

Deneysel Araştırma

Böbrek İskemi-Reperfüzyon Hasarında Antioksidan Olarak Prostoglandin E₁ (PGE₁) Kullanımının İncelenmesi: Deneysel Çalışma

Enver OZAN^a, Leyla KOYUTÜRK, Tansel SAPMAZ

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, ratlarda deneysel olarak oluşturulan sol böbrek iskemi-reperfüzyon hasarında, antioksidan olarak intramusküler PGE₁ kullanımının ışık mikroskopik ve biyokimyasal etkilerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: 28 adet erişkin, Wistar albino cinsi dişi rat, estrus fazında, rastgele dört gruba ayrıldı. Grup 1 kontrol, Grup 2, sol renal arter 60 dakika klemplenecek iskemi, oluşturuldu. Grup 3, bir saat iskemi-bir saat reperfüzyon uygulandı. Grup 4 bir saat iskemi uygulanıp bir saatlik reperfüzyondan 15 dakika önce 20mcg/kg/IM PGE₁ verilen grup. Tüm ratlardan alınan sol böbrek doku örnekleri ışık mikroskopik inceleme için %10'luk formaldehit solüsyonuna konuldu. Işık mikroskopik inceleme glomerül yapısında ve tübül yapıdaki bozuklukların varlığı açısından histolojik olarak değerlendirildi.

Bulgular: Işık mikroskopik incelemede sol böbrekte iskemi yapılan grupta, kontrol grubuna göre anlamlı olarak hasar tesbit edildi. En şiddetli hasar ise, iskemi-reperfüzyon grubunda tesbit edildi. PGE₁ kullandığımız grupta hasar, iskemi-reperfüzyon grubundan daha az idi.

Sonuç: Sol böbrekte iskemi oluşturmak dokuda hasarlanmaya yol açmakta, iskemi-reperfüzyonda ise bu hasarlanma daha da artmaktadır. PGE₁ kullanımı bu hasarlanmaları anlamlı olarak azaltmaktadır. Bu nedenle böbrekte iskemi-reperfüzyon hasarında PGE₁ kullanılabilir. ©2004, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Anahtar kelimeler: Böbrek, iskemi-reperfüzyon, antioksidan, ışık mikroskopu, PGE₁

ABSTRACT**An Investigation on the Effects of Prostoglandin E₁ as Antioxidant in Experimental Renal Ischemia Reperfusion Injury**

Objective: In this study, we investigated the effects of intramuscular use of PGE₁ in experimental left renal ischemia-reperfusion injury in rats histologically and biochemically.

Materials and Methods: 28 adult female Wistar rats with regular estrous cycles were randomly divided into 4 groups. Group 1 was the control group. Group 2, ischemia was produced for 60 minutes. Group 3, 60 minutes, ischemia was produced and then 60 minutes reperfusion. Group 4; ischemia and reperfusion was produced for 60 minutes. Before fifteen minutes of reperfusion 20 mcg/kg/IM PGE₁ was performed. For light microscopic investigation, renal samples put into %10 formaldehyde solutions. Glomerular and tubular injury was histologically determined with light microscopy.

Results: Light microscopic investigations showed that the renal damage in the ischemia group was more than the control group. But the most extensive damage occurred at ischemia-reperfusion group. In PGE₁ group the damage was less than ischemia-reperfusion group.

Conclusion: In our study, the histological and biochemical analyses revealed that PGE₁ was an effective antioxidant in experimental renal ischemia-reperfusion injury in rats to reduce the damage. ©2004, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Key words: Renal ischemia-reperfusion, antioxidant, light microscopy, PGE₁

Bir organa gelen kan akımının çeşitli nedenlerle (özellikle vasküler cerrahi işlemler ve organ transplantasyonu esnasında) yetersiz hale gelmesine veya durmasına iskemi denir. İskemi sonucunda doku hipokside kalır ve hipoksik doku hasarı ortaya çıkar. İskeminin uzun sürmesi sonucunda hücrelerin bütünlüğü kaybolur hatta hücre ölüm meydana gelir. Reperfüzyon ise dokunun kanlanmasının yeniden başlamasıdır. İskemik bir dokuda kan akımının yeniden başlaması durumunda (reperfüzyon), özellikle dokuya gelip yerleşen polimorfonükleer lökositler (PMNL) tarafından salınan serbest oksijen radikalleri (SOR) dokudaki yıkımı artırıcı etki yapar. Bu olaya reperfüzyona bağlı doku hasarı denir (1).

