. Bu reaksiyon sonucunda lizin, arginin, prolin ve histidin gibi aminoasitlerin amin yan zincirleri karbonillere dönüşür (Şekil 2.7.). SOR' lerinin proteinlerle etkileşimi sonucunda histidin, prolin, arjinin ve lizin gibi çok sayıda aminoasitlerin amin yan zincirleri karbonillere dönüşür ve PCO ürünleri meydana gelir (Aslan, Cort & Yucel, 2008).



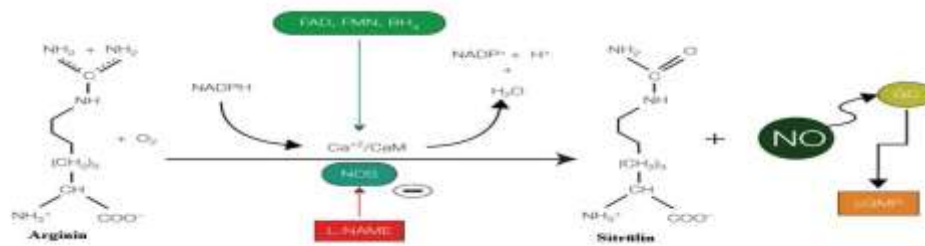
Şekil 6-10: Proteinlerin karbonilasyonu (Aslan vd., 2008)

Oksidatif protein hasarı, protein karbonil düzeylerindeki artış ve protein tiyol düzeylerindeki azalma ile karakterizedir. Ayrıca serbest radikaller proteinlerdeki tiyol gruplarının oksidasyonuna yol açarak oksidatif protein hasarı meydana getirirler. Protein tiyoller (P-SH) peroksidasyonu başlatan oksidanları tutarak, antioksidan fonksiyonlarını gösterir. Protein SH grupları oksidasyon zincirini kırma özelliğine sahip olan önemli antioksidanlardandır (Köken, Kahraman, Serteser & Gökçe, 2004; Levine, 2002; Stadtman & Levine, 2003).

7. Nitrik Oksit (NO)

Nitrik oksit, biyolojik membranlardan kolayca difüze olabilen hem otokrin hem de parakrin özellikte haberci bir moleküldür. Nitrik oksit, antitrombotik, antiproliferatif ve antioksidan özellikte biyolojik etki gösterir. NO renksiz bir gazdır ve yüksek konsantrasyonlarda oksijensiz ortamda suda erime gösterir. Ancak düşük konsantrasyonlarda oksijen varlığında bile stabildir (Jobgen, Fried, Fu, Meininger, & Wu, 2006; Türköz & Özerol, 1997).

Nitrik oksit, NOS enziminin katalizlediği reaksiyonla, fizyolojik pH'da bazik bir amino asit olan L-argininden meydana gelir (Şekil 2.8.) Nitrik oksit sentaz (NOS) çok kompleks bir enzimdir. Nitrik oksit sentaz, plazma membranı, sitoplazma, nukleus, endoplazmik retikulum ve mitokondri hücrelerinde bulunabilir (Freire, Guimarães, Leal, & Pereira, 2009; Jobgen vd., 2006).



Şekil 6-11: Nitrik Oksit Sentezi (Freire vd., 2009) (NADPH; Nikotinamid adenin dinükleotid, BH₄; fosfat tetrahidrobiopterin, FMN ; flavin mononükleotid, FAD; flavin adenin dinükleotid, L-NAME; N-omega-nitro-L-arginin metil ester, Ca²⁺/CaM; Kalsiyum/kalmodulin, cGMP; siklik guanozin monofosfat, GC;guanilat siklaz)

Endojen vazodilatör olan endotel kaynaklı nitrik oksit etkisini çözünür guanilat siklazın uyarılması ile cGMP oluşturarak göstermektedir. NO kan akımının damarlara yaptığı mekanik kuvvet sonucu endotelden salınır. Norepinefrin, endotelin, anjiotensin II ve serotoninin gibi, vazokonstriktör mevcuttur. NO' in salınması bu etkilere karşı koyar. NO, kan basıncının düzenlenmesi, savunma mekanizmaları, düz kas gevşemesi, immün düzenlemede rol oynar ve yapısında eşlenmemiş elektron bulundurmasından dolayı bir radikaldir. Nitrik oksitin süperoksit anyonu ile reaksiyonu sonucunda peroksinitrit anyonu (ONOO⁻) meydana gelir. Peroksinitrit anyonu, oksidatif olarak çok daha fazla aktif olan, DNA'nın kırılmasına ve lipid oksidasyonuna neden olan güçlü bir oksidandır (Valko vd., 2007)

8. Katalaz (CAT)

Katalaz peroksizomlarda çok miktarda bulunmasına rağmen, sitozolde ve mikrozomal fraksiyonda az miktarda bulunur. Katalaz enzimi hidrojen peroksiti, su ve oksijene çevirir. Böylece OH⁻ iyonu oluşmasına neden olan, H₂O₂'in ortadan kalkmasını sağlar ($2 H_2O_2 \xrightarrow{\text{dönüşme}} 2 H_2O + O_2$) (Rodriguez vd., 2004).

