

Akut Alt Ekstremitte İskemi Reperfüzyon Sonrasında Gelişen Böbrek Hasarına İloprost ve Levosimendanın Etkilerinin Araştırılması

Effect of Iloprost and Levosimendan on Renal Injury Induced by Acute Lower Extremity Ischemia-Reperfusion

Atalay KARAKAYA,^a
Seyhan BABAROĞLU,^b
Fatih YILMAZ,^c
Mustafa SEREN,^d
Orçun ÜNAL,^e
Kanat ÖZİŞİK,^b
Emine DÜNDAR,^f
Recep ASLAN^a

^aKalp ve Damar Cerrahisi Kliniği,
^fPatoloji Kliniği,
Eskişehir Osman Gazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Eskişehir

^bKalp ve Damar Cerrahisi Kliniği,
TDV 29 Mayıs Hastanesi, Ankara
^cKalp ve Damar Cerrahisi Kliniği,
Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Kayseri

^dKalp ve Damar Cerrahisi Kliniği,
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Ankara

^eGöğüs Cerrahisi Kliniği,
Yedikule Göğüs Hastalıkları Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 13.11.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 25.02.2014

Yazışma Adresi/Correspondence:
Kanat ÖZİŞİK
TDV 29 Mayıs Hastanesi,
Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
sozsisik2002@yahoo.com

doi: 10.9739/uvcd.2013-38083

Copyright © 2014 by
Ulusal Vasküler Cerrahi Derneği

ÖZET Amaç: Bu çalışmada sıçan infrarenal abdominal aortasında oklüzyon-reperfüzyon sonrası, böbreklerde oluşan iskemik-reperfüzyon hasarına iloprost ve levosimendanın etkileri araştırılmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Otuz iki adet Sprague-Dawley cinsi dişi sıçan randomize olarak, eşit sayıda (n=8) dört gruba ayrıldı. Grup K kontrol grubu idi. Grup IR'de 60 dakika iskemik oluşturuldu, daha sonra 120 dakika reperfüze edildi. Grup IR+IL ve grup IR+LV'de reperfüzyondan 15 dakika önce sırası ile 20 ng/kg/dk iloprost, 0,2 µg/kg/dk levosimendan infüzyonu verildi. Ratlardan alınan böbrek doku örnekleri formaldehit fiksasyonu sonrası ışık mikroskopunda histolojik olarak değerlendirildi. **Bulgular:** Histopatolojik incelemede, K grubu ile IR grubunda anlamlı patolojik değişiklik tespit edilmedi. IR+IL ve IR+LV gruplarında bulanık şişme, tübüler nekroz, iltihabi hücre infiltrasyonu, ödem ve konjesyon, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. **Sonuç:** Histolojik analizler iloprost ve levosimendanın reperfüzyon hasarı oluşan rat böbrekleri üzerinde koruyucu etkileri olduğunu göstermemiştir.

Anahtar Kelimeler: İskemik-reperfüzyon hasarı; iloprost; levosimendan

ABSTRACT Objective: In this study, we investigated the effects of iloprost and levosimendan in ischemia-reperfusion injury after infrarenal abdominal aorta occlusion in rats. **Material and Methods:** Thirty two adult female Sprague-Dawley rats were randomly divided in to 4 groups. Group K was the control group. In Group IR, ischemia was produced for 60 minutes and then they were reperused for 120 minutes. In Group IR+IL, 20 ng/kg/min iloprost, and in Group IR+LV 0.2 µg/kg/min levosimendan were given 15 minutes before reperfusion. Renal samples were put into formaldehyde solution and were histologically examined under the light microscope. **Results:** Histopathological investigations showed no pathologic damage in the control and ischemia groups. In IR+IL group and in Group IR+LV group tubular necrosis, hydropic degeneration, neutrophilic infiltration, edema and congestion were statistically non-significant. **Conclusion:** The histological analyses have revealed that iloprost and levosimendan have no protective effect against reperfusion injury in rat kidney.

