

Sıçanlarda oluşturulan ince bağırsak iskemi reperfüzyon hasarında ligustrazin'in etkisi

Dr. Hasan Polat,¹ Dr. Özgür Türk,² Dr. Bekir Yaşar,³ Dr. Onur Uysal⁴

¹Bingöl Karlıova Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Bingöl

²Sivrihisar Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Eskişehir

³Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Eskişehir

⁴Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji Anabilim Dalı, Eskişehir

ÖZET

AMAÇ: İnce bağırsak iskemi reperfüzyon (İR) hasarı ciddi ve sık görülen klinik bir durumdur. Birçok etiyolojik etkenin neden olduğu süperiyor mezenterik arter'in (SMA) tıkanmasının sonucudur. İnce bağırsak iskemisini sepsis ve çoklu organ yetersizliği takip edebilir. Bu çalışmada vazodilatatör etkisi olan ligustrazin'in iskemik ince bağırsaklar üzerindeki etkilerini araştırmayı hedefledik.

GEREÇ VE YÖNTEM: Kırk adet erkek Wistar cinsi sıçan randomize olarak üç gruba ayrıldı. Grup S'ye (n=7) sham operasyonu; Grup MI'ya (n=7) 45 dk'lık mezenterik iskemi ve takiben 60 dk'lık reperfüzyon; Grup MI+L'ye (n=7) 45 dk'lık mezenterik iskemi, takiben 60 dk'lık reperfüzyon ve reperfüzyon başında 80 mg/kg ligustrazin intraperitoneal olarak verildi. Tüm sıçanlardan reperfüzyon sonunda doku malondialdehit (MDA) ve süperoksit dismutaz (SOD) düzeyi, doku nitrik oksit (NO) düzeyi için ince bağırsak doku örneği ve histopatolojik inceleme için jejunum ve ileum spesmeni alındı.

BULGULAR: Grup MI-L'de doku MDA ve doku NO düzeylerinin Grup MI'ya göre anlamlı olarak azaldığı saptandı. Doku SOD düzeyi ise Grup S'ye benzer olarak bulundu. Grup MI-L'de Jejunum ve ileumda İR hasarının histopatolojik göstergesi olan jejunum Chiu sınıflaması skorlarının Grup MI'ya göre anlamlı olarak azaldığı tespit edildi.

SONUÇ: Sonuç olarak, ligustrazin'in mezenterik İR'de hem biyokimyasal parametrelerde lipid peroksidasyonunu düzeltmekte, hem de histopatolojik skorlamada jejunum ve ileumdaki İR hasarının şiddetini azaltmaktadır.

Anahtar sözcükler: İnce bağırsak; iskemi-reperfüzyon; ligustrazin; nitrik oksit.

GİRİŞ

İnce bağırsak iskemi reperfüzyon (İR) hasarı ciddi ve sık görülen klinik bir durum olup birçok etiyolojik etkenin neden olduğu süperiyor mezenterik arterin (SMA) tıkanmasının sonucudur. Bu durum şiddetli yerel veya yaygın doku hasarıyla sonuçlanır. Bu hasarı takiben çoklu organ yetersizliği gelişebilir. Mezenterik dolaşım bozukluğu arteriyel tromboz, emboli, Henoch-Schonlein purpurası, dissemine intravasküler koagülasyon gibi damar içi veya volvulus, invaginasyon, boğulmuş kasık fıtığı, tümör, fibrotik bant gibi damarlara dışarıdan baskı yapan nedenlerle ince bağırsak iskemisi oluşmaktadır.^[1] Chuanxiong sıkça kullanılan bir Çin şifalı bitkisi ve genel olarak

ligusticum ya da cnidium olarak anılır. Chuanxiong'un içeriğinde birçok aktif bileşenler vardır. Ancak bunlardan en ilginç olanı kimyasal ismi tetramethylpyrazine olan alkaloid ligustrazin'dir. Vazodilatatör etkisi olan ve yapılan çalışmalarda kalsiyum kanal blokleri olabileceği belirtilen ligustrazin'in hipoksik dokularda PGI2 düzeyini artırarak ve TXA2 seviyesini azaltarak vazodilatasyona neden olduğu gösterilmiştir.^[2,3] İskemi reperfüzyon hasarında ligustrazin'in oksidatif stresi nötrofil infiltrasyonu ve apopitozisi azalttığı gösterilmiştir.^[3]

