

Böbreklerin Basit-hipotermik Korunmasında Kaptopril'in Etkisi

THE EFFECT OF CAPTOPRIL ON SIMPLE-HYPOTHERMIC PRESERVATION OF KIDNEYS

Dr.Muhammed GHAEMİ, Dr.A.Özdemir AKTAN, Dr.Cumhur YEĞEN,
Dr.Asım CİNGİ, Dr.İmer OKAR*, Dr.Rıfat YALIN

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi ve Histoloji ve Embriyoloji ABD*, İSTANBUL

ÖZET

Amaç: İskemi reperfüzyon hasarında doku koruyucu özellikleri gösterilmiş olan Kaptopril ile zenginleştirilmiş EuroCollins solüsyonunun böbrek prezervasyonuna etkisini incelemektir.

Durum Değerlendirmesi: Kaptopril'in SOR tutucu özelliğe sahip olduğu ve ince barsak, böbrek ve karaciğer iskemisi reperfüzyon hasarında endotelin salınımını arttırdığı ve doku koruyucu etkisi bulunduğu saptanmıştır.

Yöntem: Çalışmada Grup 1' de Ringer laktat, Grup 2' de EuroCollins, Grup 3 de EuroCollins+Kaptopril (5mg/ml) içeren solüsyonlarla perfüze edilmiş sıçanlardan alınan böbrekler aynı solüsyonlar içinde saklanmıştır. Üçüncü, 6. ve 12. saatte alınan doku örnekleri elektron mikroskopik olarak incelenmiştir.

Çıkarımlar: Üçüncü saatte Ringer laktat grubunda belirgin hasar saptanırken aynı hasar 2.grupta 6.saatte saptanmıştır. Grup 3 de 6.saat incelemelerinde oluşan hasarın grup 2'ye oranla yarı yarıya olduğu tespit edilmiştir.

Sonuçlar: Kaptopril, izlenen değişiklikleri anlamlı şekilde geciktirdiğinden bu ajanın prezervasyon solüsyonlarına eklenmesinin doku prezervasyonunda olumlu etkisinin olacağı düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Kaptopril, böbrek

SUMMARY

In previous studies it has been shown that when CPT is used systematically, it is able to bind free oxygen radicals and increase the endothelin concentration, thus plays a preventive role in ischemic changes in kidneys, liver and small intestine. The aim of this study is to clarify the role of CPT when added to Euro Collins solution in the preservation of kidneys. The study has been performed on 3 groups, each containing 6 rats. Ringer lactate, EuroCollins and EuroCollins enriched with CPT (5 mg/ml) were perfused to group 1, 2 and 3 respectively. Then their left kidneys were removed and preserved in the same solutions under 4°C temperature. Biopsies were taken with time intervals and studied under electron microscope. While great damage was confirmed in the 3rd hour in group 1, the same damage was seen in the 6th hour in the 2nd group. Biopsies which are taken at 6th hour in group 3 showed less damage when compared with group 2. The morphologic changes seen under electron microscope made us to believe that the addition of CPT to preservation solutions helps in delaying tissue damage.

Keywords: Captopril, kidney

Transplantasyon yapılacak organın korunma başarısı kullanılan korunma metoduna önemli derecede bağlıdır. Organ donörden alındıktan sonra iskemiye karşı toleransın organların soğu-

tulması ile arttırılabileceği gösterilmiştir (1). Böbrek iskemisine bağlı tübüler nekroz transplantasyon sonrası morbiditeyi arttırmakta ve erken organ kaybına neden olmaktadır (2). Geçici olarak is-

kemide kalan organların reperfüzyonu sırasında ortama giren oksijen, çeşitli reaktif oksijen türlerinin açığa çıkmasına neden olmaktadır. İskemi/reperfüzyona (I/R) bağlı hasardan reperfüzyon sırasında oluşan serbest oksijen radikallerinin (SOR) sorumlu olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar yapılmıştır (3,4,5).

Böbrek transplantasyonu sırasında organı bozan hasarlardan korumak için çeşitli preservasyon solüsyonları kullanılmaktadır. Collins ve arkadaşları geliştirdikleri solüsyon ile soğuk saklama metodunu köpek böbreğinde kullanarak 30 saatlik bir organ koruması sağlamışlardır (6). Collins solüsyonu ile ideal olarak çıkarılan böbrekler 0-40° C derecede 48 saat korunabilmektedir. Günümüzde daha yaygın olarak EuroCollins solüsyonu kullanılmaktadır.