Yüksek turn-over hızına sahip bir enzim olan, bir molekül katalaz bir dakikada ~6 milyon molekül H₂O₂'i oksijen ve suya dönüştürebilir (Valko, Rhodes, Moncol, Izakovic, & Mazur, 2006).

Hem içeren temel enzimlerden biri olan katalaz, hidrojen peroksitin su ve moleküler oksijene katalizlendiği yer olan peroksizomlarda bulunur. Katalazın antioksidan olarak işve görür. Bunlardan biri; Cu ve Fe iyonları tarafından katalizlenen Fenton reaksiyonu ile H₂O₂'ten OH⁻ radikali oluşma riskini azaltmaktır (Nordberg & Arner, 2001).

Bazı Çalışmalar

Yenidoğan Döneminde iskemi kaskatını kırma konusunda bazı çalışmalar bulunmaktadır.

1) Zencefilin (Zingiber officinale) Necrotizan Enterocolit tedavisinde kullanımı: C. Tanman, U. Çakır, U. Serkant, H. İ. Yakut, E. Çakır, U. Ateş. 25. UNEKO Kongresi, 2017.

Amaç: Antiinflamatuvar, antimikrobiyal, antioksidan, lipid peroksidasyonunda azalma sağlama, immünomodülatör, sitoprotektif, rejeneratif etkileri, minimal doku etkisi olması nedeniyle ratlar/sıçanlar üzerinde deney modeli yenidoğan Wistar rat yavrusu olarak kullanılmıştır.

Metot: Otuz yenidoğan Wistar rat yavrusu NEK, NEK + zencefil ve kontrol olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. NEK, intraperitoneal lipopolisakkarit injeksiyonu, enteral formüle ile beslenme, hipoksihiperoksi ve soğuk stres maruziyet ile oluşturulmuştur. NEC + zencefil grubundaki yavrulara 1000 mg/kg/g 1 dozda zencefil oral yoldan uygulandı. Proksimal kolon ve ileum eksize edildi. Histopatolojik, immünohistokimyasal (apoptoz için TUNEL, kaspaz 3 ve 8) ve biyokimyasal incelemeler ksantin oksidaz (XO), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), malonaldehit (MDA) ve miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesi, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-a), interlökin 1 Beta (IL-1 β), interlökin 6 (IL-6) aktivitesi değerlendirildi.

Bulgular: NEK grubuyla karşılaştırıldığında NEC+ zencefil grubundaki rat yavrularında daha iyi klinik hastalık skorları ve kilo artışı vardı (p <0.05). Makroskopik değerlendirmede, histopatolojik ve apoptoz değerlendirmesi (TUNEL, kaspaz 3,9), bağırsak hasarının şiddeti, NEC + zencefil grubunda NEKe kıyasla anlamlı derecede düşüktü (p <0.05). Zencefil uygulanan grupta doku TNF-a, IL-1 β ve IL-6 konsantrasyonlarının önemli ölçüde azaldığı görüldü (P <0.05). Doku GSH-Px ve SOD düzeyleri NEK + zencefil grubunda anlamlı olarak korundu (p <0.05). Ancak NEK + zencefil grubunun doku XO, MDA ve MPO seviyeleri NEC grubuna göre anlamlı derecede düşüktü (P <0.05).

Sonuç: Zencefil, NEKteki bağırsak hasarının şiddetini önemli ölçüde azalttığı ve yeni bir tedavi seçeneği olabileceği sonucuna varıldı.

2) ZENCEFİL (ZİNGİBER OFFİCİNALE) HİPEROKSİ VE ENFLAMASYON NEDENİYLE OLUŞAN CİDDİ AKCİĞERİN HASARINI ENGELLEMEDİR. A. Çifci, C. Tayman, H. İ. Yakut, H. Halil, E. Çakır, U. Çakır, S. Aydemir. 25. UNEKO Kongresi, 2017.

Amaç: Prematür bebeklerde hiperoksi ve inflamasyona bağlı akciğer hasarı bronkopulmoner displazinin (BPD) gelişiminin önemli bir nedenidir. Bazı klinik ve deneysel çalışmalar, zencefil (Zingiber officinale) bileşimlerinin ve tüm ekstraktlarının antiinflamatuvar antimikrobiyal, antioksidan ve lipid peroksidasyonunu azalma, immünomodülatör, anti-fibrotik, sitoprotektif / rejeneratif etkilerinin olduğunu ve çeşitli akciğer hastalıklarında kullanılabilir olduğunu kanıtlamıştır. Ayrıca yüksek dozlarda dahi insan ve hayvanlar üzerinde yan etkisinin çok az olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada hiperoksi ve enflamasyona maruz bırakılan sıçan yavrularında zencefilin akciğer hasarı üzerinde yararlı etkilerini saptamayı amaçladık.