Serbest oksijen radikallerinin potansiyel zararlarına karşılık çok sayıda hücre koruyucu enzimleri ile karşı koyulur

ve antioksidan maddeler ile radikal hasarı sınırlandırılmaya çalışılır. Vücuttaki hücre antioksidan enzimler, antioksidan maddeler ve serbest radikallerin birbirleri arasındaki ilişki bir denge oluşturmaktadır (2,3).

Hücre içinde oksijenin metabolize edildiği her yerde, antioksidanlar, oksijen ara metabolitlerini azaltmak için hızlı ve spesifik (enzimatik) olarak çalışırlar. Antioksidan savunmada öncelikle etkili olanlar enzimatik antioksidanlardır. Bunlar superoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz (GSHPx) ve glutatyon redüktaz gibi enzimlerdir (4).

Prostoglandinler böbrekte çok önemli işlevlere sahiptir. Hem renal medulla hem de renal korteks prostoglandinleri sentez eder. Fakat medullanın sentez kapasitesi korteksinkinden çok daha büyüktür. PGE₁, PGE₂ ve

^a Yazışma Adresi: Dr. Enver Ozan, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, 23119 ELAZIĞ
Tel: 0424 237 00 00 / 3226 e-mail: eoan@firat.edu.tr

prostasiklin (PGI₂) vazodilatör etkileri yoluyla glomerül filtrasyonu artırır. Bu prostaglandinler aynı zamanda su ve sodyum atılımını da artırır. Su klirensindeki artış muhtemelen, antiüretik hormonun adenil siklaz üzerindeki etkisini azaltması nedeniyle olur. Natriüretik etkinin, distal tübülde sodyum rezorpsiyonunun doğrudan inhibisyonu ile ya da artmış medüller kan akımı ile olup olmadığı kesin değildir (5).

PGE₁, vazodilatör bir prostoglandin olup, özellikle iskemi-reperfüzyon deneylerinde hasarlı organda oksijen tüketimini ve süperoksit anyon üretimini azaltır (6,7).

Natori S ve ark. (8) hepatik iskemi-reperfüzyonda PGE₁'in, lökositlerin endotelyuma yapışmasını önleyerek IR hasarını azalttıklarını tespit etmişlerdir. PGE₁'in lökosit adezyonunu önleme mekanizmasının ise ICAM-1 üzerinden olduğunu saptamışlardır.

Lloberas N ve ark. (9), antioksidan tedavinin postiskemik renal oksidatif stresi, platelet aktive edici faktör (PAF) ve PAF benzeri lipidleri ve renal dokuya lökosit infiltrasyonunu azaltarak yaralanmayı azalttığını saptamışlardır.

Ratlarda, deneysel olarak oluşturulan sol böbrek iskemi-reperfüzyon hasarında, antioksidan olarak intramüsküler PGE₁ kullanımının etkisinin ışık mikroskopik ve oksidan-antioksidan sistemler üzerine etkileri incelenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu deneysel çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında, 200-250 gr ağırlığındaki erişkin dişi Wistar Albino cinsi 28 rat üzerinde yapıldı.

Etik kurul kararı alınmasını takiben, ratlar dört gruba bölünerek, deney sonuna kadar beşerli ve ikişerli kafeslerde tutuldu. Hayvanların beslenmesinde standart pellet yemi ve şehir içme suyu kullanıldı. Operasyonda, ratlarda sol böbrek iskemisi oluşturmak için östrus fazında, hilustaki damarlar klemlenerek iskemi sağlandı. Altmış dakikalık iskemi takiben 60 dakikalık reperfüzyon uygulandı.