Kaptopril'in SOR tutucu özelliğesahip olduğu ve ince barsak, böbrek, ve karaciğer I/R hasarında endotelin salınımını arttırdığı ve doku koruyucu etkisi bulunduğu saptanmıştır (7). Bu çalışmada EuroCollins solüsyonuna eklenecek olan CPT'in böbrek prezervasyonunda yararlı olup olmayacağına araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma MÜTF Genel Cerrahi ABD'da ve Histoloji ve Embriyoloji ABD işbirliği ile yapılmıştır. Onsekiz adet Wistar-Albino cinsi sıçan altışarlı üç gruba ayrılarak kullanılmıştır. Hayvanlara eter anestezisi uygulandıktan sonra aortaları kanüle edilerek +40°C derecede 10 cc'lik solüsyon perfüzyonu yapıldı. Birinci grup kontrol grubu olarak Ringer laktat ile perfüze edilirken ikinci grup EuroCollins ve üçüncü grup CPT(5 mg/dl) ile zenginleştirilmiş EuroCollins solüsyonları ile perfüze edildiler. Perfüzyonun hemen ardından sol nefrektomi yapılarak +40°C derecede aynı preservasyon solüsyonları içinde saklandılar. Böbreklerden preservasyon sırasında 1 mm kalınlığında doku örnekleri 0, 3, 6, ve 12. saatlerde alınarak, 2 saat glüteraldehit solüsyonunda tespit edildikten sonra tamponlanmış fosfat solüsyonuna konularak elektron mikroskopik inceleme yapılmak üzere Histoloji ve Embriyoloji ABD'na gönderildi.

Elektron mikroskopisi ile elde edilen bulgular evrelendirildi ve skorlandı. Evrelendirme aşağıda verilen kriterlere göre gerçekleştirildi.

EVRE I (İyi): Kapiller endotel hücreleri normal yapılarında, podosit uzantıları normal ve bazal membran normal yapısında.

EVRE II (Orta): Kapiller endotel hücrelerinde minimal dejenerasyon, kapiller fenestrasyonlarında yer yer düzensizlikler, bazal membranda bölgesel kalınlaşmalar ve podosit uzantılarında (pedisel) yer yer birleşmeler.

EVRE III (Kötü): Vazokonstriksiyon, kapiller endotel hücrelerinde yoğun vakuoler dejenerasyon, kapiller fenestrasyonunda oldukça bariz düzensizlikler (yer yer fenestrasyon kaybı), kalınlaşmış bazal membran, pedisellerin birleşmesi sonucu oluşmuş kısa ve künt uzantılarda artış.

Ayrıca elde edilen histopatolojik bulgular aşağıda verilen bilgilere göre skorlandılar:

Bazal Membran

Normal yapı	(0)
Hafif kalınlaşma	(1)
Bölgesel kalın alanlar	(2)
Total kalınlaşma	(3)

Kapillerlerin Durumu

Normal endotel hücresi	(0)
Lümene doğru çıkıntı yapmış endotel hücresi	(1)
Kapiller fenestrasyonunda düzensizlik ve endotel hücresinde vakuoler dejenerasyon	(2)
Vazokonstrüksiyon	(3)

Podositlerin Oluşumu

Normal pediseller	(0)
Pedisellerde kalınlaşma (minimal füzyon)	(1)
Pedisellerin birbirleri ile kaynaşması sonucu künt uzantılar oluşturmaları	(2)

Perikapiller Ödem

Ödem yok	(0)
Minimal düzeyde perikapiller ayrışma bölgeleri	(1)
Perikapiller ödemin intersellüler alanlara yayılması	(2)
Ödem alanlarında fibrin oluşumu	(3)

Nukleus Durumu

Homojen dağılımlı kromatin	(0)
Kromatinde kümeleşme	(1)
Kromatinde kümeleşme ve periferik kromatin kümeleşmesi	(2)
Piknotik nukleus(3)	(3)

BULGULAR

Elektron mikroskopik çalışma sonunda elde edilen bulgular her grup için ayrı ayrı incelendi.

Kontrol Grubu

Tüm çalışma gruplarında başlangıçta (0.saat) alınan örneklerde tamamen normal böbrek morfolojisi izlenmektedir. (Resim 1)

Ringer Laktat Grubu

3. Saat Bulguları: Glomerul bazal membranında belirgin bir kalınlaşma olması dikkati çekmektedir. Kapiller fenestrasyonundaki düzensizlik diğer bir bulgu olarak izlenirken, perikapiller ödem, ve podosit pedisellerinde orta derecede kalınlaşma izlendi (Resim 2) . Bu bulgular evre II ile uyumlu bulundu.

6. Saat Bulguları: Glomerül bazal membranında artmış olan kalınlaşma tüm bazal membran boyunca izlendi. Yoğun kapiller harabiyet ve kapiller duvarında vasokonstriksiyonu yansıtan görünüm izlendi. Perikapiller ödem oldukça yaygın olup, intersellüler alanlara yayılıyordu. Podosit uzantıları yoğun birleşmeler sonucu kısa ve

künt yapılar oluşturarak, belirgin bir pedisel harabiyetini vurguluyordu (Resim 3)(Tablo 1).