Yöntem: Otuz altı yenidoğan Wistar rat, hiperoksi (%95 O₂) + lipopolisakkarit (LPS), hiperoksi + LPS + zencefil ve kontrol (%21 O₂) olmak üzere rastgele 3 gruba ayrıldı. Hyperoxia + LPS + zencefil grubundaki yavrular, çalışma süresi boyunca günlük 1000 mg/kg'lık bir dozda oral zencefil kullandı. Rat akciğer dokularında histopatolojik, immünokimyasal (alfa-SMA ve lameller body protein) biyokimyasal değerlendirmelerin total antioksidan durumu (TAS), total oksidan durumu (TOS), malondialdehit (MDA), miyeloperoksidaz (MPO), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-a), interlökin 1 Beta (IL-1 β), interlökin 6 (IL-6) ve kaspaz-3 aktiviteleri çalışıldı.

Bulgular: Hiperoksi + LPS + zencefil grubunda kilo alımının ve sağkalım oranı daha yüksek olduğu gösterildi (P <0.05). Histopatolojik ve immünokimyasal değerlendirmede, akciğer hasarının şiddeti, hiperoksi + LPS + zencefil grubunda daha az olduğu, ayrıca apoptoz (kaspaz-3 için ELİSA) anlamlı derecede azalma olduğu bulundu (P <0.05). Doku TAS düzeyleri önemli ölçüde korunduğu ve TOS, MDA, MPO düzeylerinin hiperoksi + LPS + zencefil grubunda anlamlı derecede düşük olduğu görüldü (P <0.05). Zencefil uygulanan grupta doku TNF-a, IL-1 β ve IL-6 konsantrasyonlarının önemli ölçüde azaldığı görüldü (P <0.05).

Sonuç: Zencefilin etkili bir şekilde akciğer hasarını azalttığı ve akciğeri hipoksi ve inflamasyona bağlı ciddi hasardan koruduğu gösterildi. Bu nedenle zencefil, BPD tedavisinde alternatif bir seçenek olabileceği sonucuna varılmıştır.

3) PREMATÜRE BEBEKLERDE PROFİLAKTİK PROBİYOTİK DESTEĞİNİN İNTESTİNAL MİKROBİYOTA ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI: NON RANDOMİZE ÇİFT-KÖR, KONTROLLÜ ÇALIŞMA. S. Nassar, Ç. Altunok, İ. M. Akın, M. Korachi, M. Çetinkaya, Ş. Güven, Y. Ekinci. 25. UNEKO Kongresi, 2017.

Amaç: Nekrotizan enterokolit(NEK) prematüre bebeklerde önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olup, multifaktöryel patogenezinde intestinal maturasyondaki immaturite ile birlikte intestinal mikrobiyota değişiklikleri sorumlu tutulmaktadır. Probiyotiklerin, pretermelerde NEK gelişimini engellediği ve intestinal flora üzerinde immünomodülatör etkilerinin olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada; prematüre bebeklerdeki Bifidobacterium animalis subsp. Lactis suplementasyonunun intestinal mikrobiyota, NEK insidansı ve evresi üzerine olan etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu prospektif çalışma 3 farklı yeni doğan yoğun bakım(YDYB) ünitesinde, eş zamanlı, olarak yürütüldü. Grup I'deki 20 prematüre bebeğe minimal enteral beslenme (MEB) sonrasında Bifidobacterium animalis subsp. Lactis, 2,5x 10⁹ CFU/gün, Grup II'deki 20 prematüre bebeğe ise plasebo 4 hafta süreyle verildi. Grup III'deki 20 sağlıklı term yenidoğan anne sütü ile beslendi. Bebeklerin demografik ve NEK ile ilgili verileri kaydedildi. İntestinal mikrobiyota değişikliklerinin belirlenmesi için tüm bebeklerden doğumdan sonraki ilk 72 saatte ve 1. ayın sonunda gaita örnekleri alınarak qPCR tekniğiyle intestinal florada bulunan Bifidobacterium spp., Enterococcus spp., Enterobacteriaceae & Lactobacillus bakteri gruplarının ve Candida albicans'ın sayımı ve intestinal kolonizasyonu incelendi.

Bulgular: Probiyotik alan grupta, 3. evre NEK'e ilerleme engellenirken (p>0.05), 1. ayın sonunda gaitada B. lactis kolonizasyon oranı 67% olarak bulundu. Ayrıca, Enterobacteriaceae grubu bakteri sayı ve kolonizasyonu istatistiksel olarak diğer gruplara göre probiyotik suplementasyonu alan grupta önemli derecede düşük oranlar gösterdi (p=0.0187).

