

**İNCE BARSAKLARDA MEZENTER ARTER İSKEMİSİNE BAĞLI İSKEMİ-
REPERFÜZYON HASARI ÜZERİNE PROSTAGLANDİN E2'NİN ETKİSİ****THE EFFECTS OF PROSTAGLANDİN E2 ON ISCHEMIA-REPERFUSION DAMAGE,
RESULTING FROM MESENTER ARTERIAL ISCHEMIA IN SMALL INTESTINES****Dr.Ümit TOPALOĞLU* Dr.Mithat GÜRAN* Dr.Mehmet ODABAŞI* Dr.Neşe KARADAĞ**
Dr.Göksel ŞENEL*** Dr. Levent KABASAKAL*** Dr.Selçuk ÜNALMIŞER***

ÖZET: İnce barsaklarda mezenter arter iskemisine bağlı iskemi-reperfüzyon hasarını ve PGE2'nin etkisini gözlemek için 40 sıçanda eksperimental çalışma yapıldı. Sham, ligasyon, deney ve ligasyon + prostaglandin E2 gurupları yapıldı. Superior mezenterik arter aortadan çıkış yerinden atravmatik mikrovasküler klemplerle tutularak bir saatlik iskemi ve iki saatlik reperfüzyon sağlandı. 1. ve 3. saatlerde CPK, LDH, AST ve ALT analizi için kan örnekleri, malondialdehit ve redükte glutatyon saptanması ve histopatolojik inceleme amacıyla intestinal doku örnekleri alındı. CPK, LDH, AST ve ALT değerleri SMA ligasyonunu takiben yükseldi ve PGE2 verilen gurupta anlamlı düşme saptandı. Glutatyon seviyesi ligasyon gurubunda oldukça düşük, PGE2 verilen gurupta lipit peroksidasyonun ürünü olan malondialdehit anlamlı olarak düşük saptandı. Sonuç olarak histopatolojik bulguların biyokimyasal bulgularla paralellik gösterdiği ve PGE2'nin barsaklardaki, iskemik hasarı anlamlı olarak azalttığı, daha da önemlisi iskemik hasarın irreversible safhaya gelmesini önlediği gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: İntestinal İskemi, Reperfüzyon Hasarı, Prostaglandin E2.

SUMMARY: To observed the ischemia reperfusion damage and the effect of PGE2 resulting from mezenter arterial ischemia on 40 rats an experimental study is carried out. One-hour ischemia and two hour reperfusion model is applied by clamping the superior mesenteric artery at bifurcation site from aorta abdominal with atravmatic microvasculer in sham, ligation, experiment and ligation+ PGE2 (n=10) groups. The blood samples were taken for alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), lactic dehydrogenase (LDH), creatinin phosphokinase (CPK) analysis at 1st and 3rd hours. Intestinal tissue samples were removed for malonyldialdehyde and reduced glutathione determinations and histopathologic examination. CPK, LDH, AST and ALT values increased after the SMA ligation and there was a meaningful decrease in the group that was given PGE2. Glutation levels were rather low in the ligation group and malonyldialdehyde, the product of lipid peroxidation decreased in the PGE2 group. Finally; it is observed that histopathologic findings were in concordance with biochemical results and it is also found out that PGE2 lessens the ischemic damage in small intestines, furthermore, PGE2 enhances the ischemic damage to reach irreversible phase.

Key Words: Intestinal Ischemia, Reperfusion Damage, Prostaglandin E2.

Mezenter iskemi ilerleyen tıp bilimi içinde halen erken teşhis ve etkin tedavisi güç mortalitesi ise son derece yüksek bir hastalık gurubunu oluşturmaktadır. Günümüzde yaş ortalamasının artması, kardiopulmoner sistem hastalıklar, multi organ hastalığı ve hepsinden önemlisi ate-

rosklerozu arttırmaktadır. Akut mezenterik iskemik sendromlar tüm gastrointestinal hastalıkların %1-2'sini oluşturur (1). Bu sendrom içerisinde süperior mesenterik arter (SMA) embolisi, tromboz nedeniyle akut oklüzyon, mekanik bir oklüzyon olmadan meydana gelebilen nonoklüziv mezenterik iskemi ve akut mezenterik venöz tromboz bulunur. Akut mezenterik iskemisinin mortalitesi %45-85 (2) gibi yüksek düzeylerde dir. Hastanın operasyonu ilk 24 saat içinde yapılırsa sağkalım %50, ilk 12 saat içerisinde yapılırsa %80'nin üzerine çıkar (3).