Ratlara operasyondan 18 saat önce sadece su içmelerine izin verildi. Vajinal smear takiplerinde östrus fazında olduğu saptanan ratlara genel anestezi oluşturmak amacı ile, kloralhidrat 400 mcg/kg/ intramüsküler (IM) olarak uygulandı. Operasyondan yaklaşık 2 dakika (dk) kadar önce karın traşi yapılan hayvanlarda operasyon sahası %10 Povidon İdine ile temizlendi. Yalnızca insizyon uygulanacak saha açık kalacak şekilde steril olarak örtüldü. Steril aletler kullanılarak orta hat karın insizyonu ile laparotomi yapıldı. Sol böbrek, hilus seviyesinde vasküler klemp kullanılarak 60 dk. iskemi edildi. Altmış dakika iskemi takiben 60 dakika reperfüzyon uygulandı. Kontrol grubunda, sadece batına girilerek böbrek doku örnekleri alındı. 2. Grupta, 60 dakika böbrek iskemisi uygulandıktan sonra reperfüzyon ve tedavi uygulaması yapılmadı. 3. Grupta, 60 dk.lık böbrek iskemisini takiben 60 dk. reperfüzyon uygulandı ve herhangi bir tedavi verilmedi. 4. Grupta, böbrek iskemisi uygulandıktan sonra reperfüzyondan 15 dk önce 20 mcg/kg dozda PGE₁, (prostavaşin 20 µgr/ml, Schwarz-Pharma Mainheim, Almanya) intramüsküler olarak uygulandı, 60 dk. reperfüze edildi.

Sol böbrek dokusu, ışık mikroskop takibi için %10'luk formaldehit içinde tespit edilerek rutin takip işlemlerinden geçirildi. Parafin bloklara gömülen dokulardan 5 µm

kalınlığında kesitler alındı. Alınan kesitler deparafinize edilerek Hematoksilen-Eozin (H-E) ve Periodik asit shiff (PAS) boyası ile boyanarak ışık mikroskopunda değerlendirildi.

Işık mikroskopik inceleme glomerül yapısında ve tübüler yapıdaki bozuklukların varlığı açısından oluşturduğumuz histolojik grade skalasına göre (yok=0 puan, var=1 puan, çok var=2 puan) değerlendirildi.

Örneklerin biyokimyasal olarak incelenmesi:

Doku MDA Düzeyleri: Lipid peroksidasyonunun son ürünü olan malonildialdehid (MDA) tayini, dokuda Ohkawa (10) tarafından belirlenen yöntemle spektrofotometrik olarak yapıldı.

Plazma Lipid Peroksit (LPO) Ölçümü: Lipid peroksidasyonunun son ürünü olan malonildialdehid (MDA) tayini, plazmada Satoh (11) ve Yagi'den (12) modifiye edilen bir yöntemle spektrofotometrik olarak Shimadzu UV-1201 spektrofotometresi kullanılarak yapıldı.

Eritrosit Süperoksit Dismutaz (SOD) Tayini:

Eritrosit SOD enzim aktivitesi, Randox firmasının enzimatik metotla çalışan RANSOD adlı ticari kiti kullanılarak ölçüldü (13).

Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) Enzim Aktivitesi:

Eritrosit GSH-Px aktiviteleri, Randox Laboratories Ltd. United Kingdom ticari firmasının enzimatik-UV metotla çalışan RANSEL adlı ticari kiti (Katalog No: RS 504) ile Olympus AU-600 otoanalizöründe ölçüldü. Bu kit Paglia ve Valentine metodu (14) esas alınarak hazırlanmıştır.

İstatistiksel değerlendirme Kruskal Wallis analizi (SPSS, 9.0) kullanılarak yapıldı. P<0.05 bulunması durumunda Mann Whitney-U testi ile ikili karşılaştırmalar yapıldı. P<0.05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Tüm ratlarda deney başarılı. Sol böbreğin ışık mikroskopik incelemesinde, en şiddetli hasarın iskemi reperfüzyon uygulanan grupta (G3) olduğu tespit edildi (p<0.03, Mann Whitney U test). PGE₁ kullanımının hasarı hafiflettiği tespit edildi. Tüm grupların ışık mikroskopik sonuçlarına ait değerler Tablo 1'de gösterildi.