Bu çalışmada, ligustrazin'in iskemik ince bağırsaklar üzerindeki etkilerini araştırmayı hedefledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Deney Hayvanları

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun onayı alınarak, ESO-GÜ Tıbbi ve Cerrahi Araştırma Merkezi laboratuvarında yapıldı. Çalışmada ağırlıkları 200-250 gr arasında değişen Sprague-Dawley cinsi erkek ve dişi 21 adet sıçan kullanıldı. Deney hayvanları standart laboratuvar koşullarında, sıçan yemi ve

Sorumlu yazar: Dr. Özgür Türk,

Sivrihisar Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, 26000 Eskişehir

Tel: +90 222 - 711 20 01 E-posta: drozgurturk@gmail.com



Ulus Travma Acil Cerrahi Derg

2015;21(3):163-167

doi: 10.5505/tjtes.2015.55212

Telif hakkı 2015 TJTES

çeşme suyuyla beslendi. Deney hayvanları randomize olarak üç gruba ayrıldı. Sham grubu (n=7), mezenterik iskemisi grubu (n=7) mezenterik iskemisi ve ligustrazin tedavisi grubu (n=7).

Cerrahi Teknik ve Tedavi Uygulanması

Tüm sıçanlara sekiz saatlik açlık sonrasında, subkutan olarak 50 mg/kg sodyum pentotal (Pental Sodyum, İ.E. Ulagay, Türkiye) anestezi verildi. Anestezinin ardından sıçanlar supin pozisyonunda yatırılarak %10'luk povidon iyot (İsosol, Merkez Lab, Türkiye) ile bölge temizliği yapılarak geleneksel asepsi ve antisepsi kurallarına uyuldu. Orta hat insizyon ile laparotomi yapıldı.

Sham grubundaki (Grup S) sıçanlara mezenterik pedikül diseksiyonu yapılarak sadece %0.9 sodyum klorür intraperitoneal olarak verildi. Mezenterik iskemisi grubundaki (Grup MI) sıçanların SMA aortadan çıktığı yerden askıya alınarak, atrimatik mikrovasküler klemp yardımıyla 45 dakika süreyle kapatıldı. Bunu takiben orta laparotomi kesisi 3/0 ipekle devamlı dikişle kapatıldı. İskemi süresini takiben ipek dikiş alınarak laparotomi kesisi tekrar açıldı. Sıçanların SMA'ine yerleştirilen bulldog klemp açılıp çıkarıldı. SMA nabzının alındığı ve ince bağırsak beslenmesinin düzeldiği gözlemlendi. Bu gruptaki sıçanlar 60 dakika süreyle reperfüzyona maruz bırakılmak üzere laparotomi kesisi tekrar 3/0 ipekle devamlı dikişle kapatıldı. Mezenterik iskemisi+Ligustrazin grubundaki (Grup MI+L) sıçanlara laparotomi yapılmadan 30 dk önce 80 mg/kg ligustrazin intraperitoneal olarak verildi. Bu gruptaki sıçanlara da MI grubundaki cerrahi prosüdür uygulandı. Altmış dakikalık reperfüzyon süresi sonunda tüm gruplarda 10 cm'lik bir ileum anısı alınarak sıçanlar dekapite edildi. Alınan spesmenler, %0.9 sodyum klorür solüsyonunda yıkandıktan sonra %10 formal-

dehitte tespit edildi. Doku malondialdehit (MDA), süperoksit dismutaz (SOD) ve nitrik oksit (NO) düzeyleri tayini için alınan örnekler, buzlu %0.9 NaCl solüsyonunda yıkandıktan sonra alüminyum folyoya sarılarak biyokimyasal incelemenin yapılacağı güne kadar -70 °C'de derin dondurucuda saklandı.

Biyokimyasal İnceleme

Biyokimyasal değerlendirme için MDA düzeyi ve SOD enzimi ve NO aktivitesi araştırıldı.

