

KÖPEKLERDE DENEYSEL OLUŞTURULAN DEĞİŞİK TİP İNTESTİNAL STRANGÜLASYON OBSTRÜKSİYONLARINDA DİMETİLSÜLFOKSİT(DMSO)'İN KORUYUCU ETKİSİNİN KLİNİK, LABORATUVAR ve HİSTOPATOLOJİK OLARAK ARAŞTIRILMASI*

Cengiz Ceylan¹@

Yılmaz Koç²

Clinical, Laboratory and Histopathological Investigation of the Protective Effect of Dimethylsulfoxide (DMSO) on Experimentally Induced Various Types of Intestinal Strangulation Obstruction in Dogs

Özet: Bu araştırma, köpeklerde deneysel oluşturulan iki tip intestinal strangülasyon obstrüksiyon sonucu oluşan işemi-reperfüzyon hasarında; bir hidroksil radikali temizleyici-toplayıcı ajan olan dimetilsülfoksit (DMSO)'in koruyucu etkisinin belirlenmesi amacıyla yapıldı. Çalışma materyalini 24 adet köpek oluşturdu. Köpekler kendi aralarında 6'şarlı 4 gruba ayrıldı. Grup I ve II'deki köpeklerde 1 saat işemi ve 1 saat reperfüzyon gerçekleştirildi ve tedavi amacıyla reperfüzyonun başlangıcında grup I'e % 0.9'luk NaCl 5 ml/kg dozunda, grup II'ye de 1 g/kg dozunda DMSO'nun % 20'lik solüsyonu iv uygulandı. Grup III ve IV'teki köpeklerde 24 saat işemi ve 1 saat reperfüzyon gerçekleştirildi ve tedavi amacıyla reperfüzyonun başlangıcında grup III'e % 0.9'luk NaCl 5 ml/kg dozunda, grup IV'e de 1 g/kg dozunda DMSO'nun % 20'lik solüsyonu iv uygulandı. Grup I ve II'de reperfüzyon oluşturmak amacıyla distal jejunum segmentini besleyen arteria ve vena jejunales'e Bulldog klempleri yerleştirildi. Grup III ve IV'te hipoperfüzyon oluşturmak amacıyla aynı damarlara kan akımını tahmini olarak % 50 oranında geriletken ligatürler uygulandı. Bütün gruplardaki köpeklerde klemplere ve ligatür uygulanan damarların beslediği 20-30 cm'lik bağırsak segmentinde lümenal oklüzyon oluşturmak amacıyla hem proksimale hem de distale penroz lastik drenlerle ligatürler uygulandı. Bütün gruplardaki köpeklerden laboratuvar analizleri için; anesteziden hemen sonra, (pre-işemi), intestinal strangülasyon obstrüksiyonu oluşturduktan sonra (işemi) ve uygulanan tüm ligatürler kaldırıldıktan ve belirlenen ilaçlar uygulandıktan sonra (reperfüzyon), kan, periton sıvısı ve bağırsak biyopsi örnekleri toplandı. Kan örneklerinde; eritrosit sayısı, hematokrit değeri, trombosit sayısı, akyuvar sayısı, hemoglobin miktarı, pH, PCO₂, PO₂, HOC₃₋, baz fazlalığı (BE), O₂ saturasyonu, Na⁺, K⁺, Ca²⁺, ve glikoz miktarı belirlendi. Periton sıvısında laktik asit seviyesi belirlendi. Bağırsak biyopsisi örneklerinde de Chiu'nun standart skalasına göre intestinal mukozal hasar belirlendi. İşemiden sonra tedavi amacıyla kullanılan DMSO, değerlendirilmeye alınan; pH, PCO₂, PO₂, O₂ saturasyonu ve periton sıvısı laktik asit seviyesinde kontrole göre (NaCl) istatistik olarak önemli (P<0.05) olan düzeltilmeler sağlamıştır. Sonuç olarak köpeklerde oluşturulan iki tip intestinal strangülasyon obstrüksiyonu sonucu oluşan işemi-reperfüzyon hasarında DMSO'nun kısmi düzeltilmeler sağlamakla beraber işemi-reperfüzyon hasarında tedavi amacıyla tek başına kullanılmasının yeterli olmayacağı düşüncesine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Intestinal Strangülasyon Obstrüksiyon, Dimetilsülfoksit, Köpek

Summary: The aim of this study is to evaluate the protective effect of dimethylsulfoxide (DMSO), a scavenger of hydroxyl radical, on the experimentally induced ischemia reperfusion injury by two different intestinal strangulation obstruction in dogs. A total of 24 dogs were used and divided into 4 groups, each group having 6 dogs. The dogs in groups 1 and 2 were subjected to 1 hour of no flow ischemia and 1 hour of reperfusion, and then, for the treatment of animals at the beginning of reperfusion, group 1 was treated with 0.9% NaCl (5 ml/kg), and the other with 20% DMSO (1 g/kg). The dogs in groups 3 and 4 were subjected to 24 hours of low flow ischemia and 1 hour of reperfusion, and then, for the treatment of animals at the beginning of reperfusion, group 3 was treated with 0.9% NaCl (5 ml/kg), and the other with 20% DMSO (1 g/kg). To carry out no flow (aperfusion) ischemia the jejunal artery and vein of the distal jejunum close to ileum were clamped completely with Bulldog clamps in groups 1 and 2. To carry out the low flow ischemia (hipoperfusion) the vessels mentioned above were ligated to decrease blood flow about 50% in groups 3 and 4. The distal jejunal segment was also ligated with penrose drains in its proximal and distal ends 20-30 cm apart for luminal occlusion in all animals. Blood, peritoneal fluid and intestinal biopsy samples were collected both before ischemia and after ischemia and reperfusion. Complete blood count, oxygen status, acid-base, electrolyte and glucose levels in blood were measured, and lactic acid level in peritoneal fluid was also measured. Moreover, intestinal mucosal damage was also determined based on Chiu's standard scale. One hour after reperfusion, statistically significant improvements were observed (P<0.05) on pH, PCO₂, PO₂, O₂ saturation and lactic acid level in animals treated with DMSO in comparison with NaCl treated animals. It was concluded that DMSO provided an incomplete healing, and that use of DMSO itself could not be sufficient on the ischemia reperfusion injury in the intestines.

Key Words: Intestinal Strangulation Obstruction, Dimethylsulfoxide, Dog

Geliş Tarihi : 01.10.2002 @: cengizceylan@mynet.com

* Aynı isimli doktora tezinden özetlenmiştir.

Bu çalışma Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Komisyonu (HÜBAK) tarafından desteklenmiştir. Proje No: 183.

1. Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı, ŞANLIURFA

2. Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı, KONYA

Giriş

İntestinal strangülyasyon obstrüksiyon (İSO), hem luminal hem de vasküler oklüzyonun bir arada olduğu gastrointestinal sistemin önemli bir hastalığıdır (Arden ve ark., 1989; Reeves ve ark., 1990). İnsan ve hayvanlarda ölümün önemli sebepleri arasında sayılan İSO'un, Amerika'da insan ölümlerinin % 3'ünün nedeni olduğu bildirilmiştir (Reeves ve ark., 1990). İntestinal strangülyasyon obstrüksiyonları, evcil hayvanlardan özellikle atlarda morbidite ve mortalitesi yüksek olan bir hastalıktır (Prichard ve ark., 1991). İnsan ve evcil hayvanlarda intestinal strangülyasyon obstrüksiyonlarının prognozuna, erken tanı ve tedavisinin zamanında yapılamaması nedeni ile işemi-reperfüzyon yıkımlanması ve gangrenden dolayı bağırsak segmentinin rezeksiyonu ile sonuçlandığından kuşkuyla bakılır (Taşçı ve ark., 1995).

Araştırmacılar (Harisch ve ark., 1989; Reeves ve ark., 1990), intestinal strangülyasyon obstrüksiyonlarda operatif olarak kan akımının tekrar sağlanması (reperfüzyon) sırasında bağırsaklarda oluşan yıkımlanmanın, işemik dönemde ksantin dehidrogenazın konversiyonu sonucu oluşan ksantin oksidazdan ortama salınan serbest radikallerin dokulardaki yıkıcı etkilerinin (lipit peroksidasyonu) artması nedeniyle devam ettiğini belirtmektedirler.

İSO'ların işemi ve reperfüzyon dönemlerinde ortamda biriken $\cdot O_2^-$ ve $\cdot OH$ radikallerinin temizlenmesi amacıyla çeşitli antioksidan farmakolojik ajanlar (süperoksit dismütaz, katalaz, mannitol, allopurinol, deferoksamin vb) kullanılmış ve bu ajanların içinde dimetilsülfoksit (DMSO)'de araştırmalara konu olmuştur. DMSO'nun analjezik, antienflamatuvar, diüretik, serbest hidroksil radikalı temizleyici, antitrombojenik, enzim inhibisyonu, penetrasyon artırıcı, krioprotektif, radioprotektif ve antimikrobiyel etkileri bulunmaktadır (Brayton, 1986; Arden ve ark., 1989). İşemik bağırsaklı kedilerde DMSO'nun operasyondan önce kullanılması ile işemik bağırsaklardaki ileri yıkımlanmaları (reperfüzyon hasarı) önlediği, bu koruyucu etkisini ise hidroksil radikallerini temizleyerek, mural ödemi ve aşırı mikrovasküler trombozu geriletirek oluşturduğu bildirilmiştir (Parks ve ark., 1982).

İSO'nun tedavisi genellikle şirurjikal olarak yapılır. Strangülyasyon obstrüksiyonun olduğu bağırsak segmentinde, gangrenleşmenin gelişmediği erken dönemde mural kan akımı tekrar sağlanmaya çalışılırken, gangrenleşmenin belirlendiği gecikmiş dönemde ise gangrenli bağırsak segmentinin rezeksiyonu yapılır. Şirurjikal yaklaşımlar yanında erken dönemde tanısı yapılan intestinal strangülyasyon obstrüksiyonlarında, normal mural kan akımı sağlandıktan sonra doku

hücrelerinde hiperoksi sonucu ortaya çıkan ve şirurjikal müdahaleden sonra da yıkımlanmayı devam ettiren serbest radikallerin temizlenmesi için eksojen antioksidanların kullanımı, pratikte önerilen önemli bir uygulamadır. Bununla ilgili olarak, araştırmalara konu olan DMSO'nun hayvanların ince ve kalın bağırsaklarında oluşan işemi ve reperfüzyon yıkımlanmalarında koruyucu etkisi hakkında fazla bilgi mevcut değildir. Bazı araştırmacılar (Ravid ve ark., 1983; Taşçı ve ark., 1995)'a göre bağırsak işemilerinde DMSO'nun koruyucu etkisinin olduğu ileri sürülürken, bazı araştırmacılar (Arden ve ark., 1989; Arden ve ark., 1990; Reeves ve ark., 1990)'a göre ise DMSO'nun koruyucu etkisinin olmadığı ifade edilmektedir.

Sunulan bu çalışmada, İSO sonucu oluşan işemi-reperfüzyon hasarı sırasında ortaya çıkan ve güçlü sitotoksik etkisi olan hidroksil radikalının spesifik antagonisti olan DMSO'nun, köpek jejunum'unda deneysel oluşturulan işemi-reperfüzyon hasarında koruyucu etkisinin araştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metot

Araştırmada hayvan materyali olarak, yaşları 1-5 arasında değişen ve canlı ağırlıkları 10-40 kg arasında olan toplam 24 adet sağlıklı köpek kullanıldı. Araştırma, 6'şarlı köpekten oluşan 4 grupta gerçekleştirildi. Bu çalışma S. Ü. Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı Kliniklerinde gerçekleştirildi.

Köpeklerin genel anestezileri, 2 mg/kg ksilazin hidroklorür (Rompun®, Bayer) ve 20 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketanes®, Alke)'ün İM enjeksiyonları ile oluşturuldu. Bütün köpeklerde xipho-umbilical median laparotomi uygulandı.

Tam vasküler oklüzyon (aperfüzyon)'lu İSO'un oluşturulması: Grup I (Kontrol I) ve II (Deneme I)'deki köpeklerde tam vasküler oklüzyon (aperfüzyon)'lu İSO oluşturmak için, aorta abdominalis'ten çıkan ve bağırsakların büyük bir kısmını besleyen arteria mesenterica cranialis (AMC)'ten köken alan ve yaklaşık olarak 20-30 cm'lik distal jejunal segmenti besleyen arteria jejunales ve bu bağırsak segmentinin drenajını sağlayan vena jejunales'i serbest hale getirmek için etraflarındaki yağ dokusu küt diseksiyonla dikkatli bir şekilde ayrıldı. Serbest hale getirilen arteria ve vena jejunales'lerde kan akımını tam olarak engellemek için atravmatik otomatik Bulldog klampı, arterin ikiye ayrılmadan önceki kök kısmına venayı da içine alacak şekilde uygulandı. Arterin bağırsak segmentine yakın ikiye ayrıldığı bölgede de her bir dala manuel Bulldog klampı yine venayı da içine alacak şekilde uygulandı. Grup I ve II'deki köpeklerde belirlenen 20-30 cm uzunluğundaki distal jejunum segmentinde luminal ve kollateral da-

marların okluzyonu amacı ile segmentin proksimaline ve distaline 5 mm enindeki penroz lastik drenlerle ligatürler uygulandı.