Mezenter iskemi-reperfüzyon hasarının azaltılmasına yönelik çalışmalar özellikle son 20 yıl içinde artış

* Haydarpaşa Numune Hastanesi 4. Cerrahi Kliniği,

** Haydarpaşa Numune Hastanesi Patoloji Kliniği,

*** Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji ABD,

Yazışma Adresi: Dr.Ümit TOPALOĞLU

Kuyubaşı sok. Karnapoğlu Ap. 28/29 Kadıköy 81040,
İstanbul

göstermiştir. İskemik dokularda kan akımının yeniden sağlanması ve enerji temini, hücrenin ölümden kurtarılması için gereklidir. İskemik dokularda reperfüzyon sırasında oluşan oksijen radikallerinin başlattığı lipid peroksidasyonu ve protein hasarı, hücre fonksiyonların bozulması ve nekroza neden olmaktadır (4,5,6).

Prostaglandin E2 (PGE2) düzeylerinin iskemiyeye maruz kalmış intestinal dokuda artış göstermesi, PGE2'nin intestinal iskemiyeye sekonder gelişen serbest oksijen radikallerinin oluşumunu azalttığı ve bu sayede doku hasarının az olmasında etkili olduğu düşünülmektedir (7,8). Bu çalışmada intestinal iskemi-reperfüzyon hasarında prostaglandin E2'nin etkilerini araştırmayı amaçladık.

MATERYEL-METOD

Çalışmada 40 adet 250-300 gram ağırlığında Wistar Albino sıçan kullanıldı. Sıçanların standart yem ve sıvı alması sağlanarak 12 saatlik açlık periyodunu takiben deneylerde başlandı. Deney hayvanlarına intra müküler (i.m) olarak 10mg/Kg ketamin (Ketalar, Parke-Davis, Eczacıbaşı, İstanbul) yapılarak anestezi sağlandı. Betadine ile cilt temizliğini takiben orta hat insizyonu batına girildi. İnce barsaklar dışarı alındı, treitz ligamanı kesildi, superior mezenterik arter (SMA) aortadan çıkış yerinden diseke edilerek mikrovasküler klemplerle tutuldu, 1 saat iskemiyeye maruz bırakıldı. İskemi sonlandırılmadan önce v.cava inferiordan 3cc %0.09 NaCl infüzyonu yapıldı. Batın 3/0 ipeklerle kapatıldı, 3. saatte relaparatomiden önce tekrar 2mg/kg ketamin (i.m) yapıldı.

I. Grup (Sham, n=10) SMA diseke edildi başka bir işlem yapılmadı.

II. Grup (Ligasyon, n=10) SMA aortadan çıkış yerinden klempe edildi. 1. saatte relaparotomi yapılarak, iskemi sonlandırıldı.

III. Grup (Deney, n=10) SMA diseke edildi ve v. cava inf'den 2µ/kg PGE2 verildi. 1. saatte v.cava inf'den 2µ/kg PGE2 ({5z, 11a, 13E, 15S})- 11,15-Dihydroxy-9- oxoprosta-5, 13-dienoic acid) (Sigma Chemical Company, P.O BOX 14508 ST LOUIS, MO 63178 USA) verildi.

IV. Grup (Ligasyon +PGE2, n=10) SMA aort çıkışından diseke edilerek v.cava inf'dan 2µ/kg PGE2 verildi ve SMA klempe edildi. 1. saatde v.cava inf'dan 2µ/kg PGE2 verildi, iskemi sonlandırıldı.

1. ve 3. saatte (2 saatlik reperfüzyon sonrası) relaparotomi yapılarak v.cava inf'den kan örnekleri alındı.

