

# İskelet kası iskemi reperfüzyon hasarının önlenmesinde mannitol etkili mi?

Mehmet YENİTERZİ\*, Mehmet YEŞİLTAY\*\*, Hüsamettin VATANSEV\*\*\*, Niyazi GÖRMÜŞ\*

\* S.Ü.T.F. Kalp-Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, KONYA

\*\* Aydın Devlet Hastanesi Kalp-Damar Cerrahisi, AYDIN

\*\*\* Konya Devlet Hastanesi Biyokimya Uzmanı, KONYA.

## ÖZET

**Amaç:** Akut periferik arteriyel tıkanmayı takiben gelişen iskemi reperfüzyon hasarının tedavisinde mannitolün antioksidan kapasitedeki rolünün ortaya konulması amaçlandı. **Gereç ve Yöntem:** Akut iskeminin saptandığı 32 hasta çalışmaya alındı. 20 sağlıklı birey kontrol grubunu oluşturdu. Hasta grubunun 17' sine standart cerrahi tedavi uygulandı, 15'ine cerrahi tedavi ile beraber mannitol infüzyonu yapıldı. İskemik dönemde ve reperfüzyonun 120. dakikasında derin venden alınan kan örneklerinde MDA, GSH-PX ve CPK çalışıldı. **Bulgular:** Mannitol tedavi grubunun iskemi dönemi MDA değeri; kontrol grubuna göre önemli ölçüde yüksekti. MDA değeri mannitolü reperfüzyon döneminde daha düşüktü. Mannitol tedavi grubunun reperfüzyon dönemindeki GSH-PX değeri kontrol grubuna göre daha yüksekti. CPK düzeyleri her iki tedavi protokolünün her döneminde kontrole göre önemli yükseliş sergilerken; mannitol tedavisinin reperfüzyon dönemi kendi iskemik dönemine göre önemli azalma ortaya koydu. **Sonuç:** Mannitolün serbest oksijen radikal aktivitesini baskılayıp, antioksidan kapasiteyi artırdığı ve doku hasarında anlamlı düşme meydana getirdiği ortaya kondu.

**Anahtar Kelimeler:** Akut arteriyel tıkanma, serbest oksijen radikalleri, reperfüzyon hasarı, mannitol

## SUMMARY

**Purpose:** The aim of this study was to detect the effectiveness of mannitol's antioxidant capacity in the treatment of ischemia-reperfusion injury after acute peripheral arterial occlusion. **Material and Methods:** 20 healthy individuals and 32 patients with acute arterial occlusion were taken to study. Of the acute ischemia diagnosed patients, standard surgery was performed on 17 patients and surgery and mannitol infusion were given to 15 patients. Blood samples were taken from the deep veins and MDA, CPK, GSH-PX levels were measured in the acute ischemia diagnosed period and 120th minutes of the reperfusion. **Results:** MDA of mannitol treatment group in the ischemic period meaningfully increased in consideration with the control group. In consideration of reperfusion period with ischemic group in mannitol treatment MDA significantly decreased. In the reperfusion period of mannitol treatment GSH-PX significantly increased according to control group. Although the CPK results showed significant increase in each period of both treatments, the reperfusion period of mannitol treatment showed a significant decrease in CPK considering with its ischemic period. **Conclusion:** In acute arterial occlusions it was shown that mannitol decreases the activity of free oxygen radicals, increases the antioxidant capacity, and decreases the tissue injury meaningfully.

**Key Words:** Acute arterial occlusion, free oxygen radicals, reperfusion injury, mannitol

Akut arteriyel tıkanma, arteriyel sistemin herhangi bir noktasında kardiyovasküler sistem hastalıklarının bir komplikasyonu olarak gelişen yetmezlik tablosudur.