Tam vasküler oklüzyonlu İSO oluşturulan bir saatlik segmental işemiden sonra mezenteriyel damarlara (transvasküler) uygulanan Bulldog klempleri ve bağırsağa (transmural) uygulanan ligatürler açılarak bir saat sürecek reperfüzyon safhası başlatıldı. Aynı zamanda grup I'deki köpeklere 5 ml/kg hesabıyla % 0.9'luk NaCl, grup II'deki köpeklere ise 1 g/kg hesabı ile serum fizyolojik içinde % 20'lik solüsyon haline getirilen DMSO (Sigma) iv olarak uygulandı.

Düşük akımlı vasküler oklüzyon (hipoperfüzyon)'lu İSO'un oluşturulması: Grup III (Kontrol II) ve IV (Deneme II)'teki köpeklerde düşük akımlı vasküler oklüzyonlu (hipoperfüzyon) İSO oluşturmak için çevrelerindeki yağ dokusundan küt diseksiyonla serbest hale getirilen arteria ve vena jejunales'lerin çapları bir kompas ile ölçüldü. Bu gruplardaki tüm köpeklerde arteria ve vena jejunales'lerin çaplarının yaklaşık olarak 2 mm olduğu belirlendi. Bu damarlardaki kan akımını tahmini olarak % 50 oranında geriletmek için 1 mm çapında Steinman pin arteria jejunales'in kök kısmının yanına damara paralel bir şekilde yerleştirildi ve hem arteri hem de Steinman pini içine alacak şekilde 0 numara ipek iplikle ligatür uygulandı. Daha sonra Steinman pin ligatür içinden çıkarılarak arterin ligatür yerindeki çapının 1 mm civarında olduğu gözlemlendi. Vena jejunales'e de artere yapılan ligatür işleminin aynısı uygulandı. Grup III ve IV'deki köpeklerde de belirlenen 20-30 cm uzunluğundaki distal jejunum segmentinde de luminal ve kollateral damarların okluzyonu amacı ile segmentin proksimaline ve distaline 5 mm enindeki penroz lastik drenlerle ligatürler uygulandı. Daha sonra laparotomi yarası bilinen yöntemle kapatıldı.

Düşük akımlı vasküler oklüzyonlu İSO oluşturulan grup III ve IV'te bir gün sonra yapılan relaparotomi ile 24 saatlik segmental işemiden sonra damarlara ve bağırsağa uygulanan ligatürler kaldırılarak bir saat sürecek reperfüzyon safhası başlatıldı. Aynı zamanda grup III'teki köpeklere 5 ml/kg hesabıyla % 0.9'luk NaCl, grup IV'teki köpeklere ise 1 g/kg hesabı ile serum fizyolojik içinde % 20'lik solüsyon haline getirilen DMSO (Sigma) iv olarak uygulandı.

Bütün gruplardaki köpeklerden, anestezi uygulandıktan hemen sonra (preişemik), transvasküler klempler ve transmural ligatürler uygulandıktan ve gruplara göre belirtilen süreler (grup I ve II'de 1 saat, grup III ve IV'te 24 saat) sonunda (işemik), uygulanan bütün ligatürler ve klempler kaldırılıp belirtilen ilaçların verilmesini takip eden 1 saat sonra (reperfüzyon) kan, periton sıvısı ve bağırsak biyopsi örnekleri alındı. Daha

sonra laparotomi yaraları bilinen yöntemle kapatıldı. Araştırmada kullanılan bütün köpeklerin postoperatif dönemde yaşatılabilmesi için parenteral sıvı ve antibiyotik uygulamaları ile 24- 48 saat sonra normal gıdaları verildi.

Kan örnekleri bütün köpeklerden vena cephalica antebraçhii'den steril enjektörlerle alındı. EDTA'lı hemogram tüplere alınan kan örneklerinde eritrosit sayısı (RBC), hematokrit değeri (Ht), trombosit sayısı (PLT), lökosit sayısı (WBC) ve hemoglobin miktarı (Hb) "Medonic" marka, "CA 530" model, "Blood Cell Counter" ile belirlendi. Alınan venöz kan örneklerinde pH, PCO₂, PO₂, HCO₃⁻, baz fazlalığı (BE), O₂ saturasyonu (O₂ SAT), Na⁺, K⁺, iyonize kalsiyum (iCa⁺²) düzeyleri "Ciba-Corning" marka, "288 Blood Gas System" model kan gazları analizörü ile ölçüldü. Bütün köpeklerden alınan kan örneklerinden elde edilen plazmada glikoz düzeyi, glikoz test kitleri (Dyasis) kullanılarak "Shimadzu" marka, "UV 2100" model spektrofotometre kullanılarak enzimatik-kolorimetrik yöntemle ölçüldü.

Periton sıvısı örnekleri steril enjektör vasıtasıyla bağırsak ansaları arasından toplandı. Enjektöre toplanan periton sıvısı santrifüj tüpüne aktararak 1500 devir/10 dakika süreyle santrifüj edildi. Bütün köpeklerden toplanan hücreden yoksun periton sıvısındaki laktik asit seviyesi; "Sigma" firmasının hazırladığı "Laktat" test kitleri kullanılarak "Shimadzu" marka, "UV 2100" model spektrofotometre kullanılarak enzimatik-kolorimetrik yöntemle belirlendi.

Bağırsak biyopsi örnekleri, tüm köpeklerde distal jejunal segmentin antimezenterik bölgesine yapılan 0.5-1 cm eninde 1-2 cm uzunluğunda ve bağırsağın bütün katmanlarını içine alan ensizyonlarla elde edildi. Ensizyon edilen bölge iki kat dikişle kapatıldı. Toplanan biyopsi örnekleri soğuk serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra, histopatolojik incelemeleri yapılmaya kadar % 10'luk formalin solüsyonu içinde muhafaza edildi. Hazırlanan parafin bloklarından 5 µ kalınlığında kesitler alındı ve Hemotoksilen-Eosin (H.E.) ile boyanarak ışık mikroskopunda değerlendirildi. Doku kesitlerinde histopatolojik olarak oluşan hasarın derecelendirilmesinde Chiu ve ark. (1970)'nin belirttiği standart skala kullanıldı (Tablo 1).