Sonuç: Bu çalışmada; YDYB ünitesinde B. lactis 'in profiltik olarak ÇDDA'lı bebeklere verilmesinin, kullanılan geniş spektrumlu antibiyotiklere rağmen bifidobakteri hakimiyetinde intestinal flora oluşumunu sağladığı ve 1 aylık süre sonunda Enterobacteriaceae gibi patojen mikroorganizmaların kolonizasyonunu engellediği gösterilmiştir

4) PRETERM İNFANTLARDA FARKLI ANTENATAL STEROİD DOZLARININ NEONATAL MORBİDİTE VE MORTALİTE İLE İLİŞKİSİ. M. Büyüktiryaki, F. N. Sarı, H. Bezirganoğlu, N. Okur, E. A. Dizdar, N. Uraş, F. E. Canpolat, Ş. S. Oğuz. 25. UNEKO Kongresi, 2017.

Amaç: Gestasyon yaşı <30 hafta olan preterm infantlarda antenatal steroid uygulamaları (tam, kısmi veya hiç) ile Neonatal morbidite ve mortalite arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Yöntem: Gözlemsel retrospektif Kohort çalışmaya gestasyon yaşı <30 hafta olan 616 preterm infant alındı. Çalışmaya alınan infantların demografik ve klinik özellikleri değerlendirildi. Farklı ANS dozlarına maruz kalmanın Neonatal morbidite ve mortaliteyle ilişkisi araştırıldı.

Bulgular: Antenatal steroid verilmeyen grupta 199, kısmi ANS (tek doz) alan grupta 143 ve tam doz ANS alan grupta 274 preterm infant vardı; sırasıyla ortanca (çeyrekler arası aralık) gestasyon yaşı 28 (27-29.2), 28.2 (27-29.2), 28.4 (27.3-29.2) hafta; ortanca (çeyrekler arası aralık) doğum ağırlıkları 1080 (890-1260), 1030 (870-1250), 1065 (890-1210) gram idi. Tam doz ANS alan grupta RDS sıklığı diğer gruplara göre daha düşük olarak bulundu (sırasıyla; %56,6, %67,3, %74,3). Tam doz ANS grupta, ANS almayan ve kısmi ANS alan gruba göre mortalitede azalma saptanmakla birlikte (sırasıyla; %18,6, %17,6 ve %12,8), fark anlamlı değildi. Ciddi intraventriküler kanama (%9,5, %11,9, %8,4), ölüm veya şiddetli intraventriküler kanama (%23,6, %25,9, %18,2), ölüm veya nekrotizan enterokolit (%19,1, %20,9, %15,9), ölüm veya bronkopulmoner Displazi (%32,2, %30,4, %24,5) açısından ANS almayan, kısmi veya tam doz ANS alan gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları tam doz verilemese bile, Neonatal sonuçlar üzerinde potansiyel faydaları nedeniyle kısmi de olsa ANS verilmesini desteklemektedir.

5) NEKROTİZAN ENTEROKOLİTE YENİ BİR BELİRTEÇ: ENDOKAN. U. Çakır, C. Tayman, H. Halil, M. Büyüktiryaki, E. Yarcı, Y. Yılmaz, Ş. S. Oğuz. 25. UNEKO Kongresi, 2017.

Amaç: Nekrotizan Enterokolit (NEK) özellikle prematürelde yaklaşık %7-10 oranında görülen gastrointestinal sistemin (GIS) acil bir durumdur. NEK'te biyomarkerlar erken tanıyı kolaylaştırıp, şiddet ve prognozunu ön görmede kullanılabilir. Bir proteoglikan olan Endocan inflamatuvar hastalıklarda önemli bir rol oynadığı ve başlıca pulmoner ve böbrek endotel hücre kaynaklıdır. Bu çalışmada seri şekilde ölçülen serum Endocan düzeylerinin NEK şiddeti ve takibinde kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamızda ≤ 1500 g ve ≤ 32 hafta doğan, klinik, laboratuvar, radyolojik ve opere ise patolojik olarak kanıtlanmış evre ≥ 2 NEK olan hastalar çalışma grubuna alınmıştır. NEK olan hastalardan 0. gün (tanı anında), 3. ve 7. günde serum CRP, IL6, Endocan düzeylerine bakılmıştır. Aynı haftadaki klinik, laboratuvar ve radyolojik olarak NEK bulguları olmayan stabil prematüre infantlar kontrol grubuna alınmıştır.

Bulgular: Evre ≥ 2 NEK olan hastalarda kontrol grubuna göre serum Endocan, CRP, IL-6'nin düzeyinin yükseldiği, kontrolde Endocan'ın arttığı, CRP ve IL6'nın düştüğü, cerrahi NEK'te CRP ve IL-6 artarken, Endocan'ın düştüğü bulunmuştur ($p < 0.05$).