EuroCollins Grubu

3. Saat Bulguları: Elektron mikroskopik incelemede bazal membranda hafif bir kalınlaşma ve kapiller endotel hücrelerinde lümeneye doğru çıkıntılar dikkati çekmektedir. Fenestrasyonlar genelde düzgün olup, podosit pedisellerinde yer yer füzyon görülmektedir (Resim 4). Bu bulgular evre I ile II arası değerlendirildi.

6. Saat Bulguları: Bazal membranda 3 saatlik EuroCollins grubuna göre artmış bir kalınlaşma izlenmektedir. Kapiller endotel hücrelerinde piknotik nükleus, hücrelerin lümeneye doğru belirgin çıkıntı yapmış olması hücre harabiyetinin başlamış olduğunu göstermektedir. Endotel hücrelerinde vakuoler dejenerasyon da göze çarpmaktadır. Vazokonstriksiyonu yansıtır şekilde kapiller duvarında büzölmeler görülmektedir. Perikapiller ödem de göze çarpmaktadır. Podosit pedisellerinde 3 saatlik gruba göre artmış füzyon, küt ve kısa pedisellerle oldukça belirgindir (Resim 5). Bu bulgular evre III olarak değerlendirildi (Tablo 2).



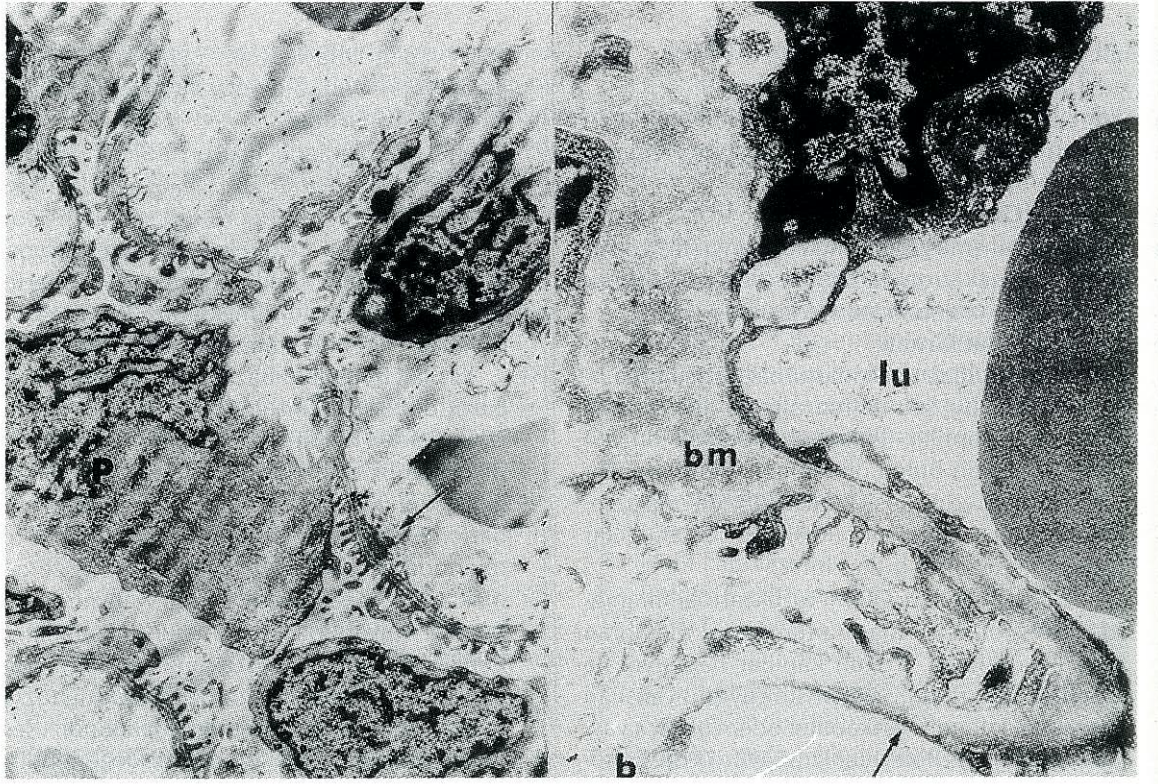
Resim 1 : (a:4000x, b:10000x) Kontrol grubu Normal glomerül ince yapısı görülmektedir. Endotel hücreleri (E), bazal membran (bm), kapiller lümeni (lu), pedisel >, kapiller duvarı (d)



Resim 2: (10000x) Ringer laktat 3. saat: Kapiller endotel hücrelerinin lümeneye doğru çıkıntı yaptığı, bazal membranın yer yer kalınlaştığı görülmektedir.