Key Words: Ischemia-reperfusion injury; iloprost; levosimendan

Damar Cer Derg 2014;23(1):34-9

Akut ekstremitte iskemisi ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan klinik bir problemdir. Akut iskemik duruma yol açan neden ortadan kaldırılıp reperfüzyon sağlandığında da morbidite ve mortalite riski devam etmektedir.¹

Alt ekstremitte iskemik reperfüzyon hasarında lokal ve sistemik etkiler gözlenir. Lokal etkiler iskelet kası ve damar endotelinde gözlenirken, siste-

mik etkiler başlıca akciğer, kalp, beyin ve böbrekler olmak üzere tüm dokularda gözlenebilir.²

İskemi reperfüzyon hasarının temelinde reperfüzyon esnasında dokunun oksijenizasyonu sonucu ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri bulunmaktadır. Reaktif oksiradikaller birçok kaynaktan salınabilirler, bunlar arasında en önemli olanı reperfüzyon esnasında dokuya gelen aktive olmuş nötrofillerdir. Lökosit aktivasyonu ile karakterize enflamatuvar yanıt uç organ hasarında en önemli rolü oynar.³

Renal hasar öncelikle tubuluslarda oluşur. Nedeni iskemiye bağlı gelişen tübüler nekrozdur. Genellikle geriye dönüşümlüdür, reperfüzyonla birlikte 1-2 hafta içinde tübül fonksiyonları normale dönmektedir.⁴

İloprost, lökosit aktivasyonunu ve adezyonunu inhibe eder. Lökositlerden lökotrien, serbest oksijen radikalleri, proteolitik enzim salınımı azalır. Bu şekilde endotel koruyucu etki göstermiş olur.⁵ İskemi reperfüzyon hasarına bağlı gelişen böbrek uzak organ hasarında da iloprostun hasarı azaltmada etkin olduğu gösterilmiştir.⁶⁻⁸

Levosimendan, myokardın kalsiyuma olan duyarlılığını artıran ve vazodilatatör etkiye sahip bir inotropik ajandır.⁹ Levosimendanın vazodilatatör etkinliği, yapılan çalışmalarda iki yönlü olarak ortaya konmuştur. Birincisi, ATP bağımlı potasyum kanallarını uyararak etkili olmaktadır.¹⁰ İkinci yolda ise levosimendanın vasküler düz kasta desensitizasyon yaptığı düşünülmektedir. Potasyum kanallarının açılması hem kalsiyum miktarını, hem de kontraktıl proteinlerin kalsiyum duyarlılığını azaltarak kalsiyum duyarsızlaşması yaratmaktadır.¹¹ Myozit kültürleri üzerinde yapılan bir çalışmada, oksidatif strese bağlı apoptozis, levosimendan ile engellenmiştir.¹² Ayrıca oksijen tüketimi üzerine olumlu etkilerinin olması ve iskemi reperfüzyon sonrası enerji dengesi üzerinde nötral etkisinin olması, bileşiğin anti-iskemik etkisine katkıda bulunmaktadır.¹³

Bizim çalışmamızda iloprost (PgI₂ analogu) ve levosimendanın (kalsiyum duyarlaştırıcı) alt ekstremite iskemi reperfüzyon hasarı sonrası böbrek

dokusuna etkilerinin histopatolojik olarak incelenmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Deney hayvanları, Tıbbi ve Cerrahi Deneysel Araştırma Merkezi'nden (TİCAM) temin edildi. Ortalama ağırlıkları 250-300 g olan 32 adet Sprague-Dawley cinsi dişi sıçan randomize olarak eşit sayıda (n=8) 4 gruba ayrıldı. Sıçanlar deney süresince 12'şer saatlik aydınlık-karanlık ışıklandırması olan, ısısı 20-22°C ve nemi %45-50 otomatik olarak ayarlanan odalarda yaşatıldı. Bu süreçte tüm sıçanlar şeffaf kafeslerde tutuldu, standart sıçan yemi ile beslendi ve çeşme suyu verildi.