Sonuç: Seri olarak ölçülen endocan seviyeleri ciddi NEK olgularında yükselmektedir ve cerrahi NEK'te düşmektedir. Cerrahi NEK olan hastalarda serum endocan düzeyinin takipte düşmesi ve cerrahi ihtiyacı açısından uyarıcı olabileceği tespit edildi. Endocan NEK'in tanı ile takibi ve cerrahi NEK'i ön görmede bir belirteç olarak kullanılabilir.

Sonuç

İskemide oluşan kaskatların kendi kendilerine oluşturduğu zararlardan kurtarmak için yaklaşımlar giderek yoğunlaşmaktadır.

Nekrotizan Enterokolit yaklaşımında da sorun gelişince, Abdominal Kompartıman Sendromu oluşunca, distansiyonu ilk planda gözlenince başlanacak probiyotiklerden tam yararlanılması daha düşük olasılıklıdır. Özellikle ufak prematürelere hemen anne sütü ile birlikte probiyotiklerin verilmesi, floranın oluşması ve pozitif etkileşimin oluşması gereklidir. Bebeğe verilmese bile anneye verilmesi, (yoğurt, ayran içmesi) anne sütünün Mikrobiyom seleksiyonu ile etkinlik sağlanabilecektir. Her mikrobiyotanın vücuttaki yeri ve işlevinin farklı olduğu unutulmamalıdır. Bazı çalışmalarda etkisiz ajan ile yaklaşım sonucunda NEK için olumlu sonuç sağlanmadığı gözlenmiştir.

Kaynaklar

- 1) Acworth, I. N., & Bailey, B. (1995). *The handbook of oxidative metabolism*: ESA, Incorporated.
- 2) Arumugam, T. V., Shiels, I. A., Woodruff, T. M., Granger, D. N., & Taylor, S. M. (2004). The role of the complement system in ischemia-reperfusion injury. *Shock*, 21(5), 401-409.
- 3) Arumugam, T. V., Magnus, T., Woodruff, T. M., Proctor, L. M., Shiels, I. A., & Taylor, S. M. (2006). Complement mediators in ischemia-reperfusion injury. *Clinica Chimica Acta*, 374(1), 33-45.
- 4) Aslan, M., Cort, A., & Yucel, I. (2008). Oxidative and nitrative stress markers in glaucoma. *Free Radical Biology and Medicine*, 45(4), 367-376.
- 5) Berlett, B. S., & Stadtman, E. R. (1997). Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *Journal of Biological Chemistry*, 272(33), 20313-20316.
- 6) Berry, C. E., & Hare, J. M. (2004). Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *The Journal of physiology*, 555(3), 589-606.
- 7) Berteau, O., & Mulloy, B. (2003). Sulfated fucans, fresh perspectives: structures, functions, and biological properties of sulfated fucans and an overview of enzymes active toward this class of polysaccharide. *Glycobiology*, 13(6), 29R-40R.
- 8) Bilal, M. S., & Sarioğlu, T. (1992). İskemik Miyokard İnjurisi ve İntraoperatif Miyokard Korunmasına Genel Bir Bakış. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi*, 1(2), 118-126.
- 9) Bilan, M. I., Grachev, A. A., Ustuzhanina, N. E., Shashkov, A. S., Nifantiev, N. E., & Usov, A. I. (2002). Structure of a fucoidan from the brown seaweed *Fucus evanescens* C. Ag. *Carbohydrate Research*, 337(8), 719-730.
- 10) Boot, R. G., van Achterberg, T. A., van Aken, B. E., Renkema, G. H., Jacobs, M. J., Aerts, J. M., & de Vries, C. J. (1999). Strong induction of members of the chitinase family of proteins in atherosclerosis chitotriosidase and human cartilage gp-39 expressed in lesion macrophages. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 19(3), 687-694.
- 11) Boztosun, B., Güneş, Y., & Kirma, C. (2006). Review Current management of no-reflow. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*, 6, 255-260.