TABLO 1: RİNGER LAKTAT GRUBUNDA ELDE EDİLEN HİSTOLOJİK SKORLAMA SONUÇLARI

Ringer Laktat	Bazal Membran	Kapiller Durumu	Podosit	Perikapiller Ödem	Nükleus	TOPLAM
3.saat	2	2	1	2	3	10
6.saat	3	3	2	2	3	13

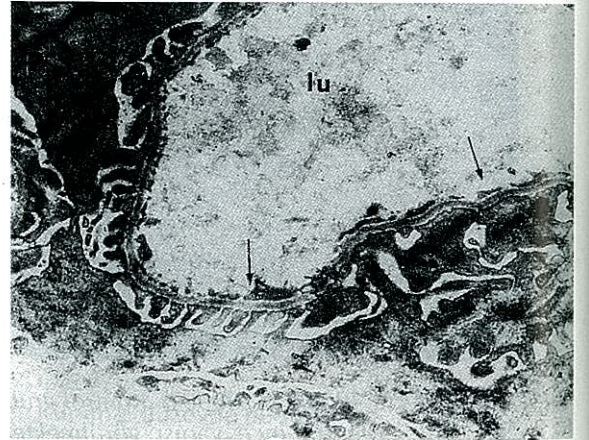


Resim 3 : (a:4000x, b:10000x) Ringer laktat 6. saat

CPT + EuroCollins Grubu

3. Saat Bulguları: Bu grupta ilk üç saatte normale yakın glomerül ve podosit morfolojisi izlendi. Minimal düzeydeki değişiklikler (Resim 6) evre I'e yakın olarak değerlendirildi.

6. Saat Bulguları: Bu grupta glomerül bazal membranında bölgesel kalınlaşmalar olması ilgi çekici idi. Kapiller endotel hücreleri üç saatlik grupta olduğu gibi lümeneye doğru çıkıntı yaparken, kapiller fenestrasyonunda minimal düzeyde düzensizlik göze çarpmaktaydı. Perikapiller alanda hafif ayrışma bölgeleri minimal düzeyde ödem yansıtır nitelikte idi. Podosit uzantıları yer yer birleşmeler gösterirken genelde orta derecede pedisel kalınlaşması bulgusunu yansıtıyordu (Resim 7). Bu bulgular evre II olarak değerlendirildi.



Resim 4: (5000x) EuroCollins 3. saat

TABLO 2: EUROCOLLİNS GRUBUNDA ELDE EDİLEN HİSTOLOJİK SKORLAMA SONUÇLARI

Ringer Laktat	Bazal Membran	Kapiller Durumu	Podosit	Perikapiller Ödem	Nukleus	TOPLAM
3.saat	1	1	1	0	1	4
6.saat	3	3	2	2	3	13

