

p-Kumarik Asit, Renal İskemi Reperfüzyon Kaynaklı Akut Pulmoner Hasarı Azaltır

p-Coumaric Acid Reduces Renal Ischemia Reperfusion-Induced Acute Lung Injury

Derya GUZEL¹, Ayhan TANYELI²

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji A.D., Sakarya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji A.D., Erzurum

Yazışma Adresi / Correspondence:

Ayhan Tanyeli

Dumlupınar University Hospital, Department of Anesthesiology and Pain Medicine
Evliya Celebi Mh. 43040 Merkez/Kutahya

T: +90 507 363 16 54 E-mail: dratanyeli@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 31.08.2018 Kabul Tarihi / Accepted : 19.09.2018

Öz

Amaç	Bu çalışma ile sıçanlarda böbrek iskemisi reperfüzyon hasarı ile meydana gelen akut akciğer hasarı ve bu oksidan hasarda p-kumarik asit'in (p-CA) etkisi araştırıldı (Sakarya Tıp Dergisi, 2018, 8(3):644-649)
Gereç ve Yöntem	12-16 haftalık 200-250 gr otuz iki adet Wistar Albino cinsi dişi sıçanlar sham (S), renal iskemisi-reperfüzyon (R-IR), R-IR ile 50 mg/kg p-CA (p-CA 50) ve R-IR ile 100 mg/kg p-CA (p-CA 100) uygulanan gruplar olarak sınıflandırıldı. Sham hariç diğer gruplardaki sıçanların sırt bölgesi açılıp sağ nefrektomi yapıldıktan sonra sol renal arter klemplenerek iskemisi ve takiben reperfüzyon protokolü ile p-CA tedavisi uygulandı. Deney protokolü tamamlandıktan sonra akciğer dokusunda total antioksidan status (TAS), total oksidan status (TOS), süperoksit dismutaz (SOD), malondialdehit (MDA) ve myeloperoksidaz (MPO) seviyeleri spektrofotometrik yöntemlerle ölçüldü. Oksidatif stres indeksi (OSI) hesaplandı.
Bulgular	R-IR grubunda, TOS, MDA, MPO ve OSI anlamlı düzeyde yükselirken, TAS ve SOD seviyeleri azaldı (p<0.001). p-CA uygulanan gruplarda TAS ve SOD düzeylerinde artış, TOS, MDA ve MPO değerlerinde ise azalma gözlemlendi (p<0.001).
Sonuç	Elde edilen sonuçlarla, böbrek iskemisi reperfüzyon aracılı akut akciğer hasarını p-CA tedavisinin azalttığı biyokimyasal yöntemlerle gösterilmiştir.
Anahtar Kelimeler	p-CA; akut akciğer hasarı; iskemik hasar.

Abstract

Objective	This study investigated the effects of p-coumaric acid (p-CA) on acute lung injury in rats induced by renal ischemia reperfusion injury. (Sakarya Med J, 2018, 8(3):644-649).
Materials and Methods	Thirty-two Wistar Albino female rats, 200-250 g for 12-16 weeks, were randomized to sham (S), renal ischemia-reperfusion (R-IR), R-IR with 50 mg / kg p-coumaric acid p-CA 50) and 100 mg / kg p-coumaric acid (p-CA 100) with R-IR. After the rats were opened in the other rats except sham and right nephrectomy was performed, the left renal artery was clamped and ischemia followed by reperfusion protocol and p-coumaric acid treatment. Total antioxidant (TAS), total oxidant (TOS), superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA) and myeloperoxidase (MPO) levels were measured spectrophotometrically in lung tissue after the experimental protocol was completed. Oxidative stress index (OSI) was calculated.
Results	In the R-IR group, TOS, MDA, MPO and OSI significantly increased, while TAS and SOD levels decreased (p<0.001). Increase in TAS and SOD levels and decrease in TOS, MDA and MPO values were observed in p-CA applied groups (p<0.001).
Conclusion	According to the results obtained, is shown by biochemical methods in which p-CA treatment reduces renal ischemia-reperfusion-induced acute lung injury.
Keywords	p-coumaric acid; acute lung injury; ischemic injury.