İnce Bağırsak Dokusunun Histolojik İncelenmesi

Hazırlanan preparatlar kör olarak Chiu ve ark.nın tarif ettiği mezenterik İR hasarı skorlaması esas alınarak ve aşağıdaki kriterler göz önünde bulundurularak ışık mikroskopunda değerlendirildi (Tablo 1).^[4]

İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel değerlendirmelerinde SPSS 15.0 ve Sigma Stat 3.1 paket programlar kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların yanı sıra normal dağılımın incelenmesi için Kolmogorov-Smirnov dağılım testi kullanıldı. MDA, SOD ve NO düzeyleri için tek yönlü varyans analizi (Oneway ANOVA) uygulanmış olup, bu testin çoklu karşılaştırmalarında ise Turkey HDS metodundan yararlanıldı. Histopatolojik bulgular için skor değerlerinden oluşan altı parametremizin değerlendirilmesinde niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway ANOVA testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Turkey HDS testi kullanıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında ikiden fazla grup durumun-

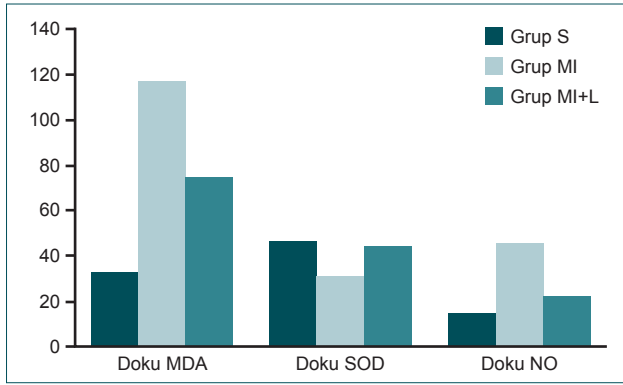
Tablo 1. Histolojik skorlama

Grade 0	Normal mukozal villuslar.
Grade 1	Subepitelyal Gruenhagen aralığının oluşması. Genellikle mukozal villus apeksinde oluşur ve sıklıkla kapiller konjesyonla birlikte.
Grade 2	Subepitelyal aralığın artması ve epitelyal tabakanın lamina propriadan ayrılması.
Grade 3	Masif epitelyal ayrılma. Villuslar arasında bazı uçlarda çıplaklaşma.
Grade 4	Çıplak villuslar. Lamina propria ile birlikte dilate kapillerlerin görülmesi. Bazen lamina propriada artmış hücre yoğunluğu (selülarite) görülür.
Grade 5	Lamina proprianın sindirimi ve parçalanması. Beraberinde ülserasyon ve hemoraji de görülür.

Tablo 2. Tüm grupların biyokimyasal ve histolojik skor ortalama değerleri

Gruplar	n	Doku MDA	Doku SOD	Doku nitrik oksit	Histolojik skor
		Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS
Grup S	7	32.70±8.26	46.32±0.89	14.48 ±3.18	0±0.08
Grup MI	7	116.85±23.92	31.72±0.74	45.24 ±9.24	3.57 ±0.53
Grup MI+L	7	75.03±14.67	43.72±0.37	21.90 ±5.96	2.14 ±1.46

Ort.: Ortalama; SS: Standard sapma; MDA: Malondialdehit; SOD: Süperoksit dismutaz; S: Sham; MI: Mezenter iskemisi; MI+L: Mezenter iskemisi ve ligustrazin.



Şekil 1. Sham grubu, MI grubu ve MI+L grubunda ince bağırsak doku MDA, SOD ve NO düzeyleri ortalamalarının karşılaştırması.

da parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann-Whitney U-test kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Doku Malondialdehit Düzeylerinin Sonuçları

Ortalama doku MDA düzeyleri Grup S'de 32.70 nmol/mg protein, Grup MI'de 116.85 nmol/mg protein, Grup MI+L'de 75.02 nmol/mg protein olarak bulundu (Tablo 2).