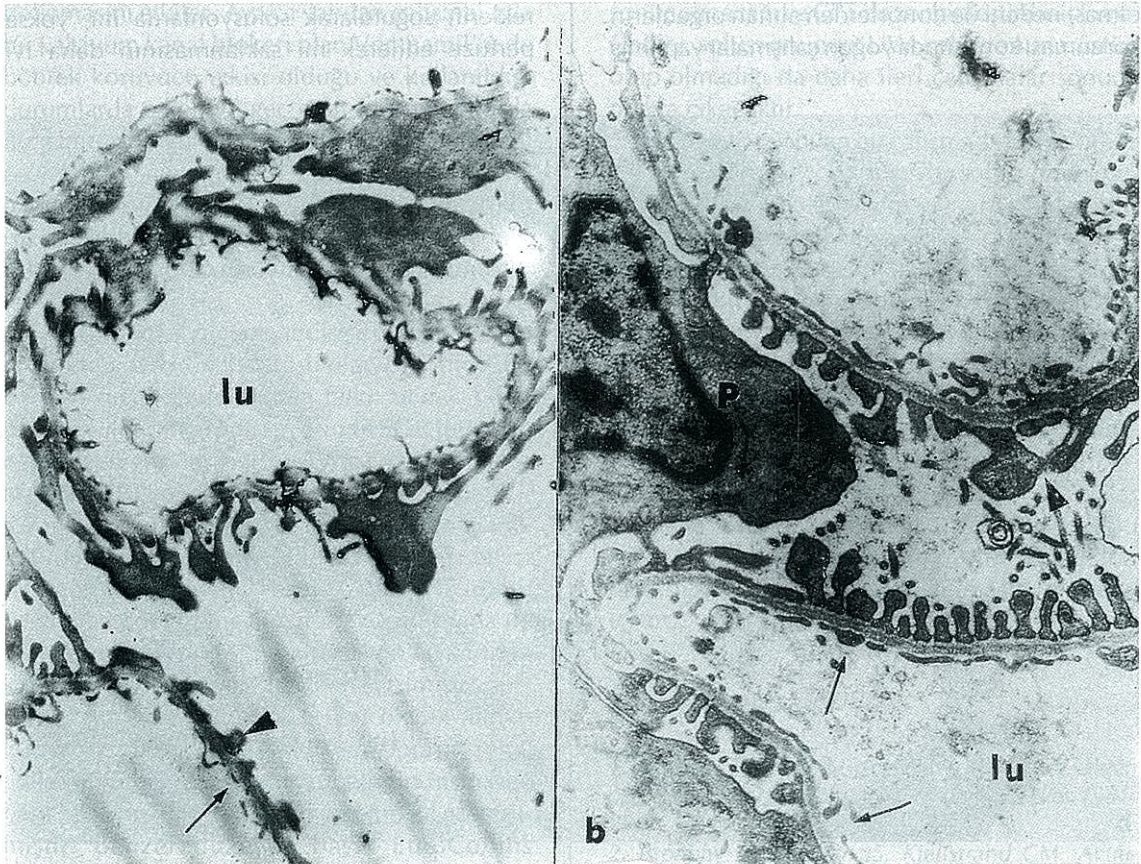
TABLO 3: CPT + EUROCOLLINS GRUBUNDA ELDE EDİLEN HİSTOLOJİK SKORLAMA SONUÇLARI

Ringer Laktat	Bazal Membran	Kapiller Durumu	Podosit	Perikapiller Ödem	Nukleus	TOPLAM
3.saat	1	1	0	0	0	2
6.saat	2	2	1	1	1	7
12.saat	3	2	2	2	3	12

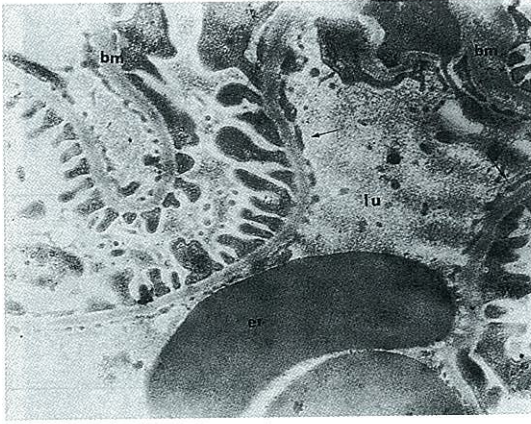
12. Saat Bulguları: Glomerül bazal lamina-sında üç ve altıncı saat bulgularına göre belirgin bir kalınlaşma izlendi. Kapiller endotel hücrelerinde lümeneye doğru çıkıntı ve hücresel harabiyet gözlemlendi. Kapiller fenestrasyon oldukça düzensiz bir yapı gösteriyordu. Perikapiller ödem yer yer ayrışma bölgeleri olarak belirgindi. Podosit uzantıları yoğun harabiyeti yansıtır nitelikte birleşmiş, kısa ve künt uzantılar oluşturmuştu. Bazı pedisellerin yoğun füzyonu sonucu

oluşan iri tomurcuklar dejeneratif bulgular olarak göze çarpıyordu (Resim 8). Bu bulgular evre II ile III arası olarak değerlendirildi.

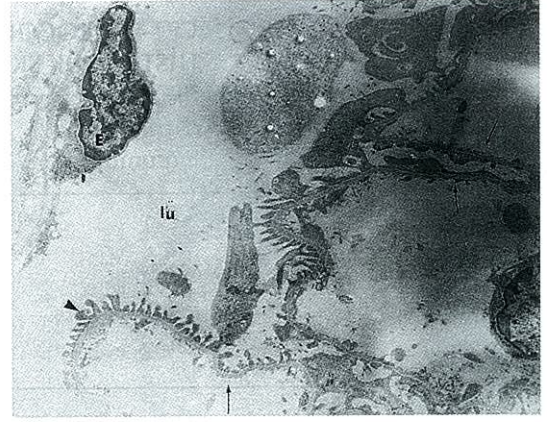
EuroCollins ve Ringer laktat gruplarında altıncı saat bulgularında yoğun hücre harabiyeti izlendiğinden 12. saat incelemelerinin yapılmasına gerek görülmedi. Kaptopril + EuroCollins grubunda ise altıncı saatte elde edilen olumlu bulgular üzerine 12. saat incelemeleri yapıldı (Tablo 3).