Giriş

Akut böbrek hasarı, kritik hastalardaki yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili yaygın ve ciddi bir komplikasyondur.¹ Renal iskemi-reperfüzyon (R-IR), akut böbrek hasarının temel nedenidir.² İskemik akut böbrek hasarı, nadiren izole olarak ortaya çıkar ve çoğu zaman organ yetmezliklerine neden olur. Akciğer inflamasyonu, çoklu iskemi reperfüzyon hasarının neden olduğu en yaygın komplikasyondur³⁻⁵ ve pulmoner yetmezlik akut böbrek hasarı ile ilişkili mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir.^{6,7}

Akut böbrek hasarı, kritik hastalarda sıklıkla akut akciğer hasarına yol açar. Kombine akut böbrek hasarı ve akut akciğer hasarının mortalitesi % 80'e yaklaşabilir.⁸ Akut böbrek hasarının neden olduğu akut akciğer hasarının mekanizması, sistemik infeksiyondan kaynaklanan akciğer hasarı ve böbrek fonksiyon kaybından kaynaklanan hacim yüklenmesi dahil olmak üzere çok karmaşıktır.⁹ İskemi-reperfüzyon (IR) sonrası akut akciğer hasarı artmış vasküler geçirgenlik, interstisyel ödem, alveolar hemoraji ve kırmızı kan hücreleri ile karakterizedir.¹⁰

IR tarafından indüklenen akut böbrek hasarının akciğer disfonksiyonuna yol açtığı çalışmalarda gösterilmiştir.¹¹ Akciğer inflamasyonu, sistemik inflamatuvar sendromun bir parçası olarak renal iskemi ve reperfüzyon hasarı ile indüklenir.¹² IR hasarı patogenezi dokuda oksijen bulunmamasıyla başlayan, oksidan / antioksidan dengenin oksidanlar lehine değişmesiyle devam eden ve inflamatuvar bir yanıtla genişleyen karmaşık bir patolojik süreçtir.¹³ Böbrek kan akımı; aortun renal arterin üstünden ya da renal pedikülün klemlendiği böbrek transplantasyonu, renal anjiyoplasti, ürolojik ve vasküler olaylarda tamamen durabilir veya azalabilir.¹⁴ İskemik dokunun reperfüzyonu, dokuda iskemiden kaynaklanan hasardan çok daha ciddi hasara yol açar.¹⁵ Hücredeki reperfüzyonla ilgili hasar, çoğunlukla reperfüzyonun bir sonucu olarak dokuda hızlı bir şekilde üretilen oksijen kaynaklı serbest radikalleri içeren birçok faktör tarafından oluşturulmaktadır.¹⁶ Reperfüzyon sırasında iskemik dokuya arteriyel kanın bolca taşıdığı moleküler oksijenden oluşan aşırı reaktif oksijen türlerinin (ROS) salınımı, dokudaki reperfüzyon hasarından sorumlu tutulur.¹⁷ Fizyolojik veya patolojik değişiklikler nedeniyle oksidatif hasar, oksidasyon sürecinin lehine değişiklikler ile gerçekleşir.¹⁸ Hücrelerde sürekli olarak ROS oluşması gerçeğine rağmen, endojen antioksidan savunma sistemlerinin varlığı, dokuları ROS'un zararlı etkilerinden korur.¹⁹ Peroksidize edilmiş çoklu doymamış yağ asitlerinin son ürünü olan MDA, lipid peroksidasyonunun bir göstergesidir, SOD ise süperoksitlerin hidrojen peroksite dönüşümünü ve daha sonra su ve oksijene dönüşmesini katalize eder.²⁰ Artmış MPO aktivitesi, nötrofil aktivasyonunun bir göstergesidir, çünkü MPO neredeyse sadece nötrofiller içinde bulunur.²⁰ Çalışmalar, nötrofil infiltrasyonunun bir göstergesi olan MPO aktivitesinin IR hasarı ile yükseldiğini göstermiştir.²¹ MDA, lipid peroksidasyonunun bir ürünüdür ve aynı zamanda oksidatif hasar durumunu yansıtan dolaylı bir endeks olarak kabul edilir.²² Tüm bu savunma reaksiyonlarına rağmen dokuların endojen antioksidan savunma sistemleri, iskemi sırasında ve özellikle reoksijenasyonun gerçekleştiği reperfüzyon sürecinde yetersiz kalmaktadır.²³ Bu sebeple bu çalışma ile yeni bir terapötik molekül olarak p-CA'nın R-IR ile indüklenen akut akciğer hasarındaki etkisinin incelenmesi hedeflenmektedir.