Ratlar sakrifiye edildikten sonra terminal ileumun 3cm proksimalinden 4cm kadar ileum rezekte edildi. Rezekte edilen ileum lümeni soğuk %0,09 NaCl ile yıkayıp 2cm'si %10 formaldehid içersine konularak histopatolojik inceleme için ayrıldı, kalan 2cm ise %0,09 NaCl içersine konularak -70°C de muhafaza edildi. Dondurulan örnekler oda ısısında çözüldükten sonra ileum dokusunda malondialdehit (MDA) ve glutatyon peroksidaz (GP) aktivitesi saptandı.

Malondialdehid (MDA):

İnce barsakta Lipid Peroksidaz (LPO) düzeyinin hesaplanması: Serum fizyolojik ile %20'lik hemojenat hazırlandı (soğukta) 0,2 ml hemojenat üzerine 1. 25ml %10'luk Triclor Asetik asit çözeltisi ilave edildi. 15 dakika bekletildi. Üzerine 0.75ml Tiyobarbitürik asit çözeltisi ilave edildi. 30 dakika kaynar su banyosunda bekletildi, soğutulduktan 2ml n-butanol ilave edildi, 10 dakika 2000 rpm de santrifüje edildi, oluşan rengin absorbansı 532nm'deki hemojenat içermeyen araç körüne karşı okundu. Standart olarak 1,1,33 tetraetoksipropan kullanıldı. Sonuçlar p mol MDA/doku olarak hesaplandı.

Glutatyon peroksidoz:

İnce barsak dokusunda indirgenmiş Glutatyon hesaplanması: %20 lik hemojenatdan 0.2ml alındı üzerine

Tablo-I: İntestinal hasarın değerlendirilmesi

Grade 0	: Normal mukoza villisi
Grade I	: Subepitelyal boşluk gelişmesi. Sıklıkla villusların ucunda gelişir. Beraberinde kapiller konjensiyon bulunur.
Grade II	: Villus uçlarındaki boşluk genişler. Beraberinde epitelyal tabaka orta derecede kalkar.
Grade III	: Villus tabakasında aşağıdan yaygın olarak epitel ayrışması.
Grade IV	: Villuslar lamina propriadan tamamen sıyrılmış. Kapillar yapılar izlenir.
Grade V	: Lamina propriada parçalanma ve hemorajik ülserasyonlar.

0.75ml fosfat tamponu ve 0.3 ml proteinsizleştirme çözeltisi eklendi vorteksle karıştırıldıktan sonra 4000 rpm de 5 dakika santrifüje edildi. Daha sonra 0.2ml süpernatand (üst faz) alınarak üzerine 0.8ml Na₂HPO₄ (0.3) ve 0.1 ml DTNB eklendi oluşan rengin 412 nm de ayıraç körüne karşı okundu. Standart olarak indirgenmiş Glutasyon (GSH) kullanıldı. Değerler p mol GSH /mg doku olarak hesaplandı.

Patoloji:

Tüm piyesler tamponlu formalinde fikse edilerek rutin doku takibine alındı. Parafine gömülerek hazırlanan doku bloklarından 4 mikronluk kesitler hazırlandı ve rutin H+E ile boyandı. İskemiye bağlı olarak mukozada oluşan morfolojik değişiklikler Chiu ve ark. (9) tarafından tarif edilen skorlama sistemine göre değerlendirildi (Tablo-I).

SONUÇLAR

Bir saatlik iskemi ve üçüncü saatte (2 saatlik reperfüzyon sonrası) alınan CPK, LDH, AST ve ALT değerleri Tablo-II'de gösterilmektedir. CPK düzeyi sham grubunda 2658±543 IU/lt iken SMA ligasyonunu takiben yükselerek 5434.5±1280'e çıktı. Ligasyon + PGE₂ verilen grupta ise CPK düzeyi 2640±567.2'ye kadar düştü (Tablo-II) (p<0.001). LDH, AST, ALT değerlerinde de buna paralel değişiklikler oldu. Bu gruptaki düşmelerde anlamlı bulundu (Tablo-II) (p<0.05).