Gruplar kendi içlerinde birbirleri ile istatistiksel olarak karşılaştırıldıklarında; Grup S ile Grup MI ($p < 0.001$), Grup S ile Grup MI+L ($p < 0.01$), Grup MI ile Grup MI+L arasında anlamlı istatistiksel fark olduğu görüldü ($p < 0.01$, Şekil 1).

Doku Süperoksit Dismutaz Enzim Sonuçları

Ortalama doku SOD düzeyleri Grup S'de 6.60 U/mgr protein, Grup MI'da 4.53 U/mgr protein, Grup MI+L'de 6.25 U/mgr protein olarak bulundu (Tablo 2). Grup S ile Grup MI arasında anlamlı istatistiksel fark tespit edildi ($p < 0.001$). Grup

S ile Grup MI+L arasında anlamlı bir fark olmamakla birlikte ($p > 0.05$) Grup MI ile Grup MI+L arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edildi ($p < 0.01$, Şekil 1).

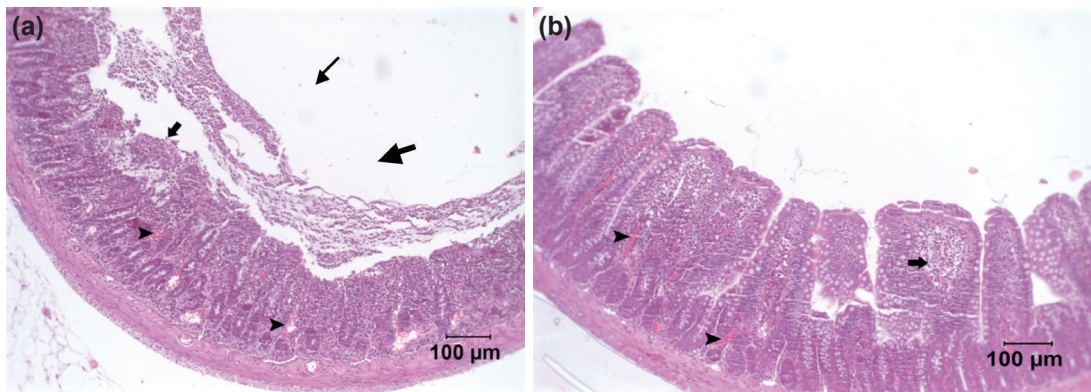
Doku Nitrik Oksit Düzeylerinin Sonuçları

Ortalama doku NO düzeyleri Grup S'de 14.48 $\mu\text{mol/mgr}$ protein, Grup MI'de 45.24 $\mu\text{mol/mgr}$ protein, Grup MI+L'de 21.90 $\mu\text{mol/mgr}$ protein olarak bulundu (Tablo 2). Gruplar kendi içlerinde istatistiksel olarak karşılaştırıldıklarında Grup S ile Grup MI arasında ileri düzeyde önemli istatistiksel fark gözlemlendi ($p < 0.001$). Grup S ve Grup MI+L arasında anlamlı fark olmadığı görüldü ($p > 0.05$). Grup MI ve Grup MI+L arasında ileri düzeyde anlamlı fark mevcuttu (Şekil 1).

Histolojik Bulgular

Histolojik değerlendirme Chiu ve ark.nın tanımlamış oldukları sınıflama sistemi kullanılarak bir histolog tarafından kör olarak incelendi ve her preparata bir skor verildi.^[4] Her sıçana ait preparatlardan elde edilen skorlar toplanarak ortalamaları alındı ve bu şekilde her sıçana ait tek bir ortalama ileum skoru elde edildi. Bu değerlerin Kruskal-Wallis tek yönlü varyans analizi ile incelenmesi sonucunda ortalama ileum skorları; Grup S'de 0.00, Grup MI'da 3.45, Grup MI+L'de 2.71 olarak bulunmuş olup, her üç grup arasında anlamlı fark tespit edildi ($p < 0.001$).