Bu çalışmada elde edilen veriler, ortalama değer±, ortalama değer± standart hatası "Mean±SEM" şeklinde gösterildi. Araştırma boyunca belirtilen örneklenme zamanlarında hayvanlardan elde edilen hematolojik ve biyokimyasal değerlerden; grup içi preişemik, işemik ve reperfüzyon verilerinin analizleri için "bağımlı iki örnek t testi", gruplar arası aynı zaman noktalarında elde edilen verilerin analizi için de "bağımsız iki örnek t testi" (Student's t testi) uygulandı. Chiu ve ark. (1970)'nin standart

Tablo 1. Chiu ve ark.(1970)'na göre intestinal mukozal hasarın mikroskopik derecelendirme skalası

Hasar Derecesi	Histopatolojik Değişiklikler
0	Villuslar normal
1	Villusta lamina epiteliialis ile lamina propria arasında subepitelial boşluk oluşması ve genellikle kapillar konjesyon
2	Lamina epiteliialis ile lamina propria arasındaki boşluğun genişlemesi ve villusun daha aşağı kesimlerine ilerlemesi
3	Villusun tüm bölümlerinde lamina epiteliialisin lamina propriadan ayrılması ve bazılarının uç kısımlarındaki epitelin dökülmesi
4	Lamina epiteliialisin tamamen dökülerek silinmesi, kapillar damarlarda dilatasyon, bazen propria'da sellülarite, villuslarda atrofi
5	Lamina proprianın yıkılanması ve hemoraji

skalası kullanılarak hasar derecesi tespit edilen biyopsi örnekleri arasındaki farkların istatistiksel analizi için de nonparametrik "Mann-Whitney" testi kullanıldı.

Bulgular

Araştırma ile ilgili yapılan laboratuvar analizleri ve sonuçları Tablo 2 ve Tablo 3'de gösterilmiştir. Grup IV'teki köpeklerle tedavi amacıyla reperfüzyon döneminde uygulanan DMSO; pH, PCO₂, PO₂, ve O₂ saturasyonu yönünden grup III'teki köpeklerle verilen NaCl'den istatistik olarak anlamlı (P<0.05) düzeltilmeler sağlamıştır.

Makroskopik bulgular: Transmural ve transvasküler oklüzyonlar oluşturulduktan ve gruplara göre belirtilen süreler beklendikten sonra (işemi) yapılan klinik gözlemlerde işemi oluşturulan distal jejunum segmentinin gruplara ve hayvanlara göre değişik derecelerde koyu kırmızı-siyah renkte (siyanotik) olduğu, ayrıca transmural ödem, mezenteriyel venada dilatasyon, bağırsak lumeninde gaz oluşumunun artmasına bağlı luminal distensiyon, segmentte peristaltik hareketlerin olmaması, periton sıvısının arttığı ve serosanguinöz karakterde olduğu görüldü (Şekil 1-A). İşemik dönem biyopsi örneği alındığı zaman intraluminal kanama olduğu belirlendi. Grup I ve II'de işemi numuneleri toplanıp gruplara göre belirtilen ilaçlar uygulandıktan ve 60 dakika beklendikten sonraki reperfüzyon döneminde yapılan klinik gözlemlerde bağırsak renginin büyük oranda normale döndüğü, transmural ödemin kısmen azaldığı, mezenterik venadaki dilatasyonun kaybolduğu, luminal distensiyonun tamamen ortadan kalktığı, segmentin peristaltik hareketler yaptığı ve bu hareketlerin diğer segmentler ile koordineli olduğu, periton sıvısının işemik döneme göre biraz daha artış gösterdiği ve reperfüzyon dönemi biyopsi örneğinin alınması sırasında intraluminal kanamanın devam ettiği belirlendi (Şekil 1-B). Bununla birlikte aperfüzyon oluşturulan ve tedavi amacıyla DMSO kullanılan grup II'deki köpeklerde reperfüzyon döneminde belirtilen yukarıdaki makroskopik bulguların, NaCl uygulanan grup I'deki köpeklerle göre

normale daha yakın olduğu gözlemlendi. Grup I ve II'deki bütün köpeklerin postoperatif dönemde normal yaşamlarını sürdürdükleri gözlemlendi. Hipoperfüzyon oluşturulan grup III ve IV'te işemi oluşturulduktan ve 24 saat beklendikten sonra yapılan relaparotomide bu gruptaki köpeklerde, belirtilen makroskopik bulguların daha şiddetli olduğu gözlemlendi (Şekil 1-C). Grup III'teki köpeklerle NaCl, grup IV'teki köpeklerde DMSO uygulandıktan ve 1 saat beklendikten sonra reperfüzyon döneminde yapılan klinik gözlemlerde makroskopik bulguların şiddetinde hafif azalma olduğu belirlendi (Şekil 1-D). Bununla beraber makroskopik bulguların düzelmesi açısından grup III ve IV arasında belirgin bir fark gözlenmedi. Grup III ve IV'deki köpeklerden 3'ünün postoperatif 24. saatte, 4'ünün ise 48. saatte öldüğü, diğer köpeklerin ise yaşamlarını devam ettirdikleri gözlemlendi.

Mikroskopik bulgular: Bütün gruplardaki köpeklerden preişemi, işemi ve reperfüzyon dönemlerinde alınan ve Chiu ve ark. (1970)'nin standart skalasına göre değerlendirilen bağırsak mukozası ortalama histolojik hasar dereceleri Tablo 2 ve Tablo 3'de sunulmuştur.

Aperfüzyon oluşturulan I ve II. gruplarda işemik dönemde oluşan hasarın derecesinin 1-3 arasında değiştiği saptandı. Hasar derecesi 1 olarak belirlenen kesitlerde, bazı villusların apeksinde lamina epiteliialis ile lamina propria arasındaki bağlantının bozulması sonucu yer yer boşlukların oluştuğu, lamina propriada hiperemi ve mononükleer hücre infiltrasyonları belirlendi (Şekil 2-B). Hasar derecesi 2 olarak tespit edilen olgularda ise, lamina epiteliialis ile lamina propria arasında subepitelial boşluk oluşumu ve bu boşlukların değişik derecelerde villusun distaline doğru uzaması belirlendi (Şekil 2-C). Hasar derecesi 3 olarak saptanan biyopsi örneklerinde lamina epiteliialis ile lamina propria arasında oluşan subepitelial boşluğun villusun distaline kadar ilerlediği ve lamina epiteliialisin villusun üst 1/3'ünde tamamen döküldüğü görüldü. Bazı olgularda lamina propriada lenfatiklerde genişleme, mononükleer hücre infiltrasyonu ile submukozada yer yer