İnce barsak dokusunda alınan örneklerdeki GSH ve LPO düzeyleri ve bunların istatistiki anlamları Tablo- II, IV ve V'de gösterilmektedir. Glutasyon seviyesi ligasyon grubunda oldukça düşük, lipid peroksidasyonun ürünü olan malondialdehit değerleri ise PGE₂ verilen grupta anlamlı

Tablo-II: Bir saatlik iskemi ve iki saatlik reperfüzyon sonrası kan biyokimyası

		CPK IU/lt	LDH IU/lt	AST IU/IT	ALT IU/lt
I grup	1. saat	768±102.56	553±83.23	118±123.6	58.2±5.52
Sham	3. saat	2658±543	1466.5±158.7	239±65.49	74.5±11.09
II. grup	1. saat	1313±195.45	1485.6±591.4	240±69.4	201.7±55.16
L	3. saat	5434.5±1280	1921.6±469.7	281±86.46	230.2±156
III grup	1. saat	787±112.25	556.75±139.3	144.8±46.09	71±11.55
D	3. saat	2228±258	1578.5±490.9	228.4±34.75	78.5±10.72
IV grup	1. saat	617±140.77	651.5±232.29	134.5±47.98	69.5±22.17
L+PGE ₂	3. saat	2640±567.2	1181±331.21	210.5±36.75	101.25±32.84

Tablo-III: İnce barsak glutasyon ve LPO (Malondialdehit) düzeyleri

	I. Grup	II. Grup	III. Grup	IV. Grup
GSH	400±8.6	261±11.56	493±22.4	450±25.3
LPO	35.6±4.02	68.35±3.5	37.2±2.26	40.5±2.35

GSM: İndirgenmiş glutasyon pmol GSH / mg doku.
LPO : pmol MDA/mp doku (MDA Malondialdehid).

Biokimya:

Alınan kan örneklerinde kreatinin fosfokinaz (CPK), laktik dehidrogenaz (LDH), Aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) bakıldı.

Elde edilen verilerin istatistikî analizi t-test, Student-Nevman-Keuls test ve Benforini testlerine göre yapıldı.

olarak düşük saptandı.

Sham ve Dency guruplarındaki ince barsak mukozasını döşeyen tek sıralı kolumnar mukozal epitel ve villuslarda herhangi bir patolojik bulgu saptanmadı (Grade O).

Ligasyon gurubunda ligasyonu takip eden 1. saatteki relaparotomiler de ince barsakların makroskopik olarak bes-

Tablo-IV: Doku glutatyon düzeylerinin one-way analysis variance (ANOVA)

	Deney	L+PGE2	Ligasyon
Sham	p=0.000	p=0.049	p=0.000
Ligasyon	p=0.000	p=0.000	
Deney		p=0.000	

Tablo-V: Doku LPO düzeylerinin one-way analysis variance (ANOVA), t-TEST

	Ligasyon	Deney	L+PGE2
Sham	p=0.000	p=0.460	p=0.010
Ligasyon		p=0.000	p=0.000
Deney			p=0.022

lenme bozukluğuna bağlı olarak siyahlaştığı, nekrotik bölgelerin oluştuğu ve barsak lümeninde kanamalı sıvı biriktiği görüldü. Histolojik incelemede tüm mukoza kalınlığı boyunca ve/veya submukozada yaygın hiperemi, yaygın yüzeyel villusda epitel kaybı, yaygın mukoza kaybı ve yüzeyel koagülasyon nekrozu yer yer derin koagülasyon nekrozu saptandı (Grade IV-V).

Ligasyon + PGE2 uygulanan guruptaki histolojik incelemede tüm mukozada hafif yüzeyel lamina propriada hiperemi, hafif ve orta derecede villus epitel kaybı görülürken mukoza kaybı ve villuslarda yüzeyel yada derin koagülasyon nekrozuna rastlanmadı (Grade 1-2). Patolojik değişiklikler Resim I-VI'da gösterilmektedir.