Sıçanlarda S, MI ve MI+L gruplarında ortalama ileum skorları değerlendirildiğinde; sham grubuna ait dokular normal mukozaya görünümüne sahipti. Mezenterik İR uygulanan Grup MI'da ortalama ileum skorunun tüm gruplardan anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü. Mukozal hasarın genellikle Grade 3 ve 4 arasında olduğu, bu gruptaki mukozal hasarda, villus uçlarında gözlenen çıplaklaşma, yer yer lamina propria doğru ilerlemişti. Kapillerlerdeki dilatasyonlar oldukça belirgindi (Şekil 2a). Mezenterik İR uygulanarak ligustrazin verilen Grup MI+L'de ortalama ileum skorunun sham grubundan yüksek olmakla birlikte diğer gruplardan daha düşük olduğu görüldü. Mukozal hasar incelemesinde iyileşmeye ait bulgulara rastlandı. Bu grupta Grade I düzeyinde villusların ucunda subepitelial



Şekil 2. (a) İR grubundan (Grup MI) alınan ileum spesmeninin mikroskopik görünümü (Grade 4) (H-E x 100) (Çıplak villuslar) (Lamina propriada artmış hücre yoğunluğu ve dilate kapillerler). **(b)** I-R + Ligustrazin grubundan (Grup MI+L) alınan ileum spesmeninin mikroskopik görünümü (Grade 2) (H-E x 100) (Gruenhagen aralığında artış).

boşlukların gelişmeye başladığı ve yer yer kapiller konjesyon olduğu gözlemlendi. Bu grupta da Grade 3 ve Grade 4'e ait bulgulara da rastlandı (Şekil 2b). Gruplar kendi içlerinde birbirleri ile Student-Newman-Keuls çoklu karşılaştırma testi ile karşılaştırıldıklarında Grup S ile Grup MI, Grup S ile Grup MI+L arasında anlamlı fark olduğu tespit edildi ($p<0.05$). Grup MI ve Grup MI+L grupları arasında olarak anlamlı derecede fark olmadığı görüldü ($p>0.05$). Mezenterik İR uygulanarak ligustrazin verilen Grup MI+L'de ortalama ileum skorunun sham grubundan yüksek olmakla birlikte diğer grupdan daha düşük olduğu görüldü.

TARTIŞMA

Bağırsakları besleyen arterlerin emboli, tromboz veya aterosklerozla bağlı tıkanıklıkları ile volvulus, intestinal strangülasyon, invajinasyon gibi mekanik vasküler nedenler veya bağırsağın venöz dönüşünde tıkanıklık gibi çok çeşitli nedenlerle bağırsaklarda iskemik hasar görülür.^[5,6] Dokunun yaşaması için iskemiyi takiben reperfüzyon zorunludur. Ancak reperfüzyon hasarının tek başına iskemisinin neden olduğu doku hasarından daha fazla hasar yaptığı gösterilmiştir.^[7,8]

İR sonucunda endotelin hasarlanması ile birlikte NO biyo yararlanımında bir azalma meydana gelmektedir ve böylece NO süperoksit dengesinde süperoksit lehine bir kayma oluşmaktadır. Aynı zamanda oksijen kaynaklı serbest radikallerde de bir artma meydana gelmektedir.^[9] İR sonrasında ilk olarak etkilenen yerlerden biri endotel tabakasıdır. İR sonucu görülen vasküler disfonksiyonun mezenter arterin distal kısımlarında proksimale göre daha fazla olduğu gösterilmiştir.^[10]

Mezenterik iskemilerin mortalite ve morbidite oranlarının günümüz tıbbındaki gelişmelere rağmen hala azaltılamamış olması ve klinik tedavisindeki zorluklar bizi bu konu hakkında araştırma yapmaya yöneltti. Bu amaçla sıçanlarda deneysel bir mezenterik İR modeli oluşturularak ligustrazin'in İR hasarına etkileri incelendi. Araştırmamızın temelini ligustrazin'in yapılan çalışmalarda hipoksik dokularda PGI₂ düzeyini artırarak ve TxA₂ seviyesini azaltarak vazodilatasyona neden olduğu İR hasarında oksidatif stres, nötrofil infiltrasyonu ve apoptozisi azalttığı ve damar endotelini de içeren birçok dokuda NO sentezini artırıcı etkisinin İR hasarını önleyebileceği hipotezini oluşturdu.^[2,3] NO'nun İR hasarına etkileri birçok çalışmada yararlı, bazılarında ise zararlı olarak rapor edilmiştir.^[11,12]