DENEKLERİN HAZIRLANMASI VE OPERASYON TEKNİĞİ

Deneyde kullanılacak tüm sıçanlar yapılacak işlemler öncesinde tartılarak vücut ağırlıkları kaydedildi. Tüm sıçanlara 8 saat açlık sonrasında intramusküler olarak 50 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar® 50 mg/mL flakon, Pfizer) anestezisi verildi. Gerekli olduğunda deney süresince bir kez olmak üzere ek doz yapılması planlandı. Sıçanlar ısıtıcı lamba altında supin pozisyonunda masaya yatırıldı. Denekler sarı renkli intraket ile kuyruk veninden kanüle edildi. Ciltleri aseptik olarak hazırlanan sıçanlara ksifoidin hemen altından, pubisin 0,5 cm üstüne kadar orta hat median laparotomi yapıldı. Laparotomi sonrası barsaklar nemli gazlı bez yardımı ile sağa deviye edildi. İnfrarenal abdominal aorta ve sol böbrek künt diseksiyonla explore edildi. Tüm sıçanlara antikoagülan amaçlı düşük doz (100 ü/kg) heparin (Nevparin® 25 000 IU 5 mL flakon, Mustafa Nevzat) yapıldı. Deney süresince sıvı resüsitasyonu amacıyla kuyruk veninden 10 mL/kg %0,9'luk NaCl verildi. İnfüzyon Braun® Perfüzör yardımı ile gerçekleştirildi. İnfrarenal abdominal aortaya atravmatik mikrovasküler klemp (Nova® 12 mm Angle) kondu. Klemp sonrasında peritoneal boşluğa yaklaşık 5 mL serum fizyolojik sıkıldı. Batın 3 adet ipek dikiş ile yaklaştırıldı. Bir saatlik iskemiye takiben, 2 saatlik reperfüzyon periyodu uygulandı. Aortik iskemi klempleme işlemi sonrasında aortada pulsasyon kaybı, reperfüzyonda ise klempin kaldırılmasından sonra aortada pulsasyon varlığı ile takip edildi. De-

neyin sonunda tüm gruplarda sıçanların sol böbrekleri alındı. İşlem sonrası sıçanlar sakrifiye edildi. Böbrek dokuları %10'luk formaldehit solüsyonu içinde saklandı.

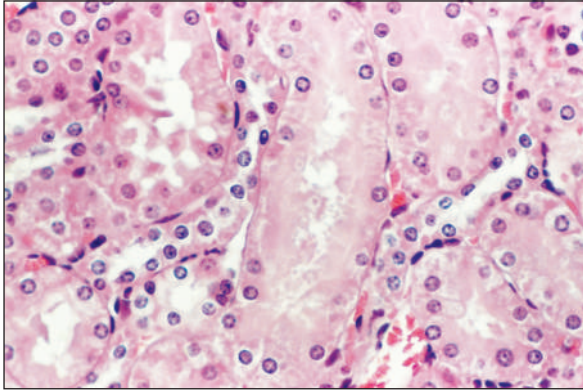
DENEY GRUPLARI

Kontrol grubunda (Grup K) genel cerrahi hazırlık ve anestezi indüksiyonu sonrasında median laparotomi yapılarak infrarenal aort eksplore edildi. Aort oklüde edilmedi. Batın içine serum fizyolojik enjekte edilerek batın 3 adet ipek ile yaklaştırıldı. Diğer gruplara uygulanan 1 saat iskemi, 2 saat reperfüzyon süresi tamamlandı. İskemi reperfüzyon grubunda (Grup IR) aort künt diseksiyonla dö-nüldü ve atravmatik mikrovasküler klemp yerleş-tirildi. Bir saatlik iskemi ardından mikrovasküler klemp kaldırıldı, 2 saat reperfüzyon uygulandı. İloprost grubunda (Grup IR+IL) 1 saatlik iskemi