TARTIŞMA

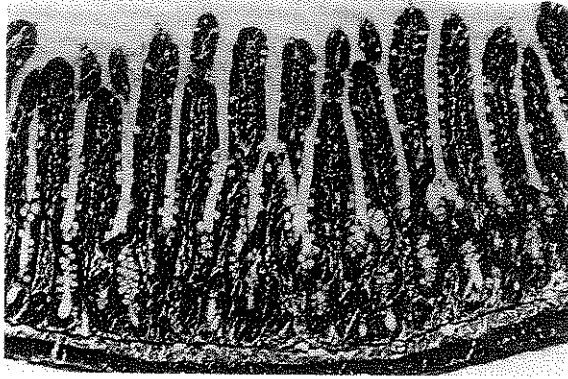
1970 yılından beri kreatin kinaz, alkalen fosfataz, laktik dehidrogenaz, aspartat transferaz ve onların izoenzimlerinin Akut Mezenterik İskeminin erken teşhisinde rolü araştırılmıştır. Kreatin kinazın değişik dokularda bulunan 3 farklı izoenzimi, CPK-MM (çizgili kas izoenzimi), CPK-BB (düz kas izoenzimi) ve CPK-MB (kardiak izoenzim)'dir. CPK-MB akut myokart enfarktüsünde açık bir şekilde rol alır (10). Gastrointestinal infarktlerde rolü tam olarak açık olmamakla birlikte Graber ve ark. (10,11). köpeklerde oklüziv mezenterik iskemiden sonra karşılaştırmalı yaptığı çalışma ile CPK da aşikar bir yükselme bulurken CPK-MM, CPK-MB ve CPK-BB izoenzimleri farklı şekilde buldu. Topaloğlu ve ark. mezenter

arter ligasyonunda CPK düzeylerinde anlamlı yükselmenin klinik takipte önemli olduğunu belirtti (12). Bizim çalışmamızda izoenzimlere bakılmamış olmakla birlikte CPK düzeylerinde yükselme Graber ve ark'nın çalışması ile paralellik göstererek 5434.5 ± 1280 'e kadar yükselmiş ve akut mezenterik tıkanmalarda değerli bir laboratuvar bulgusu düşüncesini pekiştirmiştir. DeToma ve ark. (13) köpeklerde SMA ligasyonundan sonra LDH seviyelerinde, CPK'dan önce başlayan, aşikar yükselme bulmuştur. Bizim çalışmamızda LDH, AST ve ALT seviyelerinde ligasyonu takiben aşikar bir yükselme saptanmıştır. 2 saatlik reperfüzyon sonrası ise anlamlı bir düşme saptanmıştır. Akut mezenterik tıkanmaların klinik takibinde LDH, AST ve ALT takipleri de değerli olabilir.

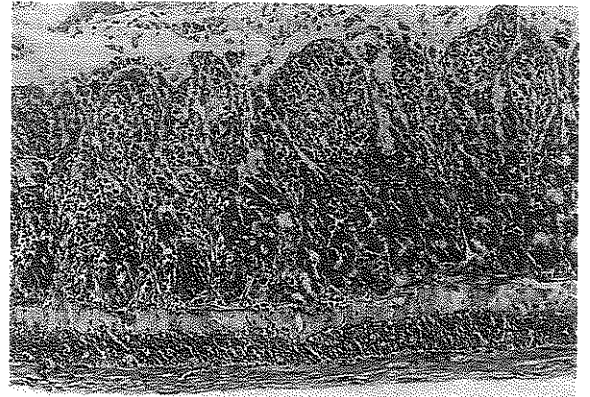
Histopatolojik bulguların biokimyasal bulgularla paralellik gösterdiği bu çalışmada SMA ligasyonu yapılan grupta alınan doku örneklerinin hepsinde villusların tamamını tutan nekroz, yer yer kriptaları tutan ve yaygın mukoza hasarı ile giden koagülasyon nekrozu ve bazı sahalarda muskularis propriada ağır nekroz görüldü. PGE2 verilen grupta ise yapılan histopatolojik incelemede yüzeyel lamina propriada hiperemi, hafif, yer yer orta derecede yüzeyel villüs epitel kaybı dışında patoloji saptanmadı. Bu değerlendirmeden çıkarılacak sonuç sistemik olarak verilen PEG2'nin barsaktaki iskemik hasarı anlamlı şekilde azalttığı, daha da önemlisi iskemik hasarın irreversible safhaya gelmesini önlediği gösterilmiştir. Ligasyon grubunda görülen yaygın villüs hasarı ve hemorajik ülserlere kadar giden doku hasarı, Ligasyon + PGE2 grubunda villusların ucunda hafif subepitelyal boşluk gelişmesi, hiperemi ve konjesyon safhasından ileriye gitmemiştir.