İskemi süresi belirlenirken bunun belirgin hasar oluşturacak kadar uzun, fakat tam kat ve geri dönüşsüz nekroz oluşturmayacak kadar kısa olmasına özen gösterildi. Çünkü tam kat nekroz gelişen durumlarda cerrahi rezeksiyon dışındaki tedavilerin anlamsız olduğu bilinmektedir. Bu ölçütlere en uygun iskemik süresinin 45 dk olduğu düşünüldü. Aynı süreyle iskemik literatürdeki diğer çalışmalarda da uygulanmıştır.^[1,13] Reperfüzyon süresi belirlenirken de uygulanan deneysel maddelerin etkilerinin görüleceği kadar uzun, rejenerasyon çalışmalarında geçen iyileşme sürecinin deneysel maddelerin etkilerini mas-

kelemeyecek kadar kısa olmasına özen gösterildi. Bu ölçütlere en uygun reperfüzyon süresinin 60 dk olduğu düşünüldü. Aynı süreyle reperfüzyon literatürdeki diğer çalışmalarda da uygulanmıştır.^[13]

Serbest oksijen radikallerinin en zararlı etkisi lipit peroksidasyonudur. Hücre membranları, poliansatüre yağ asitleri ve fosfolipitlerden oluşmaktadır.^[14] Serbest oksijen radikalleri (SOR) yapısal ve fonksiyonel hücre hasarı ile sonuçlanan lipit peroksidasyonunu artırarak hücre ölümüne neden olur. Lipit peroksidasyonu, lipit molekülünde iki doymamış bağ arasında bulunan bir metilen grubundan H atomunun uzaklaştırılması ile başlayan kompleks bir süreçtir. Bu olay sonucunda, oksijen varlığında lipit peroksitleri veya hidroksiperoksitleri oluşturan karbon merkezli lipit serbest oksijen radikali meydana gelir. Bu karbon kökenli lipit radikallerin daha da bozulması ile rölatif olarak daha stabil olan son ürün, MDA oluşur. MDA, lipit peroksidasyonu göstergesi olarak kullanılabilir.^[15]

Birçok çalışmada İR hasarında SOR'nin etkilerini değerlendirmek amacıyla serum veya doku MDA düzeyleri incelenmiştir. Doku MDA düzeyi ölçümleri, serum MDA ölçümlerinden farklı olarak sadece İR hasarından etkilenen dokuyu ilgilendirdiği için literatürde MDA düzeyi sıklıkla doku düzeyinde incelenmiştir. Literatür incelendiğinde intestinal iskemik reperfüzyon çalışmalarında Okhawa ve ark.nın tarif ettiği doku MDA ölçüm yöntemini sıklıkla kullanılmıştır.^[16-18] Çalışmamızda ince bağırsak MDA düzeyleri incelenmiştir. Doku MDA düzeyleri Okhawa ve ark.nın tarif ettiği spektrofotometrik yöntemle ölçülerek, nmol/mg protein olarak ifade edilmiştir.^[19]

Deney sonucunda elde edilen doku MDA düzeyleri incelendiğinde gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark tespit edilmiştir ($p<0.05$). Sham grubunun (Grup S) MDA değerlerinin diğer tüm gruplardan anlamlı olarak daha düşük olması; doku MDA düzeylerinin İR hasarı ile birlikte yükseldiğini ve lipit peroksidasyonu için önemli bir ölçüt olduğunu göstermiştir. Çalışmamızın bu bulguları, literatürde doku MDA düzeylerinin incelendiği diğer çalışmalarla uyumludur.^[17,22]

Ligustrazinin miyokardiyal iskemik reperfüzyon hasarı üzerinde olumlu etkileri mevcuttur.^[23] Ayrıca oksidatif stresin olumsuz etkilerini önleyerek ateroskleroz oluşumunda ve tedavisinde etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.^[24]