Akut ekstremitte iskemisi, kardiyovasküler hastalıkların tedavisindeki büyük ilerlemeye rağmen, tedavideki gecikmeler ekstremitteyi, hatta hasta

Haberleşme Adresi: Doç. Dr. Mehmet YENİTERZİ, S.Ü.T.F Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, KONYA

Geliş Tarihi : 15.03.2001

Yayına Kabul Tarihi : 03.05.2001



hayatını tehdit eden önemli bir problemdir. Akut iskemi tablosuna uygulanan cerrahi restorasyonu takiben iskemik dokuda, serbest oksijen radikallerin (SOR) açığa çıktığı ve çeşitli derecelerde doku yaralanmalarına neden olduğu bilinmektedir.

Son yıllarda serbest radikallerin birçok hastalığın patogeneğinde önemli rolleri olduğu anlaşılmıştır. SOR' in aşırı miktarda üretilmesi veya antioksidan kapasitenin bozulmasıyla oksidatif hasar meydana gelebilir. Bu durum; iskemi reperfüzyon hasarından, yaşlanma, karsinogenez, hipertansiyon ve aterogenezise kadar geniş bir alanda rol oynar.

İskemi reperfüzyon hasarıyla serbest radikaller arasındaki ilişki; antioksidan enzimler, lipid peroksidasyon ürünleri ve doku hasar ürünleri tayin edilerek ortaya konulabilir. Bu şekildeki doku yaralanmalarında mannitolün antioksidan kapasiteyi artırıcı özelliğinin olup olmadığı gösterilmeye çalışıldı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

1997 - 2000 yılları arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalında; "Akut Periferik Arteriyel Tıkanma" teşhisi ile tedavi edilen 32 hasta ve 20 sağlıklı birey çalışma kapsamına alındı. Yaş ortalaması 58 olan hastaların 21' i erkek, 11' i bayandı. Sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu yaş ortalaması 56 olup %12'si erkek, %8'i kadındı.

Hastaların her birine fizik muayene ile "Akut Arteriyel Tıkanma" tanısı konuldu ve hastalar acil arteriyel "embolektomi" veya "trombektomi" ye alındı. Anjiyografi zaman kaybına neden olabileceği için şüpheli hallerin dışında yapılmadı. Hastalar cerrahi takiben stabilize olduktan sonra etyolojik değerlendirme yapıldı.

Akut periferik arteriyel tıkanma olgularının 9' unun kardiyak kaynaklı, 23' ünün ekstrakardiyak orijinli olduğu; bunların 22' sinin de üst ekstremitede yerleştiği saptandı. Toplam iskemi süreleri 18 olguda ilk 9 saatte, 14 olguda 9 saatin üzerindeydi.

Çalışmamızda kontrol grubu olarak 20 sağlıklı bireyin serumlarında Malondialdehid (MDA), Glutasyon Peroksidaz (GSH-PX), Kreatin Fosfokinaz (CPK) enzim aktiviteleri çalışıldı. 32 akut arteriyel tıkanmalı iskemik hastanın 17' sine standart cerrahi tedavi, 15' ine de cerrahi tedavi ile beraber reperfüzyon başlamadan % 20' lik 150 ml mannitol infüzyonu uy-

gulandı. İskemik hastaların hepsinden cerrahi işlem başlangıcında ve reperfüzyonun 120. dakikasında derin venden kan örnekleri alındı. Bu örneklerde Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Araştırma Laboratuvarında MDA, GSH-PX ve CPK çalışıldı.

MDA aktivitesi Thiobarbitürik asit (TBA) reaksiyonuna dayalı olarak hesaplandı. GSH-PX enzim aktivitesi Ransel-504 ticari Kit ile Plaglio-Valentino metodu kullanılarak çalışıldı.

İstatistiki çalışmalarda Wilcoxon Signed Ranks ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı.