- 12) Brandão, M. L., Roselino, J. E., Piccinato, C. E., & Cherri, J. (2003). Mitochondrial alterations in skeletal muscle submitted to total ischemia. *Journal of Surgical Research*, 110(1), 235-240.
- 13) Carden, D. L., & Granger, D. N. (2000). Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *The Journal of pathology*, 190(3), 255-266.
- 14) Carroll, M. V., & Sim, R. B. (2011). Complement in health and disease. *Advanced drug delivery reviews*, 63(12), 965-975.
- 15) Chapp, A. (2012). *Indole based antioxidants for the treatment of ischemia reperfusion injury*. (master of science), Michigan Technological University.
- 16) Chevion, M., Jiang, Y., Har-El, R., Berenshtein, E., Uretzky, G., & Kitrossky, N. (1993). Copper and iron are mobilized following myocardial ischemia: possible predictive criteria for tissue injury. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90(3), 1102-1106.
- 17) Chizhov, A. O., Dell, A., Morris, H. R., Haslam, S. M., McDowell, R. A., Shashkov, A. S., Usov, A. I. (1999). A study of fucoidan from the brown seaweed *Chorda filum*. *Carbohydrate Research*, 320(1), 108-119.
- 18) Christenson, R. H., Duh, S. H., Sanhai, W. R., Wu, A. H., Holtman, V., Painter, P., & Morris, D. L. (2001). Characteristics of an albumin cobalt binding test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multicenter study. *Clinical chemistry*, 47(3), 464-470.
- 19) Collard, C., Lekowski, R., Jordan, J., Agah, A., & Stahl, G. (1999). Complement activation following oxidative stress. *Molecular immunology*, 36(13), 941-948.
- 20) Cui, K., Luo, X., Xu, K., & Ven Murthy, M. (2004). Role of oxidative stress in neurodegeneration: recent developments in assay methods for oxidative stress and nutraceutical antioxidants. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 28(5), 771-799.
- 21) Cuzzocrea, S., & Reiter, R. J. (2001). Pharmacological action of melatonin in shock, inflammation and ischemia/reperfusion injury. *European journal of pharmacology*, 426(1), 1-10.
- 22) Cuzzocrea, S., Riley, D. P., Caputi, A. P., & Salvemini, D. (2001). Antioxidant therapy: a new pharmacological approach in shock, inflammation, and ischemia/reperfusion injury. *Pharmacological reviews*, 53(1), 135-159.
- 23) Diepenhorst, G. M., van Gulik, T. M., & Hack, C. E. (2009). Complement-mediated ischemia-reperfusion injury: lessons learned from animal and clinical studies. *Annals of surgery*, 249(6), 889-899.
- 24) Elias, J. A., Homer, R. J., Hamid, Q., & Lee, C. G. (2005). Chitinases and chitinase-like proteins in T_H2 inflammation and asthma. *Journal of allergy and clinical immunology*, 116(3), 497-500.
- 25) Eltzschig, H. K., & Collard, C. D. (2004). Vascular ischaemia and reperfusion injury. *British medical bulletin*, 70(1), 71-86.
- 26) Fitton, J. H. (2011). Therapies from fucoidan; multifunctional marine polymers. *Marine drugs*, 9(10), 1731-1760.
- 27) Freire, M. A. M., Guimarães, J. S., Leal, W. G., & Pereira, A. (2009). Pain modulation by nitric oxide in the spinal cord. *Frontiers in neuroscience*, 3(2), 175.
- 28) Funkhouser, J. D., & Aronson, N. N. (2007). Chitinase family GH18: evolutionary insights from the genomic history of a diverse protein family. *BMC evolutionary biology*, 7(1), 96.
- 29) Fusetti, F., von Moeller, H., Houston, D., Rozeboom, H. J., Dijkstra, B. W., Boot, R. G., & van Aalten, D. M. (2002). Structure of human chitotriosidase implications for specific inhibitor design and function of mammalian chitinase-like lectins. *Journal of Biological Chemistry*, 277(28), 25537-25544.
- 30) Girotti, A. W. (1998). Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effector action in biological systems. *Journal of lipid research*, 39(8), 1529-1542.
- 31) González-Amaro, R., Diaz-González, F., & Sánchez-Madrid, F. (1998). Adhesion molecules in inflammatory diseases. *Drugs*, 56(6), 977-988.
- 32) Granger, D. N., & Kubes, P. (1994). The microcirculation and inflammation: modulation of leukocyte-endothelial cell adhesion. *Journal of Leukocyte Biology*, 55(5), 662-675.
- 33) Granger, D. N. (1988). Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol*, 255(6 Pt 2), H1269-1275.
- 34) Grisham, M. B., Granger, D. N., & Lefer, D. J. (1998). Modulation of leukocyte-endothelial interactions by reactive metabolites of oxygen and nitrogen: relevance to ischemic heart disease. *Free Radical Biology and Medicine*, 25(4), 404-433.
- 35) Gubitosi-Klug, R. A., Talahalli, R., Du, Y., Nadler, J. L., & Kern, T. S. (2008). 5-Lipoxygenase, but not 12/15-lipoxygenase, contributes to degeneration of retinal capillaries in a mouse model of diabetic retinopathy. *Diabetes*, 57(5), 1387-1393.
- 36) Gutteridge, J. (1995). Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clinical chemistry*, 41(12), 1819-1828.
- 37) Gümüştaş, K., & Atukeren, P. (2008). Oksidatif ve nitrozatif stresin psikiyatrik bozukluklarla ilişkisi. *İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Türkiye'de Sık Karşılaşılan Psikiyatrik Hastalıklar Sempozyum Dizisi*, 62, 329-340.
- 38) Güner, İ., Özmen, D., & Bayındır, O. (1997). Sitokinler. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 17(2), 65-74.
- 39) Hampton, M. B., Kettle, A. J., & Winterbourn, C. C. (1998). Inside the neutrophil phagosome: oxidants, myeloperoxidase, and bacterial killing. *Blood*, 92(9), 3007-3017.