Bizim çalışmamızda ligustrazin uygulanan sıçanlarda doku MDA düzeylerinin uygulanmayan gruba göre anlamlı olarak azaldığı görüldü. Doku NO düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı saptandı. Doku SOD düzeyinin Grup S'deki değere yakın olduğu görüldü. Grup MI-L'de jejunumda İR hasarının histopatolojik göstergesi olan Chiu sınıflaması skorlarının anlamlı olarak azaldığı, jejunum ve ileumda gelişen İR hasarının ligustrazin verildiğinde azaldığı tespit edildi. Sonuç olarak, ligustrazin'in mezenterik İR'de hem biyokimyasal parametrelerde lipit peroksidasyonunu düzeltmekte, hem de histopatolojik skorlamada jejunum ve ileumdaki İR hasarının şiddetini azaltmaktadır.

Teşekkür

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesindeki katkılarından dolayı Dr. Canan BAYDEMİR'e, biyokimyasal çalışmalardaki yardımlarından dolayı Dr. Mine İNAL ve Eda ÖZÇELİK'e teşekkür ederiz.

Çıkar örtüşmesi: Çıkar örtüşmesi bulunmadığı belirtilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Badak B, Turk O, Caga T, Burukoglu D. The protective effect of milrinone on ischemia/reperfusion injury on superior mesenteric artery ligated rats. *Journal of Surgical Arts* 2014;7:1-6.
2. Feng J, Liu R, Wu G, Tang S. Effects of tetramethylpyrazine on the release of PGI2 and TXA2 in the hypoxic isolated rat heart. *Mol Cell Biochem* 1997;167:153-8. [CrossRef](#)
3. Feng L, Ke N, Cheng F, Guo Y, Li S, Li Q, et al. The protective mechanism of ligustrazine against renal ischemia/reperfusion injury. *J Surg Res* 2011;166:298-305. [CrossRef](#)
4. Chiu CJ, McArdle AH, Brown R, Scott HJ, Gurd FN. Intestinal mucosal lesion in low-flow states. I. A morphological, hemodynamic, and metabolic reappraisal. *Arch Surg* 1970;101:478-83. [CrossRef](#)
5. Talbot W. Ischaemia and infarction. *General pathology*. 7th ed., Pearson Professional Limited; 1996. p. 709-22.
6. Brand JL, Boley JS. Ischemic and vascular lesions of the bowel. *Gastrointestinal Diseases*; 1993. p. 1927-31.
7. Grace PA. Ischaemia-reperfusion injury. *Br J Surg* 1994;81:637-47. [CrossRef](#)
8. Aktan S, Aykut C, Yegen BC, Ozkutlu U, Okar I, Ercan S. Prostaglandin E2 and leukotriene C4 levels following different reperfusion periods in rat brain correlated with morphological changes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1992;46:287-90. [CrossRef](#)
9. Tsao PS, Aoki N, Lefer DJ, Johnson G 3rd, Lefer AM. Time course of endothelial dysfunction and myocardial injury during myocardial ischemia and reperfusion in the cat. *Circulation* 1990;82:1402-12. [CrossRef](#)
10. Lefer AM, Ma XL. Endothelial dysfunction in the splanchnic circulation following ischemia and reperfusion. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1991;17:186-90. [CrossRef](#)
11. Oztürk H, Kara IH, Otçu S, Kilinc N, Yagmur Y. Influence of L-NAME and L-Arg on ischaemia-reperfusion induced gastric mucosa damage. *Acta Gastroenterol Belg* 2002;65:150-4.
12. Wu B, Iwakiri R, Tsunada S, Utsumi H, Kojima M, Fujise T, et al. iNOS enhances rat intestinal apoptosis after ischemia-reperfusion. *Free Radic Biol Med* 2002;33:649-58. [CrossRef](#)
13. Itoh H, Yagi M, Hasebe K, Fushida S, Tani T, Hashimoto T, et al. Regeneration of small intestinal mucosa after acute ischemia-reperfusion injury. *Dig Dis Sci* 2002;47:2704-10. [CrossRef](#)
14. Kellogg EW 3rd, Fridovich I. Superoxide, hydrogen peroxide, and singlet oxygen in lipid peroxidation by a xanthine oxidase system. *J Biol Chem* 1975;250:8812-7.
15. Slater TF. Free-radical mechanisms in tissue injury. *Biochem J* 1984;222:1-15.
16. Baykal A, Kaynaroglu V, Demirpençe E, Kiliç K, Sayek I, Sanaç Y. Experimental study of the effect of adrenaline tolerance on intestinal ischaemia-reperfusion. *Br J Surg* 1998;85:947-50. [CrossRef](#)
17. Oztürk C, Avlan D, Cinel I, Cinel L, Unlü A, Camdeviren H, et al. Selenium pretreatment prevents bacterial translocation in rat intestinal ischemia/reperfusion model. *Pharmacol Res* 2002;46:171-5. [CrossRef](#)
18. Weiss SJ, LoBuglio AF. Phagocyte-generated oxygen metabolites and cellular injury. *Lab Invest* 1982;47:5-18.
19. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979;95:351-8. [CrossRef](#)
20. Vaughan WG, Horton JW, Walker PB. Allopurinol prevents intestinal permeability changes after ischemia-reperfusion injury. *J Pediatr Surg* 1992;27:968-73. [CrossRef](#)
21. Topaloglu U, Güran M, Odabası M, Karadag N, Senel G, Kabasakal L, et al. The effects of prostaglandin E2 on ischemia-reperfusion damage, resulting from mesenteric arterial ischemia in small intestines. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 1997;3:258-64.
22. Onal A, Astarcioğlu H, Ormen M, Atila K, Sarioglu S. The beneficial effect of L-carnitine in rat renal ischemia-reperfusion injury. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2004;10:160-7.
23. De-yi P, and Ke-mei S. Clinical Analysis of Tanshinone A Sulfonic Acid Sodium, Ligustrazine and Western Medicine Combined Therapy of Myocardial Ischemia Patients. *Guide of China Medicine* 2013;10:334.
24. Huang GD, Jian M, ZW Ji. Anti-oxidative Effect of Ligustrazine on Treatment and Prevention of Atherosclerosis. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* 2014;12:949-57. [CrossRef](#)