Oksidan hasarın parametresi olan lipit peroksidazın bir ürünü olan MDA konsantrasyonu ölçerek reperfüzyon hasarının değerlendirilmesi yapıldı. İnce barsak dokularında yapılan serbest oksijen radikallerinin sonuçlarını incelediğimiz Sham ve Deney gruplarında Lipid peroksidaz düzeylerinin (LPO) değişiklik göstermediğini ve normal düzeylerde kaldığını gördük. Ligasyon grubundaki LPO düzeyleri anlamlı derecede yükselmiş ve bu da dokudaki reperfüzyon hasarının önlenemediğini açık olarak göstermiştir. Ligasyon + PGE2 grubundaki ratlarda ise LPO düzeyleri Sham ve Deney gruplarına göre çok az bir yükselme gösterdiyse de buradaki LPO düzeylerinin ligasyon grubunun çok altında kaldığı görüldü. Sonuç olarak PGE2, LPO düzeylerini düşürerek ince barsak do-

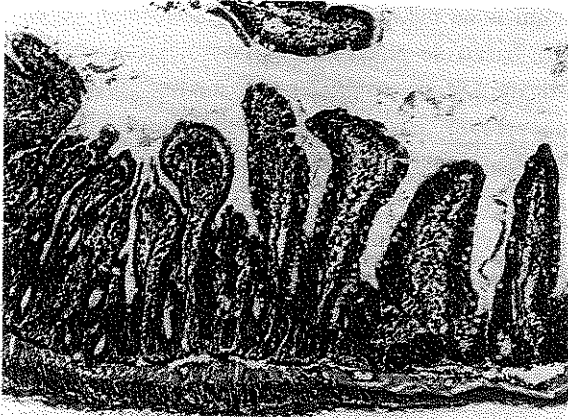
Resim-I: Grade 0, normal mukoza villusları



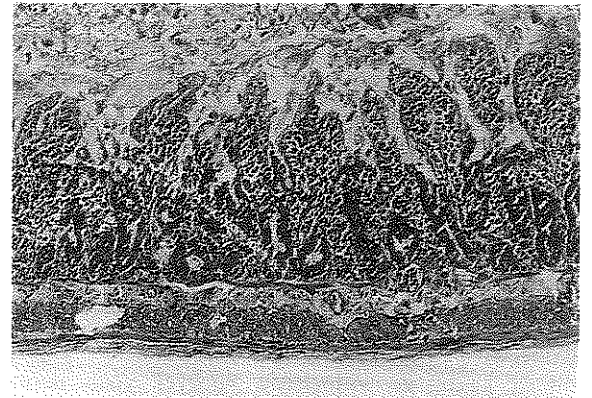
Resim-IV: Grade 3, villus tabakasında aşağıda yaygın epitel ayrışması



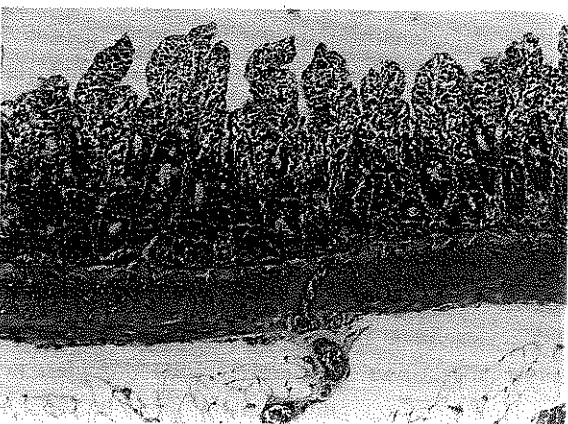
Resim-II: Grade I, villus ucunda subepitelyal boşluk ve kapiller konjesyon