Gereç ve Yöntemler

Deneysel Protokolü: Deneysel planlanan bu çalışma Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu onayı ile (17.04.2018/101) Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde yapıldı. 12-16 haftalık 200-250 gr. ağırlığındaki Wistar albino dişi sıçanlar iskemi ve

reperfüzyon deneyleri için bir gece önceden aç bırakıldı, yalnızca suya ulaşmaları sağlandı. Sıçanlara intraperitoneal olarak ketamine (75 mg/kg) ve xylazine (8 mg/kg) anestezisi altında sırt bölgesinden yapılan bir kesi ile sağ nefrektomi uygulandı. Hayvanlar her grupta 8 hayvan olacak şekilde rastgele 4 gruba bölündü.

Grup I (Sham Kontrol): Deney hayvanları sırt bölgesinden açılıp sağ nefrektomi yapıldıktan sonra sırt bölgeleri kapatıldı.

Grup II (R-IR): Sıçanların sırt bölgesi açılıp sağ nefrektomiden sonra sol renal arter klemplendi. Sol böbreğe 1 saatlik iskemiden sonra 24 saatlik reperfüzyon uygulandı.

Grup III ve IV (R-IR+p-CA 50 mg/kg ve 100 mg/kg): Grup II'deki cerrahi işlemlere ek olarak iskemiden 1 saat önce ve reperfüzyon başlangıcından 30 dakika önce sırasıyla 50 mg/kg ve 100 mg/kg p-CA oral gavajla verildi.

Hayvanlar sakrifiye edildikten sonra akciğer dokuları biyokimyasal ölçümler için -80°C derin dondurucuda saklandı.

Biyokimyasal yöntemler: Analiz için dokulara fosfat tamponu ilave edilerek %10'luk homojenat oluşturuldu ve buz üzerinde 1-2 dakika 12,000 rpm'de homojenleştirildi (IKA, Almanya). Homojenat doku örnekleri, süpernatantı elde etmek için 5000 rpm'de 30 dakika boyunca +4 °C'de santrifüj edildi. Elde edilen süpernatantlar, TAS, TOS, SOD, MDA ve MPO seviyeleri için test edildi.

Homojenattaki MDA seviyeleri, Ohkawa ve arkadaşları tarafından tarif edilen yöntem kullanılarak analiz edildi.²⁴ TAS (Rel Assay Diagnostics) ve TOS (Rel Assay Diagnostics) analizi ticari kitler kullanılarak yapıldı. OSI, belirtilen formül ile hesaplandı: $OSI = \frac{[TOS, \text{mmol H}_2\text{O}_2 \text{ eşdeğeri} / \text{L}]}{[TAS, \text{mmol Trolox eşdeğeri} / \text{L}] \times 10}$.²⁵

MPO, hidrojen peroksit (H₂O₂) varlığında MPO ve o-dianisidin oksidasyonunun sonucu olarak şekillenen sarımsı-turuncu renkli kompleks formun 460 nm dalga boyunda absorbanstın kinetik ölçümü esas alınarak yapıldı. SOD, enzimatik reaksiyonların sonucu olarak oluşan süperoksit SOD enziminin etkisinin yetersiz olduğu durumlarda, spektrofotometrede 560 nm dalga boyundaki bu reaksiyonun inhibisyon derecesini ölçerek formazan boyası oluşturmak üzere tetrazolyum tuzu ile reaksiyona sokulduktan sonra hesaplandı.²⁶

İstatistiksel Analiz Yöntemleri: Verilerin istatistiksel analizleri için SPSS paket programı (SPSS 21 Inc. and Lead Tech. Inc. Chicago. USA) kullanıldı. Biyokimyasal parametreler ortalama değer ± standart sapma olarak ifade edildi. Gruplar arasında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılmasında iki grup arasındaki farkın anlamlılık derecesi Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirmede p<0.05 ise anlamlı kabul edildi.