## BULGULAR

Bu çalışmada saptanan ortalama serum MDA, GSH-PX ve CPK düzeyleri Tablo-1' de gösterilmiştir. Ortalama MDA değerlerinde; kontrol grubu standart tedavi ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmazken, kontrol grubu ile mannitol iskemi dönemi arasında anlamlı fark ( $p<0.05$ ) bulunmuştur. Standart tedavinin iskemi ve reperfüzyon dönemleri arasında anlamlı fark saptanmazken, mannitol tedavisinin iskemi ve reperfüzyon fazları arasında anlamlı azalma ( $p<0.05$ ) elde edildi. Standart tedavi, mannitol tedavisiyle karşılaştırıldığında ise anlamlı bir fark elde edilmemiştir.

Serum GSH-PX düzeyleri incelendiğinde; kontrol GSH-PX değerleri standart tedavinin ve mannitol tedavisinin reperfüzyon dönemleri ile karşılaştırıldığında anlamlı fark ( $p<0.05$ ) saptandı. Standart tedavi mannitol tedavisiyle karşılaştırıldığında ise anlamlı fark bulunmadı.

Ortalama serum CPK düzeyleri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; kontrol değerleri standart ve mannitol tedavisinin iskemi ve reperfüzyon dönemleri ayrı ayrı karşılaştırıldığında anlamlı fark ( $p<0.001$ ) tespit edildi. Ayrıca mannitol tedavisinin reperfüzyon dönemi ile iskemi dönemi karşılaştırıldığında anlamlı azalma ( $p<0.05$ ) elde edildi.

Çalışmamızda postoperatif iskemik ödem oranı % 18 olup ekstremitelere ve hasta kaybı olmamıştır.

## TARTIŞMA

Akut iskemiye uğramış ekstremitenin tedavisinde tek seçenek doku kanlanmasının yeniden sağlanmasıdır. Bu tedavi "Reperfüzyon Hasarı" (RH) olarak bilinen olumsuz bir tabloyu da ortaya çıkarır. Ekstremitelere reperfüzyonunu takiben akut böbrek ve



**Tablo 1.** Gruplardaki ortalama MDA, GSH-PX ve CPK düzeyleri.

	Standart tedavi (n=17)			Mannitol tedavisi (n=15)	
	Kontrol	İskemi	Reperfüzyon	İskemi	Reperfüzyon
MDA	6,32±3,23	8,05±2,11	7,33±2,25	8,26±1,87*	7,08±1,35a
GPX	1118±181	1055±318	1077±389*	1216±427	1402±535*
CPK	119±167	574±444***	559±813***	1065±1077***	717±746***a

\*P<0.05 (Kontrolle göre)

\*\*\*P<0.001 (Kontrolle göre)

aP<0.005 (İskemi dönemine göre)

solunum yetmezliği, kalp, beyin, barsak gibi organlarda fonksiyon bozukluğu gelişebilir. Reperfüzyon hasarı, gecikmiş vakalarda mortalite ve morbidite nedenidir (1- 3). İskemi-reperfüzyon hasarının ve birçok hastalığın etiyopatogenezinde serbest oksijen radikalleri (SOR) sorumludur. SOR normal biyokimyasal olaylarda oluştuğu gibi dış kaynakların etkisiyle de meydana gelebilir (4, 5).

Ekstremitte iskemisi uzayacak olursa irreversibl doku yaralanması ile sonuçlanabilir ve reperfüzyondan söz edilemez. Doku hasarı iskemireperfüzyon dönemlerinde meydana gelen hasarın toplamıdır. İrreversibl hasar oluşmadan ekstremitte dolaşımını sağlayarak RH'nı önlemeye yönelik girişimler yapılmalıdır (6,7). İskemi sırasında hücre biyomembran bütünlüğünü koruyamamakta ve radikaller oluşmaktadır (8-10).

Vücudun hemostatik dengesinde SOR' nin toksik etkilerini sınırlandırmak üzere antioksidan savunma sistemleri bulunmaktadır. Antioksidan savunma sistemleri yetersiz kaldığında reperfüzyon hasarından aterogenezise kadar değişik kardiyovasküler olaylar gelişmektedir (11, 12).