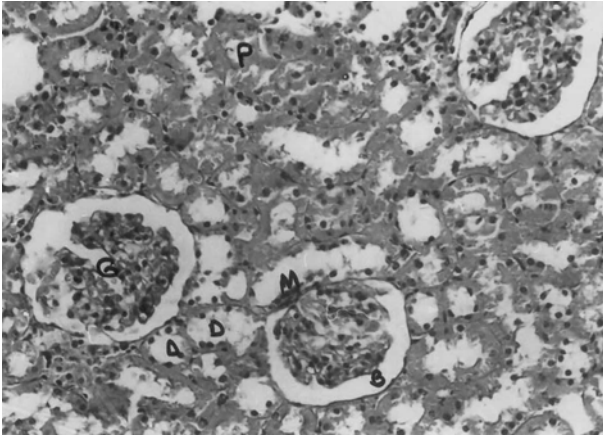
Tablo 1. Tüm grupların böbrek histolojisine ait ışık mikroskopik sonuçları. Değerler ortalama ± SD olarak belirtildi.

Parametre	G1(K)	G2(İ)	G3(İ-R)	G4	*
				(PGE ₁)	
Böbrek H+E (puan)	0.3±0.5 ³	1.4±0.5 ²	2.3±0.5 ¹	1±0.5 ³	*

*p<0.05, Kruskal Wallis Analizi.

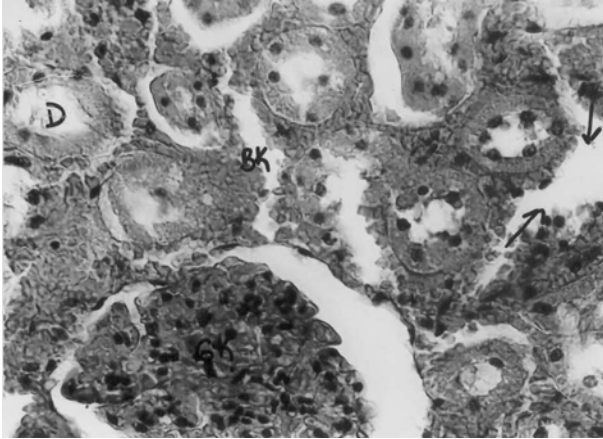
Not: Aynı satırdaki farklı rakamlar, ikili karşılaştırmalarda ortalamalar arasında anlamlı fark olduğunu göstermektedir (p<0.03, Mann Whitney U Testi). Rakamlandırmada ortalamalar büyükten küçüğe doğru sıralandı.

H-E uygulanmış kontrol gruplarında, böbrek dokusunun glomerül yapısı, Bowman kapsülü ve aralığı, proksimal ve distal tübüller normal yapı gösteriyordu (Şekil 1).



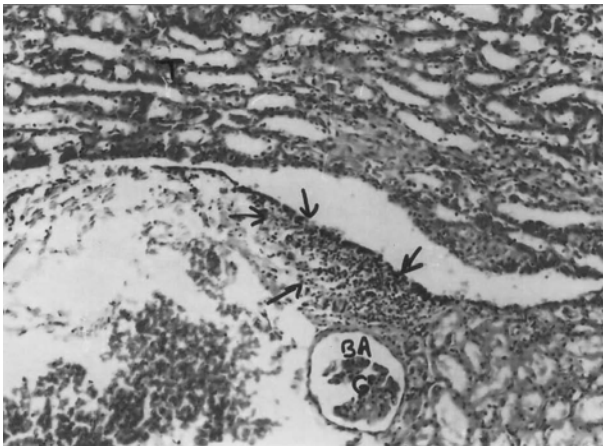
Şekil 1. H-E uygulanmış kontrol gruplarında, böbrek dokusunun Glomerül yapısı (G), Bowman kapsülü ve aralığı (B), Proksimal (P) ve Distal tübüller (D) normal yapı gösteriyordu .M: Makula densa. H.E.X 20.

İskemi grubunda, H-E ile boyamada, böbrek korteksinde bağ doku içerisinde ve glomerüllerde yaygın kanama alanları ve tübüller arasındaki yapıda genişlemeler tespit edildi (Şekil 2).