Bulgular

DeneySEL uygulamalar esnasında sıçanlarda morbidite ve mortalite izlenmedi. R-IR grubunda TAS (1.286±0.130'den 0.687±0.094'e, p=0.000) ve SOD (410.054±28.427'den 235.101±15.678'e, p=0.000) seviyesi düşerken, TOS (7.255±0.818den 10.904±1.006'e,

p=0.000), OSI (0.567±0.074'den 1.617±0.282'e; p=0.000), MPO (180919.920±68264.143'den 334768.014±49439.815'e, p=0.000) ve MDA (56.398±5.712'den 94.766±13.361'e, p=0.000) seviyeleri arttı.

Sham grubu p-CA50 ile karşılaştırıldığında; SOD (410.054±28.427'den 354.585±31.114'e, p=0.002) düşerken, OSI (0.567±0.074'den 0.658±0.084'e; p=0.039), MPO (180919.920±68264.143'den 254978.408±23927.806'e, p=0.012) ve MDA (56.398±5.712'den 63.187±4.968'e, p=0.024) seviyeleri arttı.

R-IR ve p-CA 50 karşılaştırıldığında; TAS (0.687±0.094'den 1.246±0.155'e, p=0.001) ve SOD (235.101±15.678'den 354.585± 31.114'e, p=0.000) artarken, TOS (10.904±1.006'den 8.133±0.915'e, p=0.000), OSI (1.617±0.282'den 0.658±0.084'e; p=0.000), MPO (334768.014±49439.815'den 254978.408±23927.806'e, p=0.042) ve MDA (94.766±13.361'den 63.187±4.968'e, p=0.000) olarak düştü.

R-IR ile p-CA 100 karşılaştırıldığında; TAS (0.687±0.094'den 1.246±0.155'e, p=0.000) ve SOD (235.101±15.678'den 354.585± 31.114'e, p=0.000) artarken, TOS (10.904±1.006'den 8.133±0.915'e, p=0.000), OSI (1.617±0.282'den 0.658±0.084'e; p=0.000), MPO (334768.014±49439.815'den 254978.408±23927.806'e, p=0.000) ve MDA (94.766±13.361'den 63.187±4.968'e, p=0.000) seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişti (Tablo-1). Tedavi grupları arasında MPO seviyesi p-CA 100 grubunda p-CA 50'ye göre daha fazla düştü (p=0.000).

Tablo-1: Deneysel grupları arasındaki biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

Deneysel Grupları n=8	TAS (mmol/L) ort±S.D	TOS(μmol/L) ort±S.D	OSI (birim) ort±S.D	SOD (U/mg pro- tein) ort±S.D	MPO (U/g protein) ort±S.D	MDA (μmol/g protein) ort±S.D
Grup S (Sham kontrol)	1.286±0.130	7.255±0.818	0.567±0.074	410.054±28.427	180919.920±68264.143	56.398±5.712
Grup R-IR (Renal iskemi- reperfüzyon)	0.687±0.094	10.904±1.006	1.617±0.282	235.101±15.678	334768.014±49439.815	94.766±13.361
Grup p-CA (Renal iskemi- reperfüzyon + 50 mg/kg p-CA)	1.246±0.155	8.133±0.915	0.658±0.084	354.585±31.114	254978.408±23927.806	63.187±4.968
Grup IV (Renal iskemi- reperfüzyon + 100 mg/kg p-CA)	1.289±0.185	7.593±0.649	0.606±0.145	391.539±41.615	205792.825±18998.788	58.373±4.127
p değeri (gruplar arası anlamlılık karşılaştırmaları)	0.000 (I-II) 0.000 (II-III) 0.000 (II-IV)	0.000 (I-II) 0.000 (II-III) 0.000 (II-IV)	0.000 (I-II) 0.000 (II-III) 0.000 (II-IV) 0.039 (I-III)	0.000 (I-II) 0.000 (II-III) 0.000 (II-IV) 0.002 (I-III)	0.000 (I-II) 0.001 (II-III) 0.000 (II-IV) 0.012 (I-III) 0.000 (III-IV)	0.000 (I-II) 0.000 (II-III) 0.000 (II-IV) 0.024 (I-III)

p-CA : p-Kumarik Asit TAS : Total Antioksidan Düzeyi TOS : Total Oksidan Düzeyi OSI : Oksidatif Stres İndeksi SOD : Süperoksit Dismutaz
MPO : Myeloperoksidaz MDA : Malondialdehit