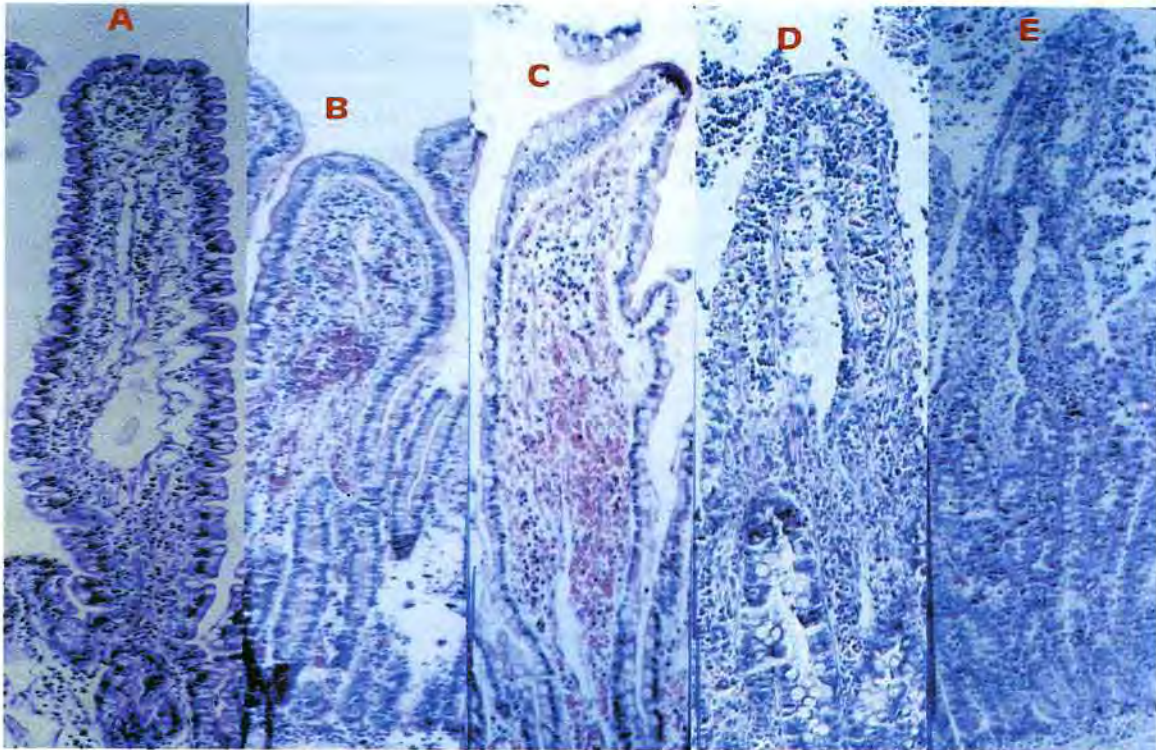
ödem gözlemlendi (Şekil 2-D).

Hipoperfüzyon oluşturulan III ve IV. gruplardaki işemik dönemde ise, oluşan hasarın derecesinin 3-4 arasında değiştiği belirlendi. Hasar derecesi 3 olarak saptanan kesitlerin mikroskopik incelenmesinde lamina epitelialis ile lamina propria arasındaki subepitelial boşluğun villusun distaline kadar ilerlediği, birçok villusta lamina epitelialiste dejenerasyon ve nekroz sonucu epitellerin lumene döküldüğü saptandı. Lamina propriada ise hafif hiperemi, lenfatiklerde genişleme ve mononükleer hücre infiltrasyonları görüldü (Şekil 2-D). Hasar derecesi 4 olarak tespit edilen kesitlerde ise; lamina propriadan ayrılan lamina epitelialisin tamamen nekroza uğrayarak yıkımlandığı ve villuslarda atrofi olduğu görüldü. Ayrıca propriada mononükleer hücre infiltrasyonları belirlendi (Şekil 2-E).

Aperfüzyon gruplarının (I ve II. gruplar) reperfüzyon döneminde alınan bağırsak biyopsi ke-

sitlerinde oluşan hasar derecesinin 2-4 arasında değiştiği saptandı. Hasar derecesi 2 ve 3 olarak belirlenen kesitlerde işemik dönemde belirtilen 2. ve 3. derece hasar ile benzer bulgular tespit edildi (Şekil 2-C, D). Hasar derecesi 4 olan kesitlerde ise; lamina epitelialisin lamina propriadan tamamen ayrıldığı ve nekroze olarak döküldüğü tespit edildi. Propriada ise mononükleer hücre infiltrasyonu saptandı (Şekil 2-E).

Hipoperfüzyon gruplarının (III ve IV. gruplar) reperfüzyon döneminde alınan kesitlerin mikroskopik incelenmesinde, oluşan hasarın derecesinin 3-4 arasında değiştiği tespit edildi. Hasar derecesi 4 olarak belirlenen kesitlerde; lamina epitelialisin nekroz sonucu tamamen döküldüğü, kript epitel hücrelerinde yer yer dejenerasyon ve nekrozun bulunduğu görüldü. Bazı olgularda lamina propriada nekroz ve mononükleer hücre infiltrasyonu, submukozada ise yer yer ödem belirlendi (Şekil 2-D, E).



Şekil 1. Grup II'deki bir vakada işemik dönem (A), reperfüzyon dönemi (B) ve Grup IV'teki bir vakada işemik dönem (C), reperfüzyon dönemi (D) görünümü

Tablo 2. Aperfüzyon oluşturulan gruplarda (I ve II. gruplar) laboratuvar analizleri sonuçlarının ortalama değerleri (Mean±SEM)