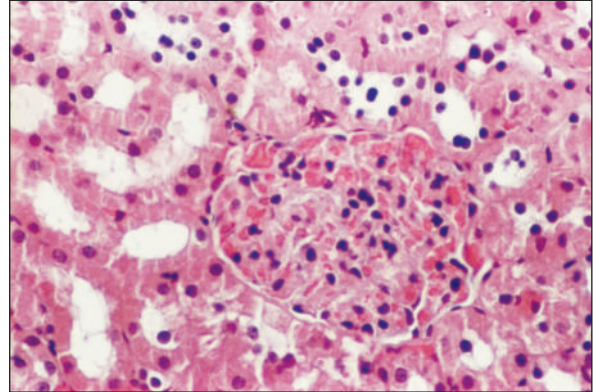
periyodu sonrasında reperfüzyon periyodunda 20ng/kg/dk dozunda iloprost (Ilomedin® 20 mcg/mL, Schering) infüzyonuna başlandı ve 2 saat boyunca devam edildi. Levosimendan grubunda (Grup IR+LV) 1 saatlik iskemi periyodu sonrasında reperfüzyon periyodunun başlamasıyla birlikte ilk 15 dakika 25 µg/kg dozunda levosimendan (Sim-dax® 2,5mg/mL, Abbott) yükleme dozu infüzyon olarak verildi. Ardından 0,2 µg/kg/dk idame olarak infüzyon verildi. İnfüzyonlar kuyruk veninden, Braun® Perfüztör yardımıyla gerçekleştirildi. Re-perfüzyon süresi dolduğunda sıçanların sol böbrekleri alınarak sakrifiye edildi.

BÖBREK DOKULARININ HİSTOPATOLOJİK İNCELENMESİ

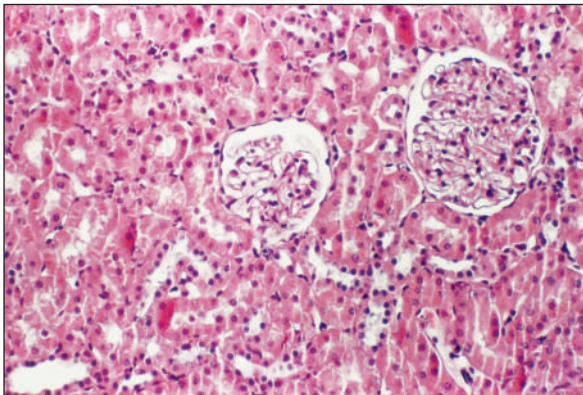
Histopatolojik inceleme için böbrek dokuları ayrı ayrı %10'luk tamponlu nötral formaldehit çözelti-sinde fikse edildi. Örneklerden parafin bloklar ha-



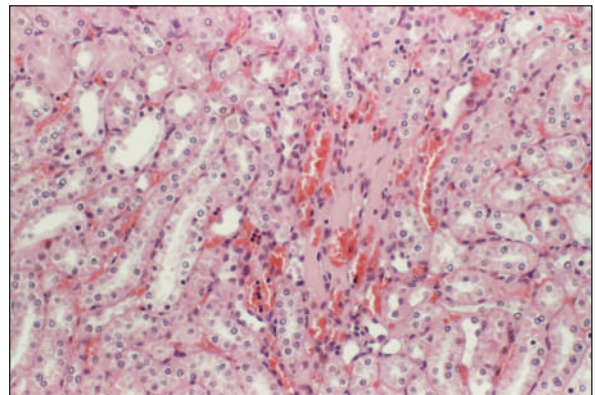
RESİM 1: İskemi reperfüzyon grubunda yoğun bulanık şişme ve orta tübüler nekroz (H&E, x40).