- 40) Hollak, C., Van Weely, S., Van Oers, M., & Aerts, J. (1994). Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. *Journal of Clinical Investigation*, 93(3), 1288.
- 41) Homer-Vanniasinkam, S., Crinnion, J., & Gough, M. (1997). Post-ischaemic organ dysfunction: a review. *European journal of vascular and endovascular surgery*, 14(3), 195-203.
- 42) Isman, F., Hobert, J. A., Thompson, J. N., & Natowicz, M. R. (2008). Plasma chitotriosidase in lysosomal storage diseases. *Clinica Chimica Acta*, 387(1), 165-167.
- 43) Jobgen, W. S., Fried, S. K., Fu, W. J., Meininger, C. J., & Wu, G. (2006). Regulatory role for the arginine-nitric oxide pathway in metabolism of energy substrates. *The Journal of nutritional biochemistry*, 17(9), 571-588.
- 44) Kaklıkkaya, İ., Menteşe, Ü., Koramaz, İ., Altun, G., Menteşe, A., Çakıroğlu, Y., & Özcan, F. (2010). Deneysel iskemi reperfüzyon modelinde, etil pirüvat uygulamasının sonuçları. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi*, 18(4), 310-314.
- 45) Karagöl, C., Karagöl, H. İ. E., Kırıyıcı, A., & Keleş, S. (2012). Çocuklarda Akut Astım Atağında İskemi Modifiye Albumin Düzeyleri. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 6(3).
- 46) Karmeli, F., Okon, E., & Rachmilewitz, D. (1996). Sulphydryl blocker induced gastric damage is ameliorated by scavenging of free radicals. *Gut*, 38(6), 826-831.
- 47) Köken, T., Kahraman, A., Serteser, M., & Gökçe, Ç. (2004). Hemodiyaliz ve oksidatif stres. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 5, 9-13.
- 48) Kuijper, P., Torres, H. G., Van Der Linden, J., Lammers, J., Sixma, J., Koenderman, L., & Zwaginga, J. (1996). Platelet-dependent primary hemostasis promotes selectin-and integrin-mediated neutrophil adhesion to damaged endothelium under flow conditions. *Blood*, 87(8), 3271-3281.
- 49) Kumar, V., Abbas, A. K., Fausto, N., & Aster, J. C. (2009). *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, Professional Edition: Expert Consult-Online*: Elsevier Health Sciences.
- 50) Kumar, V., Abbas Abul, K., & Aster, J. C. (2014). *Robbins Temel Patoloji*.
- 51) Lau, D., & Baldus, S. (2006). Myeloperoxidase and its contributory role in inflammatory vascular disease. *Pharmacology & therapeutics*, 111(1), 16-26.
- 52) Levine, R. L. (2002). Carbonyl modified proteins in cellular regulation, aging, and disease. *Free Radical Biology and Medicine*, 32(9), 790-796.
- 53) Li, B., Lu, F., Wei, X., & Zhao, R. (2008). Fucoidan: structure and bioactivity. *Molecules*, 13(8), 1671-1695.
- 54) Li, C., & Jackson, R. M. (2002). Reactive species mechanisms of cellular hypoxia-reoxygenation injury. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 282(2), C227-C241.
- 55) Madazli, R., Kucur, M., Gezer, A., Isman, F., & Bulut, B. (2008). Chitotriosidase and YKL-40 in normal and pre-eclamptic pregnancies. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 100(3), 239-243.
- 56) Michelakakis, H., Dimitriou, E., & Labadaridis, I. (2004). The expanding spectrum of disorders with elevated plasma chitotriosidase activity: an update. *Journal of inherited metabolic disease*, 27(5), 705-706.
- 57) Miller, D. M., Buettner, G. R., & Aust, S. D. (1990). Transition metals as catalysts of "autoxidation" reactions. *Free Radical Biology and Medicine*, 8(1), 95-108.
- 58) Morgan, E. N., Boyle, E. M., Yun, W., Kovachic, J. C., Canty, T. G., Chi, E., Verrier, E. D. (1999). Platelet-activating factor acetylhydrolase prevents myocardial ischemia-reperfusion injury. *Circulation*, 100(suppl 2), II-365-II-368.
- 59) Nielsen, F., Mikkelsen, B. B., Nielsen, J. B., Andersen, H. R., & Grandjean, P. (1997). Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life-style factors. *Clinical chemistry*, 43(7), 1209-1214.
- 60) Nordberg, J., & Arner, E. S. (2001). Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. *Free Radical Biology and Medicine*, 31(11), 1287-1312.
- 61) Paschen, W. (2000). Role of calcium in neuronal cell injury: which subcellular compartment is involved? *Brain research bulletin*, 53(4), 409-413.
- 62) Qiu, X. D., Amarasekara, A., and Doctor, V. (2006). Effect of oversulfate ion on the chemical and biological properties of fucoidan. *Carbohydrate Polymers*. 63, 224-228.
- 63) Reffelmann, T., Hale, S. L., Dow, J. S., & Kloner, R. A. (2003). No-reflow phenomenon persists long-term after ischemia/reperfusion in the rat and predicts infarct expansion. *Circulation*, 108(23), 2911-2917.
- 64) Reiter, R. J. (1998). Oxidative damage in the central nervous system: protection by melatonin. *Progress in neurobiology*, 56(3), 359-384.
- 65) Renkema, G. H., Boot, R. G., Muijsers, A. O., Donker-Koopman, W. E., & Aerts, J. M. (1995). Purification and characterization of human chitotriosidase, a novel member of the chitinase family of proteins. *Journal of Biological Chemistry*, 270(5), 2198-2202.
- 66) Rezkalla, S. H., & Kloner, R. A. (2002). No-reflow phenomenon. *Circulation*, 105(5), 656-662.
- 67) Rodriguez, C., Mayo, J. C., Sainz, R. M., Antolin, I., Herrera, F., Martin, V., & Reiter, R. J. (2004). Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin. *Journal of pineal research*, 36(1), 1-9.
- 68) Segal, S. S. (2005). Regulation of blood flow in the microcirculation. *Microcirculation*, 12(1), 33-45.
- 69) Seyhan, Gülen P, M.A. Aksit. (2016). Yaşamsal Döngü, *Türk Dünyası Uygulama ve Araştırma Merkezi Yenidoğan Dergisi*, 1(1), 40-58.