Gruplar (n=6)	Parametreler	Preişemi	Numuneler İşemi	Reperfüzyon	
HEMOGRAM ANALİZLERİ					
Grup I (Kontrol I)	RBC	(x10 ⁶ /mm ³)	5.27±0.61	5.66±0.52	5.59±0.54
	Ht	(%)	36.02±4.36	39.20±3.91	38.45±3.86
	PLT	(x10 ³ /mm ³)	288.50±59.9	337.30±53.7	320.00±48.3
	WBC	(x10 ³ /mm ³)	12.60±2.46	11.18±2.64	12.27±2.65
	Hb	(g/dl)	11.80±1.36	12.53±1.24	12.27±1.23
Grup II (Deneme I)	RBC	(x10 ⁶ /mm ³)	5.88±0.58	6.08±0.56 φ	5.94±0.53
	Ht	(%)	39.62±3.70	40.98±3.60 φ	40.33±3.18
	PLT	(x10 ³ /mm ³)	398.00±72.0	464.70±61.6	500.20±65.0 φ
	WBC	(x10 ³ /mm ³)	13.10±1.70	11.25±1.71 φ	11.35±1.82
	Hb	(g/dl)	12.72±1.21	13.23±1.22 φ	13.02±1.06
VENÖZ KAN ASİT-BAZ, KAN GAZLARI VE ELEKTROLİTLER					
Grup I (Kontrol I)	pH		7.292±0.02	7.240±0.04	7.213±0.05
	PCO ₂	(mm Hg)	46.32±4.04	51.00±4.11	59.68±6.63
	PO ₂	(mm Hg)	41.60±7.62	44.10±12.7	42.20±8.92
	HCO ₃ ⁻	(mmol/L)	20.43±1.40	19.18±2.20	20.05±2.06
	BE	(mmol/L)	-4.08±2.01	-5.63±2.89	-4.67±2.61
	O ₂ SAT	(%)	63.50±10.1	55.4±13.1	56.09±12.7
	Na ⁺	(mmol/L)	143.50±2.41	133.78±4.48	138.88±4.37
	K ⁺	(mmol/L)	4.48±1.23	3.53±0.23	4.54±1.37
	ICa ⁺²	(mmol/L)	0.62±0.12	0.67±0.12	0.76±0.09
Grup II (Deneme I)	pH		7.303±0.02	7.193±0.03 φ	7.216±0.02 φ, †
	PCO ₂	(mm Hg)	53.17±2.26	60.45±4.59	57.98±3.23
	PO ₂	(mm Hg)	39.82±6.52	44.71±3.69	47.45±3.84
	HCO ₃ ⁻	(mmol/L)	20.43±1.16	20.72±1.04	19.05±0.62
	BE	(mmol/L)	-3.78±1.42	-3.85±1.21	-5.43±0.91
	O ₂ SAT	(%)	48.22±6.35	44.98±7.36	57.08±6.25 †
	Na ⁺	(mmol/L)	136.37±4.21	134.45±3.83	136.58±4.11
	K ⁺	(mmol/L)	6.00±2.61	3.63±0.14	3.70±0.15
	ICa ⁺²	(mmol/L)	0.75±0.10	0.86±0.10	0.81±0.03
Grup I	Glikoz	(mg/dl)	99.78±6.25	97.67±5.33 φ	75.03±4.43 φ, †
Grup II	Glikoz	(mg/dl)	102.93±7.36	88.44±4.75 φ	81.35±3.92 φ, †
Grup I	PS-LA	(mg/dl)	4.19±0.84	26.02±3.02 φ	31.85±2.75 φ, †
Grup II	PS-LA	(mg/dl)	6.04±2.14	27.70±5.91 φ	28.82±2.95 φ
Grup I	Histolojik hasar ¹		0.33±0.21	2.50±0.34 φ	3.17±0.31 φ
Grup II	Histolojik hasar ¹		0.17±0.17	2.67±0.33 φ	3.00±0.26 φ

1. Histolojik hasar derecelendirmesi için materyal ve metot bölümüne bakınız.
PS-LA:periton sıvısı laktik asit.

φ: Preişemi numunesine göre önemli P<0.05.

†: İşemi numunesine göre önemli P<0.05.

Tablo 3. Hipoperfüzyon oluşturulan gruplarda (III ve IV. gruplar) laboratuvar analizleri sonuçlarının ortalama değerleri (Mean±SEM)

Gruplar (n=6)	Parametreler	Preişemi	Numuneler İşemi	Reperfüzyon	
HEMOGRAM ANALİZLERİ					
Grup III (Kontrol II)	RBC	(x10 ⁹ /mm ³)	6.49±0.49	7.42±0.62 φ	6.82±0.56 †
	Ht	(%)	45.02±3.19	52.02±4.83 φ	46.95±3.70 †
	PLT	(x10 ³ /mm ³)	327.20±35.3	308.30±41.0	296.30±35.6
	WBC	(x10 ³ /mm ³)	13.02±2.07	22.87±5.49 φ	20.55±5.70
	Hb	(g/dl)	14.97±0.99	16.92±1.40 φ	15.63±1.19 †
Grup IV (Deneme II)	RBC	(x10 ⁶ /mm ³)	6.13±0.20	7.13±0.20 φ	6.82±0.24 φ
	Ht	(%)	38.75±1.88	50.65±2.21 φ	47.95±2.48 φ
	PLT	(x10 ³ /mm ³)	324.30±31.7	372.00±38.7	342.70±47.4
	WBC	(x10 ³ /mm ³)	9.45±1.83	24.25±3.53 φ	20.58±3.45 φ
	Hb	(g/dl)	13.12±0.76	16.45±0.56 φ	15.35±0.65
VENÖZ KAN ASİT-BAZ, KAN GAZLARI VE ELEKTROLİTLER					
Grup III (Kontrol II)	pH		7.329±0.01	7.267±0.02 f	7.199±0.02 φ, †
	PCO ₂	(mm Hg)	39.10±2.13	45.52±1.99	58.18±4.02 φ, †
	PO ₂	(mm Hg)	44.22±4.96	40.17±3.47	30.73±1.62 φ, †
	HCO ₃ ⁻	(mmol/L)	19.78±0.95	18.68±0.92	18.82±1.10
	BE	(mmol/L)	-5.03±1.27	-6.37±1.22	-7.03±0.96
	O ₂ SAT	(%)	73.33±5.60	65.93±5.44	46.25±3.55 φ, †
	Na ⁺	(mmol/L)	140.95±4.23	128.68±7.39	134.63±5.38
	K ⁺	(mmol/L)	3.19±0.23	6.79±2.34	7.34±2.59
	ICa ⁺²	(mmol/L)	0.90±0.19	1.02±0.24	1.09±0.19
Grup IV (Deneme II)	PH		7.321±0.03	7.204±0.04	7.298±0.04 †, *
	PCO ₂	(mm Hg)	33.98±3.00	42.53±5.61	32.78±4.38 *
	PO ₂	(mm Hg)	40.43±3.57	39.58±7.69	65.13±8.38 φ, †, *
	HCO ₃ ⁻	(mmol/L)	18.18±1.12	16.20±1.84	17.43±1.81
	BE	(mmol/L)	-7.27±1.45	-9.78±2.99	-7.48±1.40
	O ₂ SAT	(%)	69.97±4.93	58.37±9.34	83.25±8.14 †, *
	Na ⁺	(mmol/L)	139.72±2.69	135.38±4.41	137.00±0.89
	K ⁺	(mmol/L)	2.88±0.19	4.30±1.03	4.50±0.81
	ICa ⁺²	(mmol/L)	0.99±0.13	1.07±0.21	1.01±0.35
Grup III	Glikoz	(mg/dl)	109.81±6.67	98.19±4.94 φ	90.99±3.95 φ, †
Grup IV	Glikoz	(mg/dl)	94.07±6.22	89.13±5.47 φ	81.75±4.18 φ, †
Grup III	PS-LA	(mg/dl)	6.95±1.70	48.57±6.35 φ	66.26±6.41 φ, †
Grup IV	PS-LA	(mg/dl)	4.38±1.37	48.89±4.01 φ	49.79±6.40 φ
Grup III	Histolojik hasar ¹		0.17±0.17	3.50±0.22 φ	4.00±0.00 φ
Grup IV	Histolojik hasar ¹		0.33±0.21	3.67±0.21 φ	3.83±0.17 φ