EXPERIMENTAL STUDY - ABSTRACT

The effect of ligustrazin in intestinal ischemia reperfusion injury generated on rats

Hasan Polat, M.D.,¹ Özgür Türk, M.D.,² Bekir Yaşar, M.D.,³ Onur Uysal, M.D.⁴

¹Department of General Surgery, Bingol Karliova State Hospital, Bingol

²Department of General Surgery, Sivrihisar State Hospital, Eskişehir

³Department of General Surgery, Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Eskişehir

⁴Department of Histology, Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Eskişehir

BACKGROUND: Intestinal ischemia is a serious and common clinical status. It develops as result of superior mesenteric artery (SMA) obstruction caused by many etiologic factors. Sepsis and multiple organ failure could develop following intestinal ischemia. The present study aimed to investigate the effects of ligustrazin, which has a vasodilator impact on intestinal ischemia.

METHODS: Forty male Wistar rats were divided into three groups randomly. Sham operation was performed on Group S (n=7); mesenteric ischemia and then 60 minutes reperfusion of the intestine process was performed on Group MI (n=7); mesenteric ischemia and then 60 minutes reperfusion of the intestine process was performed and 80 mg/kg ligustrazin was administered intraperitoneally on Group MI+L (n=7). Intestinal tissue samples were taken for tissue MDA, SDO and nitric oxide (NO) levels, and ileum and jejunum samples were taken for histopathologic examination.

RESULTS: Tissue MDA levels and tissue NO levels of Group MI-L was determined to have significantly decreased. Tissue SOD levels were found similar to Group S. Chiu classification score of the jejunum and ileum was determined to have decreased in Group MI-L compared to Group MI.

DISCUSSION: As a result of this study, Ligustrazin was found to adjust lipid peroxidation in biochemical parameters during mesenteric I-R and decrease the severity of damage of I-R on the histopathological scores of the jejunum and ileum.

Key words: Intestine; ischemia reperfusion; ligustrazin; nitric oxide.

Ulus Travma Acil Cerrahi Derg 2015;21(3):163-167 doi: 10.5505/tjtes.2015.55212