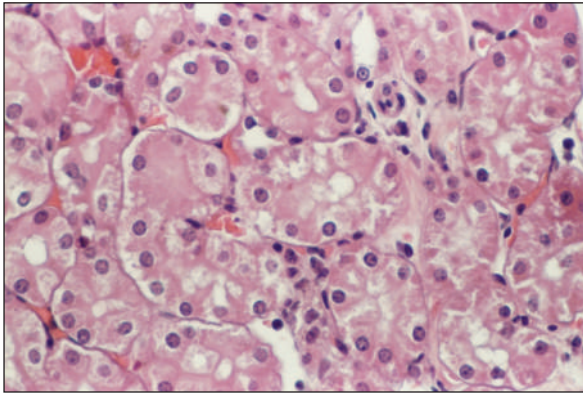
RESİM 2: İskemi reperfüzyon grubunda glomerülde yoğun konjesyon (H&E, x40).



RESİM 3: Levosimendan grubunda glomerülde minimal konjesyon ve tübül epitelinde minimal ödem (H&E, x20).



RESİM 4: İloprost grubunda tübüllerde minimal bulanık şişme (H&E, x20).



RESİM 5: Levosimendan grubunda minimal PMNL ve lenfosit infiltrasyonu (H&E, x40).

zırlandı. Bu parafin bloklardan mikrotom yardımı ile kesitler alınarak, hematoksilin eozin (H&E) ile boyandı. Histopatolojik inceleme ışık mikroskobu ile yapıldı (Resim 1-5).

HİSTOPATOLOJİK SKORLAMA

Skorlama yapılırken preparatlarda; bulanık şişme, akut tubuler nekroz, iltihabi hücre infiltrasyonu, ödem, konjesyon değerlendirildi.

Akut tübüler nekroz (ATN) için;

0: Değişiklik yok

1: Minimal ATN, %5'den daha az

2: Hafif ATN, %5-%25

3: Orta ATN, %25-%75

4: Şiddetli ATN, %75'den fazla

Bulanık şişme, iltihabi hücre infiltrasyonu, ödem, konjesyon için:

0: Değişiklik yok

+1: Fokal, minimal

+2: Multifokal, orta

+3: Multifokal, yoğun

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bu çalışmada sürekli değişkenler için normallik testi yapılmıştır. Değişkenler normal dağılım göstermediği için gruplar arası karşılaştırma için Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. Tanımlayıcı istatistik olarak medyan (minimum-maksimum) olarak gös-

terilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alınmıştır. İstatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics 20 (IBM Corporation, Chicago, USA) kullanılmıştır.

BULGULAR

Kruskal Wallis Testi ile dört grup karşılaştırması yapıldı (Tablo 1). Bulanık şişme değişkenine ait ölçümler 4 bağımsız grup arasında farklılık göstermemiştir ($p=0,895$). Tübüler nekroz değişkenine ait ölçümler 4 bağımsız grup arasında farklılık göstermemiştir ($p=0,895$). İltihabi hücre infiltrasyonu değişkenine ait ölçümler 4 bağımsız grup arasında farklılık göstermemiştir ($p=1,000$). Ödem değişkenine ait ölçümler 4 bağımsız grup arasında farklılık göstermemiştir ($p=1,000$). Konjesyon değişkenine ait ölçümler 4 bağımsız grup arasında farklılık göstermemiştir ($p=0,849$).

TABLO 1: Dört grubun Kruskal Wallis testi ile karşılaştırması.

Değişkenler	Gruplar	Medyan (Min.-Maks.)	p
Bulanık şişme	K	1 (0-8)	0,895
	İR	1 (0-8)	
	İloprost	3 (0-8)	
	Levosimendan	2 (0-8)	
Tübüler nekroz	K	0 (0-8)	0,895
	İR	3 (0-8)	
	İloprost	2 (0-8)	
	Levosimendan	2 (0-8)	
İltihabi hücre infiltrasyonu	K	3 (0-8)	1,000
	İR	0 (0-8)	
	İloprost	3 (0-8)	
	Levosimendan	3 (0-8)	
Ödem	K	0 (0-8)	1,000
	İR	0 (0-8)	
	İloprost	0 (0-8)	
	Levosimendan	0 (0-8)	
Konjesyon	K	1 (0-8)	0,849
	İR	3 (0-8)	
	İloprost	3 (0-8)	
	Levosimendan	2 (0-8)	

K: Kontrol; İR: İskemi reperfüzyon.