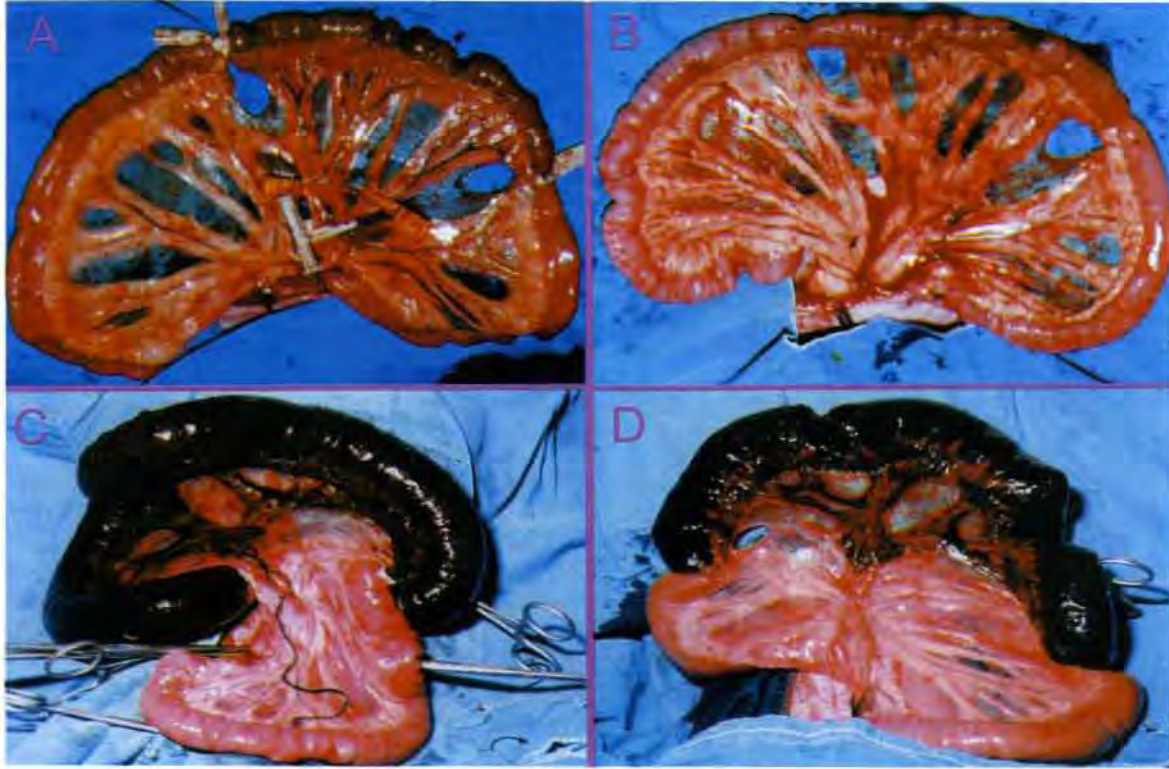
1. Histolojik hasar derecelendirmesi için materyal ve metot bölümüne bakınız.

PS-LA:periton sıvısı laktik asit.

φ: Preişemi numunesine göre önemli P<0.05

†: İşemi numunesine göre önemli P<0.05.

*:Grup III'ün reperfüzyon numunesine göre önemli P<0.05.



Şekil 2. Köpeklerden alınan bağırsak biyopsilerinde İSO sonucu oluşan histopatolojik hasarların görünümü; A. Normal bağırsak vilusunun görünümü, hasar derecesi 0, H&E, X120; B. Hasar derecesi 1, H&E, X135; C. Hasar derecesi 2, H&E, X125; D. Hasar derecesi 3, H&E, X125; E. Hasar derecesi 4, H&E, X85

Tartışma ve Sonuç

İntestinal strangülasyon obstrüksiyonu sonucu gelişen işemi-reperfüzyon hasarı mukozal bariyerin bozulmasına, enterositlerde ve endotelial hücrelerde yıkımlanmaya, bakteriler ve toksinleri ile bağırsak hormonlarının mezenterik sirkülasyona katılmasına neden olmaktadır. Postişemik dönemde (reperfüzyonda) mukozal hasar oluşturan birçok mekanizmadan bahsedilmiştir. Bunlar; serbest radikal oluşumu, luminal proteazlar, nötrofil lökosit infiltrasyonu sonucu enzimatik yıkımlanma, fosfolipaz A₂'nin aktivasyonu, rheolojik faktörler, trombosit agregasyonunun artması ve kapillar damarlarda hasar oluşumlarıdır (Boros ve ark., 1991). Sunulan çalışmada, köpeklerin distal jejunum segmentine uygulanan iki tip intestinal strangülasyon obstrüksiyonu sonucu oluşan işemi-reperfüzyon hasarı, birçok araştırmacı (Granger ve ark., 1981; Boros ve ark., 1989; Hassinger, 1997)'nin belirttiği gibi sistemik, morfolojik ve histopatolojik olarak karakteristik bozukluklara neden olmuştur.

Araştırmacılar (Harisch ve ark., 1989; Nagy ve ark., 1990; Wilson ve Stick, 1993; Wilkins ve ark., 1994; Heino ve ark., 1997) deneysel oluşturdukları in-

testinal strangülasyon obstrüksiyonlarının işemik dönemlerinde kan pH'sının düştüğünü, reperfüzyon döneminde de pH'daki düşüşün az olmakla beraber devam ettiğini belirtmektedirler. Sunulan bu çalışmanın bütün gruplarında işemik dönem ortalama pH değerinin preişemik döneme göre düşüş göstermesi (Tablo 2 ve Tablo 3) belirtilen araştırmacıların bulgularına paralellik göstermektedir. İşemik dönemde pH'da oluşan bu düşüş, bakteriyel fermentasyonun ve işemik hücrelerin asit metabolitlerini (laktik asit vb) normalden çok üretmesi ve bu metabolitlerin ortamda birikmesinin bir sonucu olabilir. Bu çalışmada bütün gruplarda belirlenen reperfüzyon dönemi pH değerleri preişemik dönemlere göre düşük olmakla beraber, DMSO uygulanan grup II ve IV'ün reperfüzyon dönemi pH değerlerinin kendi işemik dönem pH değerlerinden yüksek olduğu bulunmuştur. Bu durum muhtemelen DMSO'nun, bu gruplarda işeminin oluşturulduğu segmentte bozulan kapillar ve mukozal permeabiliteyi kısmi bir şekilde düzenleyerek (Moore ve Bertone, 1992) bağırsak lumeninde oluşan bakteriyel laktik asit metabolitinin peritoneal boşluğa transüstasyonunu ve dolayısıyla sistemik dolaşıma geçişini az da olsa engellemesiyle ilişkilendirilebilir. Zaten, DMSO uygulanan grup II ve

IV'te, reperfüzyon döneminde belirlenen periton sıvısı laktik asit seviyesinin kendi kontrolleri olan grup I ve III'ten daha düşük olması bu ilişkiyi güçlendirmektedir.