Resim 5 : (a:6000x, b:10000x) EuroCollins 6. saat



Resim 6 : (4000x) EuroCollins + CPT 3.saat

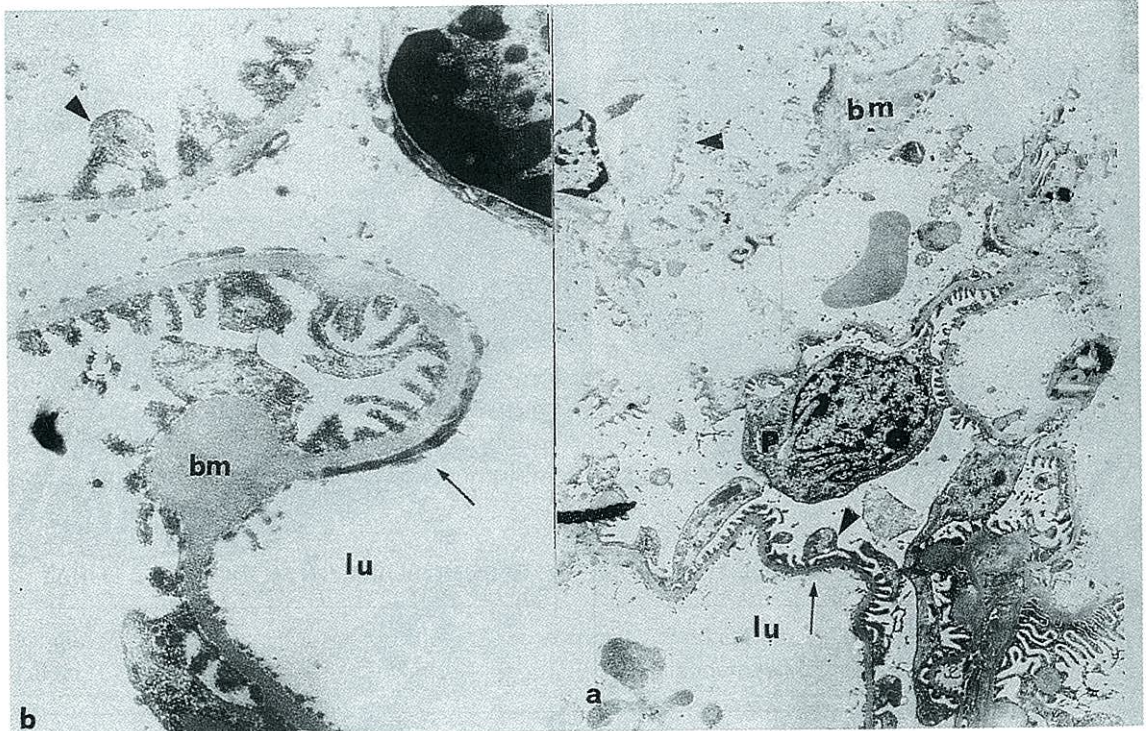


Resim 7: (10000x) EuroCollins + CPT 6.saat Eritrosit (er).

TARTIŞMA

Günümüzde kronik böbrek yetmezliğinin etkin tedavisinin böbrek transplantasyonu olduğu tartışmasız olarak kabul edilmektedir. Dünyada böbrek transplantasyonu daha çok kadavradan yapılmasına karşın, ülkemizde daha çok canlı donörler kullanılmaktadır (8). Kaynakların kısıtlı olması nedeni ile donörlerden alınan organların korunması konusunda yoğun çalışmalar yapılmış

ve daha iyi bir koruma sağlanabilmiştir. Böbreklerin prezervasyonu için yaygın olarak kullanılan ilk solüsyon olan Collins solüsyonunun yerini daha sonra EuroCollins solüsyonu almıştır. Tüm solid organların prezervasyonunda kullanılan University of Wisconsin (UW) solüsyonu böbrek fonksiyonları göz önüne alındığında EuroCollins solüsyonundan üstün bulunmuştur (9). Ayrıca böbreklerin soğutulmuş solüsyonlarda mı, yoksa perfüze edilerek mi saklanması daha iyi



Resim 8 : (a:3000x, b:10000x) EuroCollins + CPT 12. saat. a: Pediseller kısa ve küt, yer yer birleşmiş b: Bazal membranda bölgesel kalınlaşmalar görülmekte.

olduğu araştırılmış ve perfüzyonun önemli bir üstünlük sağlamadığı görülmüştür (10).

EuroCollins ve UW solüsyonları ile kadavra böbrekleri 24-72 saat sağlıklı bir şekilde saklanabilmektedir. Ancak bu solüsyonlara rağmen %3-6 hastada transplante edilen böbrekler hiç çalışmamakta, %30-50 hastada ise gecikmiş fonksiyon görülmektedir (11). Bu hastalarda mortalite, rejeksiyon sıklığı ve graft kaybı diğer hastalara göre daha fazla olmaktadır. Bunun nedenleri arasında hemodiyaliz ve daha kuvvetli bir immunosupresyon gereksinimi gösterilmektedir (12). Bu nedenlerle de erken ve geç graft fonksiyonlarının iyileştirilebilmesi için prezervasyon sıvılarının daha iyi hale getirilmesi gerekmektedir.