Resim-V: Grade 4, villuslar lamina propriadan tamamen ayrılmış



Resim-III: Grade 2, epitelyal tabaka kaybı artmış villus uçlarındaki boşluk



Resim-VI: Grade 5, lamina propiada parçalanma ve hemorajik ülserasyon



kusunu reperfüzyon hasarından koruduğu görüldü ($p<0.05$).

İskemi-reperfüzyon sonucu bir çok dokuda oluşan serbest oksijen radikallerine karşı korumada indirgenmiş glutatyon önemli bir antioksidandır. Glutatyon peroksidaz enzimi ile okside olarak hidrojen pereoksidaz radikalini ortadan kaldırır(14). İnce barsak dokusundakki GSH (İndirgenmiş Glutatyon) düzeyleri incelendiğinde Sham ve Deneş gurubunda sabit kaldığı görüldü. Ligasyon gurubunda ise Glutatyon düzeylerinde orta derecede artış, ligasyon + PGE2 gurubunda glutatyon düzeylerinde önemli oranda düşüş göze çarpar. Posthipotansif dokudaki lokal glutatyon düzeylerinin artışının doku hasarını artırdığını, glutatyon düzeyinin düşük olmasıyla, reperfüzyon hasarının azaltılabileceğini belirten yayımlarla oldukça uyumlu bir sonuç elde ettiğimiz görülmektedir(8,15).

PG' ler uzun süreden beri özellikle jinekolojide kullanım imkanı bulmuş ancak yeni türevleri ve farklı etki mekanizmalarının anlaşılmasından sonra daha çok kullanılmaya başlamıştır. Mukus salgısı artırması ve sitoprotektif etkisi nedeni ile PGE2 kullanımı peptik ulkus tedavisinde güncel olmuştur. Hemorojik şok sonrası splanknik alanda (reperfüzyon sonrası) artmış prostanooidlerin varlığı gösterilmesi (16,17), PGE2'nin özellikle sitoprotektif etki ve tümör metastazlarını engellemesi (18), PGE1'in renal iskemi-reperfüzyon hasarını azalttığını gösteren (19) yayımlar, sonuçlarımızın daha kolay anlaşılmasına yardımcı olmaktadır.

PGE2'nin oldukça anlamlı olan bu reperfüzyon hasarını azaltıcı etkisini, hücrelerde C-AMP düzeyini artırarak, vazodilatör etki mekanizması ile sağladığı düşünülmektedir. Vazodilatasyon lokal kan akımı artışı ve beraberindeki hücre oksijenizasyonunu getireceği bununda iskemiye maruz kalan hücrenin reperfüzyon hasarından daha fazla etkileneceği düşünebiliriz. Ancak şu unutulmamalıdırki ince barsak dokusunda PGE2 verilen ratların GSH düzeylerinde anlamlı düşüş ve LPO düzeylerindeki artış doku oksijenizasyonunu sağlarken dokudaki hasarın en önemli artırıcı faktörü olan serbest radikal oluşum mekanizmasını yavaşlattığı ve artmış mikrosirkülasyonla yüksek toksiteye sahip serbest etkisi daha az olmaktadır.

Kuşkusuz PGE2'nin açığa kavuşturulmamış birçok etki mekanizması olduğu gerçektir. c-AMP düzeyini artıran lokal ve sistemik bir çok kimyasal maddenin teorik olarak

iskemiye ve reperfüzyon hasarını azaltması gerektiği düşünülebilir. PGE2 lokal salınıp sistemik etki gösteren bir hormon olduğuna göre, lokal ve sistemik etki mekanizmaları araştırılacak yeni çalışmalarla, bir çok karınlık nokta aydınlatılabilir düşüncesiydeyiz.