RH'nı gidermede somatostatinler, kortikosteroidler, süperoksid dismutazlar (SOD), katalaz, mannitol, pentoksifilin, ATP, allopurinol, C ve E vitaminleri gibi değişik ajanların olumlu etkiler yaptığı gözlenmiştir (13-15).

Periferik arter bypasslarında lipid peroksidasyon ürünlerinin arttığı ve antioksidan kapasitenin azaldığı

gösterilmiştir (16, 17). Rabl ve Khoschorur ekstremitte iskemisi nedeniyle revaskularizasyon uyguladıkları hastalarda MDA değerlerinde anlamlı artış (p<0.001), buna karşın antioksidan alanağularda ise anlamlı azalma (p<0.001) bulmuşlardır (17).

Bizim çalışmamızda ise serum MDA düzeyleri, standart tedavinin iskemisi ve reperfüzyon dönemi ile kontrol grubu arasında anlamlı fark göstermezken; mannitol tedavisinin iskemisi döneminde kontrol grubuna göre önemli ölçüde yüksek olduğu tespit edildi. Bu, hastaların iskemik periyodlarının kısalığı veya uzunluğu ile izah edilebilir. Mannitol tedavisinin reperfüzyon döneminde MDA düzeyleri iskemik döneme göre anlamlı düşme gösterdi. Hem standart tedavide hem de mannitol tedavisinde iskemisi ve reperfüzyon dönemleri arasında serum GSH-PX düzeyleri açısından önemli bir fark bulunmadı. Mannitol tedavisinin reperfüzyon dönemi kontrole göre anlamlı artış gösterdi.

Çalışmalarda SOR' nin neden olduğu iskemireperfüzyon yaralanması antioksidan tedavi ile en az seviyeye indirilmiştir (12). Rabl ve arkadaşları (18) iskemisi sonrası reperfüzyon modelinde, lipid peroksidleri ölçerek E vitamininin antioksidan etkisiyle doku hasarını azalttığını rapor ettiler.

Magovern ve arkadaşları (19) tavşan kalplerinde hipotermik kardiyoplejik solusyonla iskemireperfüzyon modelinde; mannitollü hiperosmolar solüsyonla reperfüzyon yaparak koroner kan



akımında anlamlı artış ( $p<0.001$ ) tespit edip, doku hasarını azalttığına ortaya koymuşlardır.

Mannitolün, hidroksil radikal temizleyici etkisi yanında mikrosirkülasyonu düzenleyici etkisi de önemli bulunmuştur (20, 21). Mannitolün doku kanlanmasını sağlayarak ve antiradikal etkisiyle hasarı sınırlandırdığı düşünülmektedir. Mannitol ayrıca kapiller konjesyon ve interstisyel ödemde gerilemeye yol açar (14).

Çalışmamızda; mannitolün MDA' yı baskıladığı, antioksidan kapasiteyi artırdığı ve doku hasarında

anlamlı düşme meydana getirdiği ortaya konmuş olup, bu bulguların yapılan çalışmalarla uyumlu olduğu görülmüştür.