TARTIŞMA

Alt ekstremitelerde akut iskemi reperfüzyon hasarı özellikle aort cerrahisinde abdominal aortaya geçici süre kros klemp uygulamasında ve tek veya çift taraflı akut femoral arter tıkanıklıklarında ortaya çıkmaktadır. Özellikle infrarenal aortaya kros klemp yerleştirilmesiyle oluşan alt ekstremitte iskemi reperfüzyon dönemi sonrasında oluşan uzak organ hasarında, böbrekler hedef organ konumundadır ve bu durum klinik olarak önemlidir.

İskemi reperfüzyon sonrası böbrek hasarının patofizyolojisi oldukça karmaşıktır ve çok sayıda mediyatör işe karışır. İskemi reperfüzyon sırasında; mitokondrial oksidatif fosforilasyonun değişmesi, ATP'nin azalması, hücre içi kalsiyum artışı ve hücre iskeleti ve membran fosfolipidlerinin bozulmasına öncülük eden proteaz ve fosfotazların aktive olması sonucu aşırı miktarda serbest oksijen radikalleri oluşarak oksidatif strese neden olur.¹⁴

Böbreklerde deneysel iskemi reperfüzyon hasarının etkilerinin ortaya çıkması için belli bir iskemi süresine gerek vardır. Paller ve ark. sıçan böbreğinde 60 dakikalık iskemi süresinden sonra reperfüzyon hasarının ortaya çıktığını göstermişlerdir.¹⁵ Aynı çalışmada, doku örneklerinin en erken 4 saatte ortaya çıktığı, tepe noktasında 24 saatte ulaştığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da 60 dakikalık iskemi süresini 120 dakikalık reperfüzyon süresi izlemiştir.

İskemiye uğramış böbrekte tedavinin tek yolu kan akımını artırmak, yani reperfüzyondur. Ancak bu durumda da kaçınılmaz olarak reperfüzyon hasarı oluşmaktadır. Böyle bir durumda reperfüzyon hasarının önlenmesi veya azaltılmasında çare aramak zorunluluğu vardır. En uygun ve en etkin tedavi halen tartışma konusudur. Reperfüzyon komponentini azaltmak için çeşitli terapotik ve farmakolojik stratejiler üzerinde çalışmalar sürmektedir.

Hipoksiye bağlı böbrek hasarının patogenezinde serbest oksijen radikal ve antioksidan enzimlerin rolünün belirlenmesi, antioksidan tedavi denemelerini gündeme getirmiştir.^{16,17} Oksidatif streste serbest oksijen radikalleri ve antioksidanlar

arasındaki denge serbest radikaller lehine bozulur.¹⁸ Serbest oksijen radikallerinin etkisini önlemede tiklopidin, mannitol, allopürinol, askorbik asit, süperoksit dismutaz gibi bazı maddeler denenmiş, ve deneysel olarak iskemi reperfüzyon hasarını önlemede etkili oldukları gösterilmiştir.¹⁹

Endojen PgI₂ ve nitrik oksit böbrek damar direncini azaltan ve glomerüler filtrasyonu artıran otakoidlerdir.²⁰ Nitrik oksitin böbreklerde iskemi reperfüzyona bağlı hasarda potansiyel koruyucu ajan olduğu kabul edilmektedir. Bu koruyucu etki muhtemelen anjiotensin, katekolaminler ve endotelin'in vazokonstriktör etkilerine karşı kendisi vazodilatasyon yaparak sağladığı şeklinde açıklanabilmektedir.¹⁹ Çeşitli çalışmalarda iskemi reperfüzyon hasarına bağlı gelişen böbrek uzak organ hasarında, iloprostun hasarı azaltmada etkin olduğu gösterilmiştir.⁶⁻⁸ Biz çalışmamızda iloprostun, nitrik oksitte olduğu gibi vazodilatasyon yapıcı etkisinin yanında, antiagregan, antioksidan, sitoprotektif etkileri düşünülerek böbreklerdeki iskemi reperfüzyona bağlı hasarın önlenmesinde faydalı olabileceğini düşündük.