Şekil 2. İskemi grubunda, böbrek korteksinde bağ dokusu içerisinde ve glomerül yapısında yaygın kanama alanları ve tübüller arasındaki yapıda genişlemeler (oklar) tespit edildi

GK: Glomerül kanama alanları. D: Distal tübül. BK: Bağ dokudaki kanama alanları. H.E.X 40.



Şekil 3. İskemi-reperfüzyon (İ-R) grubunda, glomerül ve bağ dokusunda meydana gelen değişiklikler, daha da şiddetliydi.

İskemik glomerül yapısı (G), Bowman aralığında (BA) genişleme ve ara bağ dokuya polimorfonükleer hücre göçü (oklar) izlenmektedir. T: Tübüller arası yaygın kanama alanları. H.E.X 10.

İskemi-reperfüzyon (İ-R) grubunda, glomerül ve bağ dokusunda meydana gelen değişiklikler, daha da şiddetliydi. İskemik glomerül yapısı, bowman kapsül aralığında genişleme, PMNL hücre göçü, yaygın kanama alanları izlenmekteydi. Tübüler yapılarda parçalanmalar görüldü. (Şekil 3).

İ-R uygulanıp PGE₁ verilen grupta, tübüller yapılarındaki parçalanmalar ve kanama alanları İ-R kadar şiddetli değildi. Glomerül bazal membran yapısında az miktarda bozukluk izlendi (Şekil 4).



Şekil 4. İ-R uygulanıp PGE₁ verilen grupta,glomerul (G) ve tübüller yapıların (T) düzensiz görünümü olduğu, ancak tübüller yapılarındaki parçalanmalar ve kanama alanlarının İ-R kadar şiddetli olmadığı gözlenmektedir.TL: Tübül lümeni. H.E. X 40.

Lipid Peroksidasyon Ürünleri: Lipid peroksidasyonunun doku ve plazmadaki son ürünü malondialdehitdir. Doku ve plazma MDA düzeyi dokudaki hipoksik hasara bağlı olarak artar. İ-R grubunda gerek doku gerekse plazma MDA düzeyleri en yüksek iken, PGE1 grubunda, kontrol grubuna göre yüksek, iskemi grubuna göre düşük bulundu.

Tablo II'de doku ve plazma MDA düzeylerinin tüm gruplar arasındaki karşılaştırmaları gösterildi.

Tablo 2. Tüm grupların doku ve plazma MDA düzeylerine ait sonuçlar. Değerler ortalama \pm SD olarak belirtildi.

Parametre	G1(K)	G2(İ)	G3(İ-R)	G4 (PGE1) P
Doku MDA (nmol/g.yaş doku)	22 \pm 4 ⁴	33 \pm 2 ²	98 \pm 10 ¹	25 \pm 1.6 ^{3*}
Plazma MDA (nmol/L)	1.8 \pm 0.3 ⁴	2.7 \pm 0.4 ²	3.6 \pm 0.5 ¹	2 \pm 0.14 ^{3*}

*=p<0.05, Kruskal Wallis Analizi.

Not: Aynı satırdaki farklı rakamlar, ikili karşılaştırmalarda ortalamalar arasında anlamlı fark olduğunu göstermektedir (p<0.03, Mann Whitney U Testi). Rakamlandırmada ortalamalar küçükten büyüğe doğru sıralandı.

Antioksidan savunma sistemine ait biyokimyasal parametreler:

Antioksidan savunma sistemine ait olan eritrosit SOD ve GSH-Px düzeyleri İskemi-Reperfüzyon grubunda anlamlı olarak düşük bulundu. PGE1 grubunda kontrol grubuyla benzer bulundu. Tablo III'de eritrosit SOD ve GSH-Px düzeylerinin tüm gruplar arasındaki karşılaştırmaları gösterildi.

Tablo 3. Tüm grupların eritrosit SOD ve GSH-Px düzeylerine ait sonuçlar. Değerler ortalama \pm SD olarak belirtildi.

Parametre	G1(K)	G2(İ)	G3(İ-R)	G4 (PGE ₁)	P
SOD (IU/gHb)	2542 \pm 109 ¹	2001 \pm 10 ⁸	1357 \pm 117 ³	2271 \pm 256 ¹	*
GSH-Px (IU/gHb)	7.3 \pm 0.5 ¹	6.1 \pm 0.7 ²	3.7 \pm 0.4 ³	7.1 \pm 1.2 ¹	*

*p<0.05, Kruskal Wallis Analizi.