Mannitolün, reperfüzyon öncesi iskemik dönemde infüzyonla verilmesinin, SOR aktivitesini baskılayıp, antioksidan kapasiteyi desteklediği ve böylece reperfüzyonun neden olduğu lokal ve sistemik komplikasyonları sınırlandırarak ekstremitelerde fonksiyonel iyileşmeyi hızlandırdığı gösterilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Parrino PE, Laubach VE, Gaughen JR, Shockey KS, Wattsman TE, King RC, et al. Inhibition of inducible nitric oxide synthase after myocardial ischemia increases coronary flow. *Ann Thorac Surg* 1998;66:733-739.
2. Haimovici H; Metabolic complications of acute arterial occlusions and skeletal muscle ischemia: Myoneuropathic-metabolic syndrome. *Haimovici's Vascular Surgery*. 4th ed. B.S.C. 1996;509-530.
3. Tassiopoulos AK, Hakim TS, Finck CM, Pedoto A, Hodell MG, Landas SK, et al. Neutrophil sequestration in the lung following acute aortic occlusion starts during ischemia and can be attenuated by tumour necrosis factor and nitric oxide blockade. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998;16:36-42.
4. Basaga HS. Biochemical aspects of free radicals. *Biochem Cell Biol* 1990; 68: 989- 998.
5. Frenkel K. Carcinogen mediated oxidant formation and oxidative DNA damage. *Pharmacol Ther* 1992; 53(1): 127- 166.
6. Rangan U, Bulkey GB. Prospects for treatment of free radical mediated tissue injury. *Br Med Bull* 1993; 49 (3): 700- 18.
7. Sussman MS, Bulkey GB. Oxygen-derived free radicals in reperfusion injury. *Methods Enzymol* 1990;186: 711-23.
8. Defraigne JO, Detry O, Pincemail J, Franssen C, Merisse M, Lamy M, et al. Direct evidence of free radical production after ischemia and reperfusion and protective effect of desferrioxamine: ESR and vitamin E studies. *Eur J Vasc Surg* 1994; 8(5): 537- 43.
9. Beyersdorf F. Protection of the ischemic skeletal muscle. *Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 39(1): 19- 28.
10. Lindsay TF, Liauw S, Romaschin AD, Walker PM. The effect of ischemia/reperfusion on adenine nucleotide metabolism and xanthine oxidase production in skeletal muscle. *J Vasc Surg* 1990; 12(1): 8- 15.
11. Marx JL. Oxygen free radicals linked to many disease. *Science* 1987; 235: 529-31.
12. Perler BA, Tohmeh AG, Bulkley GB. Inhibition of the compartment syndrome by the ablation of free radical-mediated reperfusion injury. *Surgery* 1990; 108(1): 40- 7.
13. Kubes P, Jutila M, Payne D. Therapeutic potential of inhibiting leukocyte rolling in ischemia/reperfusion. *J Clin Invest* 1995; 95(6): 2510- 9.
14. Oredsson S, Plate G, Ovarfordt P. Experimental evaluation of oxygen free radical scavengers in the prevention of reperfusion injury in skeletal muscle. *Eur J Surg* 1994; 160(2): 97- 103.
15. Shah DM, Bock DE, Darling RC, Chang BB, Kupinski AM, Leather RP. Beneficial effects of hypertonic mannitol in acute ischemia-reperfusion injuries in humans. *Cardiovasc Surg* 1996;4:97-100.
16. Spark JI, Chetter IC, Gallavin L, Kester RC, Guillou PJ, Scott DJA. Reduced total antioxidant capacity predicts ischemia-reperfusion injury after femorodistal bypass. *Br J Surg* 1998; 85(2): 221- 225.
17. Rabl A, Khoschorur G. Reduction of lipid peroxidation and reperfusion edema by anti-oxidant therapy after revascularization of an extremity. *Vasa Suppl* 1992; 37: 60- 1.
18. Rabl H, Khoschorur G, Petek W. Antioxidative vitamin treatment: effect on lipid peroxidation and limb swelling after revascularization operations. *World J Surg* 1995; 19(5): 738- 44.
19. Magovern GJ Jr, Bolling SF, Casale AS, Bulkley BH, Gardner TJ. The mechanism of mannitol in reducing ischemic injury: hyperosmolarity or hydroxyl scavenger? *Circulation* 1984; 70(3 Pt 2): 191- 5.
20. Shirane R, Weinstein PR. Effect of mannitol on local cerebral blood flow after temporary complete cerebral ischemia in rats. *J Neurosurg* 1992; 76(3): 486- 92.
21. Karibe H, Zarow GJ, Weinstein PR. Use of mild intracerebral hypothermia versus mannitol to reduce infarct size after temporary middle cerebral artery occlusion in rats. *J Neurosurg* 1995; 83(1): 93- 8.