Tartışma

R-IR, lokal ve uzak organlarda inflamatuvar mediatörlerin upregülasyonuna neden olmaktadır.²⁷ IR, oksidatif hasarın başlangıcında ve gelişiminde önemli bir adım olarak kabul edilir.²⁸ ROS'un aşırı üretimi, IR hasarına yol açan temel nedenlerden biri olduğundan lipid peroksidasyonu ve artmış hücre ölümü ile sonuçlanabilir.²⁹ Reperfüzyon periyodu sırasında kontrolsüz ROS üretiminin oksidatif stres için önemli bir rol oynadığı ve artmış ROS'un aynı zamanda inflamatuvar kaskadı da harekete geçirdiği ileri sürülmüştür.³⁰ Sunulan bu çalışmada, sıçanlarda R-IR ile indüklenen oksidatif akciğer hasarı ve bu hasara p-CA'nin etkisi biyokimyasal yöntemlerle araştırılmıştır. Çalışmada

incelenen moleküllerden MDA, lipid peroksidasyonunun son ürünüdür ve artmış serbest radikal oluşumunun bir göstergesi olarak kabul edilir.^{31,32} Doku MDA düzeyi, hücre zarındaki yapısal bir oksidatif hasarın en iyi göstergesidir. Bizim sonuçlarımızda MDA'nın IR grubunda yükseldiği p-CA ile uygulanan gruplarda ise azaldığı gösterilmiştir.

MPO, nötrofiller ve monositler aktive edildiğinde salgılanan ve nitrit, nitrat ve peroksidasyon sürecinde rol oynayan bir enzimdir.²⁹ Literatürle paralel olarak mevcut çalışmada MPO, IR ile artış gösterirken p-CA ile düştüğü bulunmuştur. Dengeyi antioksidan lehine düzeltmeye çalışan SOD, süperoksit anyonlarının H₂O₂'ye indirgenmesini katalize eder.³³ Önemli antioksidan enzimlerden biri olan SOD'un IR ile aktivitesinde azalma gösteren birkaç çalışma vardır.^{34,35} Çalışmamızda IR ile SOD düşerken, p-CA uygulaması ile bazal değerlere yaklaşmıştır.

Yüksek MDA'nın yüksek aktivitelerine bağlı ROS'un nükleik asitler, proteinler ve lipidler ile reaksiyona girdiği, masif protein oksidasyonu ve degradasyonu ile biyolojik membranlarda lipid peroksidasyonuna yol açtığı bulunmuştur.³⁶ Son yıllarda, lipid peroksidasyon aktiviteleri TOS değerlendirilerek analiz edilmektedir.³⁷ Koruyucu enzimler (SOD, katalaz ve glutatyon) ROS'un yıkıcı etkilerine karşı reaksiyon gösterir ve bu moleküller TAS'ı oluşturur. TAS ölçümünün avantajı, bir biyolojik numunedeki tüm antioksidanların antioksidan kapasitesini ölçmesidir.³⁸ TAS ve TOS gibi bazı oksidatif parametreler de hasar ve tedavi modalitelerinin etkilerini belirlemek için kullanılmaktadır ve IR modelli çalışmalarda TAS düzeyi düşük ve TOS düzeyi yüksek bulunmuştur.³⁹ Çalışmamızda akut akciğer hasarının indüklendiğinin kanıtı olarak TOS ve OSI yükselirken, TAS değeri düşmüştür. Tedavi gruplarında ise meydana gelen bu oksidan yanıtlar dengenin tekrar kurulması lehine değişmiştir.