Bu solüsyonların daha koruyucu hale getirilmesi ile İ/R hasarının önlenmesinin önemi son yıllarda anlaşılmaya başlanmıştır. UW solüsyonunun etkinliği diğer bazı özelliklerinin yanında içerdiği allopürinol, glutatyon ve deksametazona bağlıdır (13). Bu maddelerin ilk ikisi SOR tutucusu olarak görev görürken, deksametazon da fosfolipaz A₂ yi inhibe ederek arakidonik asit metabolizmasını etkiler. Ayrıca yapılan çalışmalarda bir kalsiyum kanal blokeri olan Verapamil'in de böbrek koruyucu etkisi olduğu ve kullanıldığı durumlarda erken ve geç graft fonksiyonlarında düzelme olduğu gözlenmiştir (14,15). Stabil prostasiklin analogları ile yapılan çalışmalarda da organların sıcak ve soğuk iskemi sürelerinin uzadığı ve bu maddelerin sitoprotektif etkilerinin organları korumada etkili olduğu görülmüştür (16,17,18).

Araştırılan bir diğer madde ise bir anjiyotensin konverting enzim inhibitörü olan CPT'dir. CPT benzeri diğer maddelerden farklı olarak sahip olduğu sulfhidril grubu sayesinde SOR tutucusu olma özelliğini taşır (19). Ayrıca yapılan çalışmalarda CPT'in mezenterik, renal, ve hepatik İ/R hasarında endotelin salınımını belirgin olarak arttırdığı ve aynı zamanda da koruyucu etkisi olduğu gözlenmiştir (20,21,22). CPT'in bu özellikleri göz önüne alınarak bu çalışmada da bu maddenin böbrek prezervasyon sıvılarında kullanılıp kullanılmayacağı araştırılmıştır.

Bu çalışmada kontrol grubu olarak alınan Ringer laktat ile perfüze edildikten sonra prezerve edilen böbreklerde 3. saatte belirgin histolojik hasar eletron mikroskopik inceleme ile gösterilmiştir. Benzer düzeyde hasar EuroCollins grubunda ise 6. saatte ortaya çıkmaktadır. EuroCollins solüsyonunun CPT ile zenginleştirildiği

grupta ise histolojik hasarın çok daha geç olarak ortaya çıktığı ve 12.saatteki histolojik hasarın diğer grupların 6. saat bulgularına eşdeğer ve birçok açıdan ise daha iyi olduğu görülmüştür. Bu bulgu CPT'in SOR tutucu olarak görev yaparak ince barsak, böbrek ve karaciğer İ/R hasarını önlediği bilindiğinden şaşırtıcı değildir (7,22). Bu koruyucu etkinin başka faktörlere bağlı olabileceği de yapılan çalışmalarda görülmüştür. CPT'in endotelin düzeylerini de anlamlı derecede arttırdığı ve endotelin salınımının prostaglandin E₂ (PGE₂) salınımı ile paralel seyrettiği de belirlenmiş ve PGE₂ nin endotelin salınımında mediatör olabileceği öne sürülmüştür (23). Genellikle bir vazokonstriktör ajan olarak bilinen endotelin değişik endotelin reseptörlerini etkileyerek vazodilatasyon yapabilmekte ve doku koruyucu etkisini arttırabilmektedir. CPT'in doku koruyucu etkisi multifaktoryal olduğundan bu etkinin tam olarak ortaya çıkarılabilmesi ancak daha ileri araştırmalarla mümkün olabilecektir.

Son yıllarda solid organ prezervasyonunda UW solüsyonu daha sıklıkla kullanılmaktadır. CPT'in UW solüsyonuna eklendiğinde nasıl bir sonuç alınacağı ve CPT ile zenginleştirilmiş EuroCollins solüsyonunun UW solüsyonuna üstün olup olmadığı da daha ileri çalışmalar sonucu ortaya çıkacaktır.

Sıçanlarda yapılan bu çalışmada EuroCollins solüsyonuna eklenen CPT'in bu solüsyonun prezervatif etkisini belirgin olarak arttırdığı görülmüştür. CPT elektron mikroskopik olarak izlenen morfolojik değişiklikleri anlamlı şekilde geciktirdiğinden bu ajanın prezervasyon solüsyonlarına eklenmesinin doku prezervasyonunda olumlu etkisinin olacağı düşünüldü. Ancak organ prezervasyonunda elde edilen bu olumlu sonucun daha sonra transplante edilecek böbreğin fonksiyonlarına yansıyor yansımayacağı ileri çalışmalarla gösterilebilir. Bu ve benzeri çalışmalar dokuların daha uzun ve sağlıklı prezervasyonunu sağlayarak zaten yetersiz olan donör organların daha uygun bir şekilde kullanılmasını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Pegg DE.: *The biology of cell survival in vitro. Organ preservation for transplantation Marcel Dekker. 1981; PP.31-52.*
2. Bronphy D, Najaryan JS, Kjellstrand CM: *Acute tubular necrosis after renal transplantation. 1980; 29:245-248.*