Not: Aynı satırdaki farklı rakamlar, ikili karşılaştırmalarda ortalamalar arasında anlamlı fark olduğunu göstermektedir (p<0.03, Mann Whitney U Testi). Rakamlandırmada ortalamalar küçükten büyüğe doğru sıralandı.

TARTIŞMA

Ratlarda, deneysel olarak oluşturulan iskemi-reperfüzyon hasarında PGE₁ kullanımının böbrek dokusundaki hasarlanmayı azalttığı tesbit edildi. Oksidan sistemin belirteçlerinde İ-R ve İ grubuna göre daha az artış, antioksidan sistem belirteçlerinde daha az düşme tespit edildi.

Tobimatsu M ve ark.ları (15) köpeklerde iskemiye bağlı akut renal yetmezlikte intravenöz PG E₁ uygulamış, kortexte daha az alanda tübül hücrelerinde nekroz gözlemiştir. Biz de PGE₁ uyguladığımız grupta İ ve İ-R grubuna göre tübül hücrelerinde daha az hasarlanma tespit ettik. Bulgularımız uyumludur.

Paller MS. ve ark. (16) yaptıkları çalışmada, bir prostoglandin analogu olan misoprostolün, iskemiye bağlı renal yaralanmada önemli derecede koruyucu olduğunu saptamıştır. İn vitro, iskemi ve reperfüzyona maruz bırakılan ve misoprostol ile tedavi edilen, proksimal tübül epitel hücre kültürlerinde hücre ölümünün sınırlı olduğu gözlenmiş, tedavi edilmeyen grupta, posthipoksik hücrelerde apikal membranda bozulma ve mikrovillüs kaybı izlenirken, misoprostol ile tedavi edilen grupta bu bulgular izlenmemiştir. Bizim çalışmamızda da PGE₁ ile tedavi edilen grupta edilmeyen gruba göre proksimal hücrelerin oldukça iyi korunduğu gözlenmiştir. Bulgularımız uyumludur.

Petrozza V ve ark. (17) deneysel olarak akut renal iskemi yapmışlar ve defibrotid vererek bunun koruyuculuğunu

KAYNAKLAR

- Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Temel patoloji. Çevikbaş U (Çeviren) 5. Baskı. İstanbul: Nobel ve Yüce, 1995.
- Delabar JM, Nicole A, D'auriol L et al. Cloning and sequencing of a rat CuZn Superoxide dismutase cDNA Eur J Biochem 1987;166:181-187.
- Slater TF. Free radical mechanisms in tissue injury. J Biochem 1984; 222;1-15.
- Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik etkileri. 1. Baskı Konya: Mimoso Yayınları.1995: 3-95.
- Kadayıfçı A. Dahiliye- Nefroloji. 1. Baskı Ankara: Atlas Kitapçılık. 2001: 199-299.
- Vargas AV, Krishnamurthi V, Masih R, Robinson AV, Schulak JA. Prostaglandin E1 attenuation of ischemic renal reperfusion injury in the rat J Am Coll Surg 1995;180:713-717.
- Olthoff KM, Wasef E, Seu P, Imagawa DK, Freischlag JA, Hart J et al. PGE1 reduces injury in hepatic allografts following preservation. J Surg Res 1991;50:595-601.
- Natori S, Fujii Y, Kurosawa H, Nakano A, Shimada H. Prostaglandin E1 protects against ischemia-reperfusion injury of

incelemişlerdir. Defibrotid, vasküler endotelten prostosiklinlerin (PGL₂) salınımına neden olarak profibrinolitik, antitrombotik ve trombolitik aktivitelerinden dolayı iskemide sitoprotektif özellik göstermiştir. Biz de iskemi-reperfüzyon uygulayıp, PGE₁'i verdiğimiz grupta, ilaç vermeden iskemi-reperfüzyon yaptığımız gruba göre hücrelerin korunmuş olduğunu gördük. Nedeni PGE₁'in sitoprotektif etkisi olabilir. Bulgularımız uyumludur.