Reperfüzyon sırasında doku hasarının bir diğer nedeni reaktif oksijen türlerini serbest bırakan aktif nötrofillerin birikmesidir.⁴⁰ Hücredeki lipid peroksidasyonu, membran potansiyelinde azalmaya ve daha sonra hücre yaralanmasına neden olan serbest radikallerin en zararlı etkileridir.⁴¹ Lipid peroksidasyonunun son ürünlerinden biri olan malondialdehit (MDA), membran bileşenlerinde çapraz bağlanma yoluyla ciddi hücre hasarı ile sonuçlanır.⁴¹ MDA, bir lipid peroksidasyon ürünüdür ve üç veya daha fazla çift bağ içeren yağlı asitlerin peroksidasyonu sonucu oluşur. MDA, membran bileşenlerinin çapraz bağlanmasına neden olur ve hücre membranları içinden iyon değişimini etkileyerek membran geçirgenliği ve enzim aktivitesindeki değişiklikler gibi olumsuz sonuçlara yol açar.^{42,43} R-IR'a maruz bırakılan sıçanlarda belirgin şekilde artan MDA, oksidatif hasarın bir son ürünüdür.⁴⁴ MPO, nötrofil azurofilik granüller ve makrofaj hücrelerinde bulunan bir kan proteindir ve MPO seviyesi, doku hasar bölgesinde nötrofillerin infiltrasyon derecesini yansıtabilir.^{45,46}

Özetle; sunulan bu çalışma ile renal iskemi reperfüzyon kaynaklı akut akciğer hasarı ve bu hasara karşı alternatif tedavi yaklaşımı olarak p-CA'nın oksidan-antioksidan denge üzerine etkisi biyokimyasal olarak incelendi. Bu molekülün böbrek IR hasarında uzak doku etkileri ile ilişkili olarak akut akciğer hasarına etkisi literatürde bulunmadığından sunulan çalışmamız özgündür. Elde edilen sonuçlar p-CA'nın oksidan hasar üzerine azaltıcı yönde etkilerini kanıtladığından detaylı çalışmalara öncülük edebilir.