Levosimendan hücre içi kalsiyum miktarını artırmadan etki göstermektedir. İskemi sonrası nekrozun en temel işareti olan kalsiyum artışını engellemektedir. K⁺ ATP kanallarını açarak sistemik vasküler yatakta vazodilatasyon oluşturmaya mikrosirkülasyonu korumakta ve anti-iskemi oluşturmaktadır. İskemi reperfüzyon sonrası enerji dengesi üzerine nötr etkisi bulunmaktadır. Aktif metaboliti olan OR-1896'nında aynı etkilere sahip olması, ilacın etkinliğini ve etki süresini artırmaktadır. Kendisinin ve aktif metabolitinin renal yetmezlikten etkilenmemesi pozitif bir özelliğidir. Tüm bu etkiler sonucunda levosimendanın iskemi reperfüzyon sonrası böbrek uç organ hasarında etkili olduğunu söyleyebiliriz.

Kertsen ve ark.nın yaptığı çalışmada, köpeklerde sol inen arterin deneysel olarak tıkanmasına bağlı oluşan infarkt alanının levosimendan verilmesi ile sınırlandırıldığı gözlemlenmiştir.²¹ Yapılan bir çalışmada levosimendanın portal kan akımını iyileştirdiği tespit edilmiştir.²² Levosimendanın K⁺ ATP kanal açıcı etkisi, ilacın iskemiye karşı koruyucu etkilerinin olmasını sağlar ve kardiyoprotek-

tif etkiyi ortaya çıkarır.²³ Katırcıoğlu ve ark.nın yaptığı çalışmada, levosimendanın iskemi reperfüzyona bağlı spinal kord hasarına karşı etkili olduğu ortaya konmuştur.²⁴

İskemiye uğramış böbrekte tedavinin tek yolu kan akımını artırmak, yani reperfüzyondur. Ancak bu durumda da kaçınılmaz olarak reperfüzyon hasarı oluşmaktadır. Böyle bir durumda reperfüzyon hasarının önlenmesi veya azaltılmasında çare aramak zorunluluğu vardır. En uygun ve en etkin tedavi halen tartışma konusudur.

Çalışmamızda histolojik analizler, iloprost ve levosimendanın reperfüzyon hasarı oluşan rat böbrekleri üzerinde koruyucu etkileri olduğunu göstermemiştir. Reperfüzyon komponentini azaltmak için çeşitli terapötik ve farmakolojik stratejiler üzerinde çalışmaların yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.