Vargas AV ve ark. nın yaptığı çalışmada (6) ratlarda renal IR olayında PGE₁ uygulanmasının hasarı hafiflettiğini tespit etmişlerdir. Bulgularımız uyumludur.

Ayrıca Hong JP ve ark (18) muskükötanoz fleplerde IR hasarına karşı PGE₁ in etkisini incelemişler. İskemik flep derisi içine 1 mikrogram PGE₁ enjekte edilip 4 saat sonra reperfüze edilmiş grupta, reperfüzyondan sonra 24 saat ve 5 gün geçince, endotel yüzeyinde ICAM-1 ekspresyonunda azalma, reperfüzyondan 2 gün sonra lökosit adezyonunda anlamlı bir azalma saptamışlardır. Sonuçta PGE₁ in flep iyileşme oranını arttırdığı ve IR hasarını, lökosit endotelial hücre adezyonunu azaltarak hafiflettiğini saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da, PGE₁ in IR yaptığımız sıçanlarda etkili olduğu bulunmuştur. Etki nedeni lökosit adezyonunu azaltması olabilir. Nitekim, iskemi-reperfüzyon grubunda karşılaştığımız PMNL hücre infiltrasyonunu, PGE₁ grubunda daha az gözlemledik. Bulgularımız uyumludur.

Totsuka E ve ark. (19), köpeklerdeki hepatik iskemide, intraportal PGE₁ uygulanmasının intravenöz uygulanmasından daha koruyucu olduğunu tespit etmişlerdir. PGE₁'in renal arter verilmesi yolu ile etkilerinin güçlenebileceği kanaatindeyiz.

Sol böbrekte iskemi oluşturmak dokuda hasarlanmaya yol açmakta, iskemi-reperfüzyon ise bu hasarlanmayı daha da arttırmaktadır. PGE₁ kullanımı bu hasarlanmaları anlamlı olarak azaltmaktadır. Bu nedenle böbrekte iskemi-reperfüzyon hasarında PGE₁ kullanılabilir kanaatindeyiz.

Teşekkür: Bu çalışma FÜBAP tarafından desteklenen 567 no'lu tez projesinden hazırlanmıştır. Proje desteği sağlayan FÜBAP'a teşekkür ederiz.

the liver by inhibition of neutrophil adherence to endothelial cells Transplantation 1997; 64:1514-1520.

- Lloberas N, Torras J, Herrero-Fresneda I et al. Postischemic renal oxidative stress induces inflammatory response through PAF and oxidized phospholipids. Prevention by antioxidant treatment. FASEB J 2002; 16:908-910.
- Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. Anal Biochem 1979; 95:351-358.
- Satoh K.. Serum lipid peroxide in cerebrovascular disorders determined by a new colorimetric method. Clin Chim Acta 1978;90:37-43.
- Yagi K. Assay of blood plasma or serum methods in enzymology. Methods Enzymol 1984; 105:328-331.
- RANSOD SOD Tayin kiti. Randox laboratories Ltd. Diamond Road, Crumlin, Co. Antrim, UK, BT29+QY.56.1997.
- Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. J Lab Clin Med 1967; 70:158-169.

15. Tobimatsu M, Konomi K, Saito S, Tsumagari T. Protective effect of prostaglandin E1 on ischemia-induced acute renal failure in dogs. *Surgery* 1985; 98:45-53
16. Paller MS, Manivel JC. Prostaglandins protect kidneys against ischemic and toxic injury by a cellular effect. *Kidney Int* 1992; 42:1345-1354.
17. Petrozza V, Porta R, Franchitto A, Leuzzi G, Correr S, Carpino F. Renal ischemia and pharmacological prevention: experimental structural and ultrastructural observations. *Ital J Anat Embryol* 1994;99:189-199.
18. Hong JP, Chung YK, Chung SH. The effect of prostaglandin E1 versus ischemia-reperfusion injury of musculocutaneous flaps *Ann Plast Surg* 2001;47:316-321.
19. Totsuka E, Sasaki M, Takahashi K et al. The effects of intraportal prostaglandin E1 administration on hepatic warm ischemia and reperfusion injury in dogs. *Surg Today* 1995; 25:421-428.

Kabul Tarihi:16.09.2004