1. Koyner JL, Cerda J, Goldstein SL, Jaber BL, Liu KD, Shea JA, Faubel S. The daily burden of acute kidney injury: a survey of U.S. nephrologists on World Kidney Day. *Am J Kidney Dis*, 2014; 64: 394-401.
2. Oztay F, Kara-Kisla B, Orhan N, Yanardag R, Bolkent S. The protective effects of prostaglandin E1 on lung injury following renal ischemia-reperfusion in rats. *Toxicol Ind Health*, 2016; 32: 1684-1692.
3. Meng QT, Cao C, Wu Y, Liu HM, Li W, Sun Q, Chen R, Xiao YG, Tang LH, Jiang Y, Leng Y, Lei SQ, Lee CC, Barry DM, Chen X, Xia ZY. Ischemic post-conditioning attenuates acute lung injury induced by intestinal ischemia-reperfusion in mice: role of Nrf2. *Lab Invest*, 2016; 96: 1087-1104.
4. Ota S, Yazawa T, Tojo K, Baba Y, Uchiyama M, Goto T, Kurahashi K. Adrenaline aggravates lung injury caused by liver ischemia-reperfusion and high-tidal-volume ventilation in rats. *J Intensive Care*, 2016; 4: 8.
5. Wu SY, Tang SE, Ko FC, Wu GC, Huang KL, Chu SJ. Valproic acid attenuates acute lung injury induced by ischemia-reperfusion in rats. *Anesthesiology*, 2015; 122: 1327-1337.
6. Yeh JH, Yang YC, Wang JC, Wang D, Wang JJ. Curcumin attenuates renal ischemia and reperfusion injury-induced restrictive respiratory insufficiency. *Transplant Proc*, 2013; 45: 3542-3545.
7. Awad AS, Okusa MD. Distant organ injury following acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2007; 293: 28-29.
8. Doi K, Ishizu T, Fujita T, Noiri E. Lung injury following acute kidney injury: kidney-lung crosstalk. *Clin Exp Nephrol*, 2011; 15: 464-470.
9. Faubel S, Edelstein CL. Mechanisms and mediators of lung injury after acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*, 2016; 12: 48-60.
10. Karimi Z, Ketabchi F, Alebrahimdehkordi N, Fatemikia H, Owji SM, Moosavi SM. Renal ischemia/reperfusion against nephrectomy for induction of acute lung injury in rats. *Ren Fail*, 2016; 38: 1503-1515.
11. Hassoun HT, Lie ML, Grigoryev DN, Liu M, Tudor RM, Rabb H. Kidney ischemia-reperfusion injury induces caspase-dependent pulmonary apoptosis. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2009; 297: F125-137.
12. Campanholle G, Landgraf RG, Goncalves GM, Paiva VN, Martins JO, Wang PH, Monteiro RM, Silva RC, Cenedeze MA, Teixeira VP, Reis MA, Pacheco-Silva A, Jancar S, Camara NO. Lung inflammation is induced by renal ischemia and reperfusion injury as part of the systemic inflammatory syndrome. *Inflamm Res*, 2010; 59: 861-869.
13. Suleyman B, Albayrak A, Kurt N, Demirci E, Gundogdu C, Aksoy M. The effect of etoricoxib on kidney ischemia-reperfusion injury in rats: a biochemical and immunohistochemical assessment. *Int Immunopharmacol*, 2014; 23: 179-185.
14. Cologna AJ, Lima LV, Tucci S, Jr., Suaid HJ, Reis RB, Tirapelli LF, Rodrigues AA, Jr., Martins AC. Cyclosporine action on kidneys of rats submitted to normothermic ischaemia and reperfusion. *Acta Cir Bras*, 2008; 23 Suppl 1: 36-41; discussion 41.
15. Zimmerman BJ, Granger DN. Reperfusion injury. *Surg Clin North Am*, 1992; 72: 65-83.
16. Nakagiri A, Sunamoto M, Takeuchi K, Murakami M. Evidence for the involvement of NADPH oxidase in ischemia/reperfusion-induced gastric damage via angiotensin II. *J Physiol Pharmacol*, 2010; 61: 171-179.
17. Collard CD, Gelman S. Pathophysiology, clinical manifestations, and prevention of ischemia-reperfusion injury. *Anesthesiology*, 2001; 94: 1133-1138.
18. Javanmardi S, Khordadmehr M. Benidipine reduces ischemia/reperfusion injury following testicular torsion/detorsion in rats. *Iranian Journal of Veterinary Surgery*, 2017; 12: 21-30.
19. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993; 90: 7915-7922.
20. Mullane KM, Kraemer R, Smith B. Myeloperoxidase activity as a quantitative assessment of neutrophil infiltration into ischemic myocardium. *J Pharmacol Methods*, 1985; 14: 157-167.
21. Kim CD, Hong KW. Preventive effect of rebamipide on gastric lesions induced by ischemia-reperfusion in the rat. *J Pharmacol Exp Ther*, 1995; 275: 340-344.
22. Deng WS, Xu Q, Liu YE, Jiang CH, Zhou H, Gu L. Effects of melatonin on liver function and lipid peroxidation in a rat model of hepatic ischemia/reperfusion injury. *Exp Ther Med*, 2016; 11: 1955-1960.
23. Paller MS, Hoidal JR, Ferris TF. Oxygen free radicals in ischemic acute renal failure in the rat. *J Clin Invest*, 1984; 74: 1156-1164.
24. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical biochemistry*, 1979; 95: 351-358.
25. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical biochemistry*, 2005; 38: 1103-1111.
26. Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clinical chemistry*, 1988; 34: 497-500.
27. Grigoryev DN, Liu M, Hassoun HT, Cheadle C, Barnes KC, Rabb H. The local and systemic inflammatory transcriptome after acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*, 2008; 19: 547-558.
28. Rovanin B, Medic B, Kocic G, Cebovic T, Ristic M, Prostran M. Molecular Dissection of Renal Ischemia-Reperfusion: Oxidative Stress and Cellular Events. *Curr Med Chem*, 2016; 23: 1965-1980.
29. Ozturk H, Ozturk H, Gideroglu K, Terzi H, Bugdayci G. Montelukast protects against testes ischemia/reperfusion injury in rats. *Can Urol Assoc J*, 2010; 4: 174-179.
30. Wang L, Liu X, Chen H, Chen Z, Weng X, Qiu T, Liu L. Effect of picriside II on apoptosis induced by renal ischemia/reperfusion injury in rats. *Exp Ther Med*, 2015; 9: 817-822.
31. Gezici A, Ozturk H, Buyukbayram H, Ozturk H, Okur H. Effects of gabexate mesilate on ischemia-reperfusion-induced testicular injury in rats. *Pediatr Surg Int*, 2006; 22: 435-441.
32. Ozbek O, Altintas R, Polat A, Vardi N, Parlakpinar H, Sagir M, Duran ZR, Yildiz A. The protective effect of apocynin on testicular ischemia-reperfusion injury. *J Urol*, 2015; 193: 1417-1422.
33. Akdere H, Tastekin E, Mericli M, Burgazli KM. The protective effects of Ginkgo biloba EGB761 extract against renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014; 18: 2936-2941.
34. Yigitler M, Halici Z, Odabasoglu F, Keles ON, Atalay F, Unal B, Salman AB. Growth hormone reduces tissue damage in rat ovaries subjected to torsion and detorsion: biochemical and histopathologic evaluation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2011; 157: 94-100.
35. Bakan V, Ciralik H, Tolun FI, Atli Y, Mil A, Ozturk S. Protective effect of erythropoietin on torsion/detorsion injury in rat model. *J Pediatr Surg*, 2009; 44: 1988-1994.
36. Chatterjee PK, Cuzzocrea S, Brown PA, Zacharowski K, Stewart KN, Mota-Filipe H, Thiemeermann C. Tempol, a membrane-permeable radical scavenger, reduces oxidant stress-mediated renal dysfunction and injury in the rat. *Kidney Int*, 2000; 58: 658-673.
37. Kim IH, Yan BC, Park JH, Yeun GH, Yim Y, Ahn JH, Lee JC, Hwang IK, Cho JH, Kim YM, Lee YL, Park JH, Won MH. Neuroprotection of a novel synthetic caffeic acid-syringic acid hybrid compound against experimentally induced transient cerebral ischemic damage. *Planta Med*, 2013; 79: 313-321.
38. Sancak EB, Akbas A, Silan C, Cakir DU, Turkon H, Ozkanli SS. Protective effect of syringic acid on kidney ischemia-reperfusion injury. *Ren Fail*, 2016; 38: 629-635.
39. Yurtcu E, Togrul C, Ozyer S, Uzunlar O, Karatas YH, Seckin KD, Caydere M, Hucumenoglu S, Cicek N. Dose dependent protective effects of vardenafil on ischemia-reperfusion injury with biochemical and histopathologic evaluation in rat ovary. *J Pediatr Surg*, 2015; 50: 1205-1209.
40. Filho DW, Torres MA, Bordin AL, Crezcynski-Pasa TB, Boveris A. Spermatic cord torsion, reactive oxygen and nitrogen species and ischemia-reperfusion injury. *Mol Aspects Med*, 2004; 25: 199-210.
41. Girotti AW. Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effector action in biological systems. *J Lipid Res*, 1998; 39: 1529-1542.
42. Niki E, Yoshida Y, Saito Y, Noguchi N. Lipid peroxidation: mechanisms, inhibition, and biological effects. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005; 338: 668-676.
43. Ximenes VF, Paino IM, Faria-Oliveira OM, Fonseca LM, Brunetti IL. Indole ring oxidation by activated leukocytes prevents the production of hypochlorous acid. *Braz J Med Biol Res*, 2005; 38: 1575-1583.
44. Shen X, Hu B, Xu G, Chen F, Ma R, Zhang N, Liu J, Ma X, Zhu J, Wu Y, Shen R. Activation of Nrf2/HO-1 Pathway by Glycogen Synthase Kinase-3beta Inhibition Attenuates Renal Ischemia/Reperfusion Injury in Diabetic Rats. *Kidney Blood Press Res*, 2017; 42: 369-378.
45. Li RH, Li J, Kan SL, Zhang XN. The Protective Effects of Fasciotomy on Reperfusion Injury of Skeletal Muscle of Rabbits. *Biomed Res Int*, 2017; 2017: 7238960.
46. Wang T, Zhou YT, Chen XN, Zhu AX, Wu BH. Remote ischemic postconditioning protects against gastric mucosal lesions in rats. *World J Gastroenterol*, 2014; 20: 9519-9527.