Sonuç olarak, ince barsaklarda mezenter arter iskemisine bağlı histopatolojik bulguların, biokimyasal bulguları paralellik gösterdiği ve PGE2'nin barsaklardaki iskemik hasarı anlamlı olarak azalttığı daha da önemlisi iskemik hasarın irreversible safhaya girmesini önlediği gözlemlendi.

KAYNAKLAR

1. Scheider TA, Longo WE, Ure T, et al.: Mesenteric ischemia: acute arteriel syndromes. *Dis Colon Rectum* 37: 1163-1174, 1994.
2. Lawrence W. Way, *Current surgical diagnosis treatment edition 10; Chapter 30; 637-639, 1994.*
3. Gerald B Z : Visceral occlusive disease. In Lazar J, Greenfield, Michael W M, Keith TO (eds): *Surgery scientific principles and practice; Philadelphia, Linncott Company. pp: 1614-1629, 1993.*
4. Zimmermann BJ, Granger DN. Reperfusion injury. *Surg Clin North Am*, 72: 65, 1992.
5. Otamiri T: Oxygen radicals, lipid peroxidation and neutrophil infiltration after small-intestine ischemia and reperfusion and reperfusion. *Surgery*, 105: 593, 1989.
6. Özden A, Kargıcı H, Bilgihan A ve ark: Ratlarda intestinal iskemi ve reperfüzyon hasarında L-Carnitine'in etkisi. *Çağdaş Cerrahi Dergisi*, 8: 209-213, 1994.
7. Topaloğlu Ü, Yılmazcan A, Peker Ö et al: The protective role of diltizem and prostaglandin E2 in strees ulcer rats. *Marmara Medical Journal* 2: 62-66, 1996.
8. Franssen C, Defraigne J.O, Detry O, Pincemail J: Antioxidant defense and free radical production in a rabbit model of kidney ischemia-reperfusion: *Transpl Proceedings*, 5: 2880-2883, 1995.
9. Chiu CJ, McArdle AH, Bdoom R, Scott HJ et al: Intestinal mucosal lesions in low-flow states. A morphological hemodynamic and metabolic reappraisal. *Arch Surg* 101: 478-483, 1970.
10. Graber G, Caffery P, Reardon M: Changes in serum total creatinine phosphokinase (CPK) and izoenzymes caused by experimental ligation of the superior mesenteric artery. *Am J Surg*, 193: 499-505, 1981.
11. Graber G, Cattery P, Reardon M: Evaluation of serum creatine phosphokinase in experimental mesenteric infarction. *Surg Form* 31: 148-150, 1980.

12. Topaloğlu Ü, Yılmazcan A, Peker Ö et al: The effects of diltiazem on superior mesenteric arter ligation. An experimental study. *Int Surg* 4: 374-376, 1996.
13. De Toma G, Marazona D, Salvatore P: Enzymatic and metabolic changes in the peripheral serum superior mezenteric arter ligation in dogs. *Italy J. Surg Sci*, 13: 269-273, 1981.
14. Meister A, Anderson ME: Glutathion. *Ann Rev Biochem*. 52: 711, 1983.
15. Scholenberg M.H, Muhi E, Sellin D, et al: Posthypotensive generation of superoxide free radicals-possible role in the pathogenesis of the intestinal mucosal damage: *Acta Chair Scand* 150: 301-309, 1984.
16. Stuart I.M, Taylor B.J, Stanislawska M: Reperfusion inhibites elevated splanchnic prostanoid production after hemorrhagic shock. *Ann Surg*, 12: 688-694, 1990.
17. Rendig V.S, Pan H, Longhurst C.J.: Brief mesenteric ischemia increases PGE2, but not PG12, in intestinal lymph of cats.: *Am. Physiological society*, 1692-1695, 1994.
18. Masaki O, Akira I, Tetsuji U; Prostaglandin E2 levels and lymphocyte subsets in portal venous drainage of colorectal cancers. *Am J Surg*. 167: 264-268; 1994.
19. Vargas V.A, Venkatesh K, Masih R: Prostaglandin E1 attenuation of ischemic renal reperfusion injury in rat: *J Am. Collage Surg* 180: 713-717, 1995.