KAYNAKLAR

- Haimovici H. Metabolic complications of acute arterial occlusions and skeletal muscle ischemia: myonephropathic metabolic syndrome. In: Haimovici's Vascular Surgery. Principal and Techniques. 4th ed. Cambridge: Blackwell Science; 1996. p. 509-30.
- Blaisdell FW. The pathophysiology of skeletal muscle ischemia and the reperfusion syndrome: a review. Cardiovasc Surg 2002;10(6): 620-30.
- Tassiopoulos AK, Carlin RE, Gao Y, Pedoto A, Finck CM, Landas SK, et al. Role of nitric oxide and tumor necrosis factor on lung injury caused by ischemia-reperfusion of the lower extremities. J Vasc Surg 1997;26(4): 647-65.
- Brady HR, Singer GG. Acute renal failure. Lancet 1995;346(8989):1533-40.
- Rademaker M, Cooke ED, Almond NE, Beac-ham JA, Smith RE, Mant TG, et al. Comparison of intravenous infusion of iloprost and oral nifedipine in treatment of Raynaud's phenomenon in patient with systemic sclerosis: atherosclerosis double blind randomized study. Br Med J 1989;298(6673):561-4.
- Aytacoglu BN, Sucu N, Tamer L, Polat A, Gul A, Degirmenci U, et al. Iloprost fort he attenuation of ischemia-reperfusion injury in a distant organ. Cell Biochem Funct 2006;24(4): 341-6.
- Yakut N, Yasa H, Bahriye Lafci B, Ortac R, Tulukoglu E, et al. The influence of levosimendan and iloprost on renal ischemia reperfusion: an experimental study. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2008;7(2):235-9.
- Ozcan AV, Sacar M, Aybek H, Bir F, Demir S, Onem G, et al. The effect of iloprost and vitamin C on kidney as a remote organ after ischemia reperfusion of lower extremities. J Surg Res 2007;140(1):20-6.
- Moiseyev VS, Poder P, Andrejev N, Ruda MY, Golikov AP, Lazebnik LB, et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN) Eur Heart J 2002;23(18): 1422-32.
- Yildiz O. Vasodilating mechanism of levosimendan: Involvement of K Channels. J Pharmacol Sci 2007;104(1):1-5.
- Yokoshiki H, Sperelakis N. Vasodilating mechanism of levosimendan. Cardiovasc Drugs Ther 2003;17(2):111-3.
- Kwon SH, Pimental DR, Remondino A, Sawyer DB, Colucci WS. H2O2 regulates cardiac myocyte phenotype via concentration-dependent activation of distinct kinase pathways. J Mol Cell Cardiol 2003;35(6):615-21.
- Figgitt DP, Gillies PS, Goa KL. Levosimendan. Drugs 2001;61(5):613-27.
- Aydoğdu N, Kaymak K, Yalçın Ö. Sıçanlarda böbrek iskemi/reperfüzyon hasarında N-asetil sisteinin etkileri. Fırat Tıp Dergisi 2005; 10(4): 151-5.
- Paller MS, Hoidal JR, Ferris TF. Oxygen free radicals in ischemic acute renal failure in rat. J Clin Invest 1984;74(4):1156-64.
- Sahna E, Parlakpınar H, Cihan OF, Turkoz Y, Acet A. Effects of aminoguanidine against renal ischemia-reperfusion injury in rats. Cell Biochem Funct 2006;24(2):137-41.
- Sahna E, Parlakpınar H, Ozturk F, Cigremis Y, Acet A. The protective effects of physiological and pharmacological concentrations of melatonin on renal ischemia-reperfusion injury in rats. Urol Res 2003;31(3):188-93.
- Memişoğlu R. Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi 2005;3:30-9.
- Enkaya I, Ökten B, Saba D, Güven H, Dirican M, Serdar Z, et al. İskelet kası iskemi reperfüzyon hasarının azaltılmasında tiklopidin. Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi 1999;7:405-10.
- Navar LG, Carmine PK, Mitchell KD. Renal circulation. In: Text Book of Nephrology. Baltimore: Williams&Wilkins; 1995. p. 41-54.
- Kersten JR, Montgomery MW, Pagel PS, Warltier DC. Levosimendan, a new positive inotropic drug, decreases myocardial infarct size via activation of KATP channels. Anesth Analg 2000;90(1):5-11.
- Oldmer A, Konrad D, Weitzberg E, Rudehill A, Rossi P, Wanecek M. Effect of levosimendan, anovel inotropic calcium sensitizing drug, in experimental septic shock. Crit Care Med 2001;29(11):2185-93.
- Tritapepe L, De Santis V, Vitale D, Santulli M, Morelli A, Nofroni I, et al. Preconditioning effect of levosimendan in coronary artery bypass grafting--a pilot study. Br J Anaesth 2006;96(6):694-700.
- Katırcıoğlu SF, Seren M, Parlar AI, Turan NN, Manavbasi Y, Aydog G, et al. Levosimendan effect on spinal cord ischemia reperfusion injury following aortic clamping. J Card Surg 2008;23(1):44-8.