- 70) Siemionow, M., & Arslan, E. (2004). Ischemia/reperfusion injury: a review in relation to free tissue transfers. *Microsurgery*, 24(6), 468-475. doi: 10.1002/micr.20060
- 71) Siemionow, M., & Arslan, E. (2004). Ischemia/reperfusion injury: a review in relation to free tissue transfers. *Microsurgery*, 24(6), 468-475.
- 72) Sinurat, E., & Marraskuranto, E. (2013). Fucoïdan From Brown Seaweed And Its Bioactivity. *Squalen, Bulletin of Marine and Fisheries Postharvest and Biotechnology*, 7(3).
- 73) Stadtman, E., & Levine, R. (2003). Free radical-mediated oxidation of free amino acids and amino acid residues in proteins. *Amino acids*, 25(3-4), 207-218.
- 74) Sugio, S., Kashima, A., Mochizuki, S., Noda, M., & Kobayashi, K. (1999). Crystal structure of human serum albumin at 2.5 Å resolution. *Protein engineering*, 12(6), 439-446.
- 75) Şener, G., & YEĞEN, B. Ç. (2009). İskemi reperfüzyon hasarı. *Klinik Gelişim*, 22(3), 5-13.
- 76) Teke, Z., Kabay, B., & Özden, A. (2008). İskemi-reperfüzyon hasarının patofizyolojisi. *Pamukkale Tıp Dergisi*, 1, 65-72.
- 77) Türköz, Y., & Özerol, E. (1997). Nitrik oksit'in etkileri ve patolojik rolleri. *Journal of Turgut Özal Medical Center*, 4(4), 453.
- 78) Uz, E., Yılmaz, H. R., Iraz, M., Fadilloğlu, E., Özyurt, H., Söğüt, S., & Biyoloji, İ. Ü. F.-E. F. (2002). Deneysel Karaciğer İskemi-Reperfüzyon Oluşturulan Sıçanlarda E Vitamini Ve Kafeik Asit Fenetil Ester'in (Cape) Metabolik Enzimlere Etkileri. (2), 77-82.
- 79) Wikipedia: <https://en.wikipedia.org/wiki/Fucoïdan>, April 2014.
- 80) Valko, M., Rhodes, C., Moncol, J., Izakovic, M., & Mazur, M. (2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-biological interactions*, 160(1), 1-40.
- 81) Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T., Mazur, M., & Telsler, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 39(1), 44-84.
- 82) Yarsan, E. (1998). Lipid peroksidasyon olayı ve önlenmesine yönelik uygulamalar. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 9(1), 89-95.
- 83) Zimiani, K., Guarnier, F. A., Miranda, H. C., Ehara Watanabe, M. A., & Cecchini, R. (2005). Nitric oxide mediated oxidative stress injury in rat skeletal muscle subjected to ischemia/reperfusion as evaluated by chemiluminescence. *Nitric Oxide*, 13(3), 196-203.