3. Freeman BA, Carpo JD: *Biology of disease: Free radicals and tissue injury. Lab Invest* 1982; 47:412-426.
4. Nauta RJ, Tsimoyiannis E, Uribe M, Walsh DB, Miller D, Butterfield A: *The role of calcium ions and calcium channel entry blockers in experimental ischemia/reperfusion induced liver injury. Ann Surg.* 1991; 213:137-142.
5. Granger DN, Rutili C, Mc Cord JM: *Superoxide radicals in feline intestinal ischemia. Gastroenterology* 1981; 81:22-29.
6. Collins GM, Bravo-Shugarman MB, Terasaki PI: *Kidney preservation for transplantation: Initial perfusion and 30 hour ice storage. Lancet* 1969; 2:1219.
7. Büyükgebiz O, Aktan AÖ, Yeğen C, Yalçın AS, Haklar C, Yalın R, Ercan S: *CPT increases endothelin serum concentration and preserves intestinal mucosa after mesenteric ischemia-reperfusion injury. Res Exp Med.* 1994; 194:339-348.
8. İlker Y, Yalın R, Ozener C, Akoğlu E, Akdaş A: *Uretral complication after renal transplantation. The fourth international congress of the middle east society for organ transplantation 1994 ;Isfahan -Iran*
9. Ploeg RJ, VanBockel JH, Lengendijk TH, Groenowegen M, et al.: *Effect of preservation solution on results of cadaveric kidney transplantation. Lancet* 1992; 340:129-137.
10. Merion R, Oh HK, Port F, Toledo-Pereyra LH, Turcotte JC: *A prospective controlled trial of cold storage versus machine perfusion preservation in cadaveric renal transplantation. Transplantation* 1990; 50:230-33.
11. Rocher LL, Landis C, Dafoe DC, Schwartz RD, Kayserling C, Campbell DA: *The importance of prolonged post transplant dialysis in cyclosporine treated renal allograft recipients. Clin Transplant* 1987; 1:29-36.
12. Canafax DM, Torres A, Fryd DS: *The effects of delayed graft function on recipients of cadaver renal allografts. Transplantation* 1986; 41:177-181.
13. Kalayoğlu M, Sollingen HW, Stratta RJ: *Extended preservation of the liver for clinical transplantation. Lancet* 1988; 2:617-19.
14. Dawidson I, Ar'Rajab A: *Perioperative fluid and drug therapy during cadaver kidney transplantation. Clin Transplant* 1992; 7:267-284.
15. Döşlüoğlu HH, Aktan AÖ, Yeğen C, Okboy N, Yalçın AS, Yalın R, Ercan S: *The cytoprotective effects of verapamil and iloprost (ZK 36374) on the ischemia/reperfusion injury of kidneys. Transplant Int* 1993; 6:138-142.
16. Okboy N, Yeğen C, Aktan AÖ, Döşlüoğlu HH, Sav A, Yalın R, Ercan S: *The effect of iloprost and NDGA in ischemia reperfusion injury of rat liver. Prost Leuk Essen Fatty Acids* 1992; 47(4):291-295.
17. Yeğen C, Aktan AÖ, Büyükgebiz O, Haklar C, Yalçın SH, Yalın R, Ercan S: *Effect of Verapamil and iloprost (ZK 36374) on endothelin release after mesenteric ischemia reperfusion injury. Eur Surg Res* 1994;26(2):69-75.
18. Aktan AÖ, Toker A, Bozkurt S, Ercan S, Onuk E: *The effect of prostacyclin analogue ZK 36374 and thromboxane synthetase inhibitor UK 38485 on mesenteric ischemia in guinea pigs. Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 1990; 41(3):163-6.
19. Gilst WH van, Wijngaarden J van, Scholtens E, Graeff P.A. de., Langen CDJ de, Wasseling H: *Captopril induced increase in coronary flow: an SH-dependent effect on arachidonic acid metabolism. J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 9 (Suppl 2):31-36.
20. Büyükgebiz O, Aktan AÖ, Yeğen C, Yalçın AS, Haklar C, Yalın R, Ercan S: *Captopril increases serum endothelin levels and preserves intestinal mucosa after mesenteric ischemia-reperfusion injury. Res Exp Med* 1994;194:339-348.
21. Aktan AÖ, Günel Ö, Yeğen C, Yalın R: *CPT prevents ischemia reperfusion injury of kidneys. Prost Leuk Essent Fatty Acid (Baskıda)*
22. Güllüoğlu BM, Aktan AÖ, Yeğen C, Kurtel K, Yalın R: *Endothelin release is augmented with CPT in rat ischemia-reperfusion injury of the liver. HPB Surgery* 1995; 9:55.
23. Aktan AÖ, Büyükgebiz O, Yeğen C, Yalçın SH, Haklar C, Yalın R, Ercan S: *Does PGE₂ act as a mediator of endothelin release. Prost Leuk Essen Fatty Acids* 1994; 50:37-41.

YAZIŐMA ADRESİ:

Dr.A.Özdemir AKTAN
Marmara Üniversitesi Hastanesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
81190 Altunizade, İSTANBUL