Araştırmanın bütün gruplarında işemik dönemde ortalama PCO_2 değeri preişemik döneme göre bir yükselme göstermiştir (Tablo 2 ve Tablo 3). Harisch ve ark. (1989)'nın, buzağılarda ve Wilkins ve ark. (1994)'nin, taylarda yaptıkları deneysel intestinal işemilerde PCO_2 değerinin işemik dönemde artış gösterdiğini belirtmektedirler. Belirtilen çalışmalarda araştırmacılar, işemik dönemde PCO_2 'nin artış göstermesini, intestinal işemide dokularda ve organlarda kan dolaşımının yavaşlaması veya durması ile açıklamaktadırlar. Sunulan araştırmanın kontrol gruplarının reperfüzyon dönemlerinde de PCO_2 değeri artmaya devam ederken, deneme gruplarının reperfüzyon dönemlerinde ise düşüş göstermiştir. Bu durum, DMSO uygulamasının işemik bölgedeki hücrelerin enerji metabolizmasını düzenlemesi ve mikrosirkülasyon üzerindeki olumlu etkisi ile açıklanabilir.

Birçok araştırmacı (Harisch ve ark., 1989; Wilson ve Stick, 1993; Wilkins ve ark., 1994) 2.5 saatten fazla süren intestinal işeminin sistemik hipoksiye neden olduğunu ve sonuçta da organizmanın oksijenasyonunun bir göstergesi olan PO_2 'nin düşüğünü kaydetmişlerdir. Araştırmanın reperfüzyon gruplarında işemi oluşturulduktan sonra PO_2 değerinin preişemik döneme göre kısmi bir artış göstermesi (Tablo 2 ve Tablo 3) oluşturulan bir saatlik işeminin sistemik hipoksi oluşturacak kadar uzun sürmemesi ile açıklanabilir. Hipoperfüzyon gruplarında ise 24 saatlik işemi süresi sonunda PO_2 değerinin preişemik döneme göre önemli olmayan düşüşü bu süre içerisinde işeminin, sistemik hipoksiye neden olduğunun göstergesi olarak kabul edilebilir. Bununla beraber araştırmada kontrol grupları olan grup I ve III'te NaCl uygulamasından sonra PO_2 düşmeye devam etmiş, deneme grupları olan grup II ve IV'te ise DMSO uygulamasından sonra PO_2 yükselmiştir. Bu bulgu DMSO'nun mikrosirkülasyonu düzenleyerek (Moore ve Bertone, 1992) organizmanın oksijenasyonunda olumlu etkisi olabileceği kanaatini uyandırmaktadır.

İntestinal strangülasyon obstrüksiyonlarında gelişen intestinal işemik hasar metabolik asidozise, dolayısıyla sistemik hipoksiye neden olduğu için oksijen saturasyonunun (O_2 SAT) azalması beklenen bir durumdur (Harisch ve ark., 1989; Wilkins ve ark., 1994; Turgut, 2000). Sunulan çalışmada tüm gruplarda işemi dönemindeki O_2 SAT değerinin, preişemik dönemdeki değere göre düşüş göstermesi yukarıdaki fikre paralellik göstermektedir. Araştırmada DMSO uy-

gularan grup II ve özellikle de grup IV'ün reperfüzyon dönemi ortalama O_2 SAT değerinin, NaCl uygulanan grup I ve III'ün reperfüzyon dönemi ortalama O_2 SAT değerinden yüksek olması DMSO'nun işemik bölgede lokal kan perfüzyonunu ve oksijenasyonu düzenlemesi ve sistemik dolaşıma da bu etkilerin olumlu bir biçimde yansımaları şeklinde yorumlanabilir.

İntestinal strangülasyon obstrüksiyon ile ilgili yapılan deneysel çalışmalar (DeLaurier ve ark., 1989; Kargıcı ve ark., 1991; Akgür ve ark., 1993; DeLaurier ve ark., 1994; Liao ve ark., 1995; Günel ve ark., 1998)'da, bakteriyel metabolizmanın ve işemik hücrelerin anaerobik metabolizmasının bir ürünü olan laktik asidin periton sıvısında önemli derecede arttığı kaydedilmiştir. Sunulan çalışmada, bütün gruplarda işemik dönem periton sıvısı laktik asit seviyesinin artması (Tablo 2 ve Tablo 3) belirtilen çalışmalarla paralellik göstermiştir. Araştırmada bütün grupların reperfüzyon döneminde de periton sıvısı laktik asit seviyesinin artış gösterdiği gözlenmekle beraber, DMSO uygulanan gruplarda bu artışın işemik döneme göre önemli olmadığı ($P>0.05$), NaCl uygulanan gruplarda ise bu artışın işemik döneme göre önemli olması ($P<0.05$) DMSO lehinde önemli bir bulgu olarak gözlemlendi. Reperfüzyon döneminde DMSO uygulanan gruplarda periton sıvısı laktik asit seviyesinin NaCl uygulanan gruplardan düşük kalması, Brayton (1986), ve Moore ve Bertone (1992)'nin, bildirdiği DMSO'nun intestinal işemilerde prostoglandinleri inhibe ederek ve arteriollerdeki vazospazmı çözerek kapillar ve mukozal permeabiliteyi olumlu bir şekilde düzenleyebilmesi özelliği ile ilişkilendirilebilir. Çünkü işemik bağırsak segmentinde bozulan mukozal permeabilitenin düzelmesi bağırsak lumeninden peritoneal boşluğa laktik asit transüzdasyonunu azaltacaktır.

Freeman ve ark. (1988)'nin, atların jejunum'unda deneysel yaptıkları 3 saatlik intestinal strangülasyon obstrüksiyon ve Arden ve ark. (1989)'nin de yine atların jejunum'unda uyguladıkları 1 saatlik işemi ve 1 saatlik reperfüzyon hasarı sırasında, jejunum segmentinin siyanotik renkte olduğunu, bağırsak-duvarının (transmural) ödemli olduğu, segmentte luminal distansiyon geliştiği, peristaltik hareketlerin durduğu ve periton sıvısının zamanla artış gösterdiği ve serosanguinöz karakterde olduğunu gözlemlemişlerdir. Sunulan çalışmada, hem reperfüzyon hem de hipoperfüzyon oluşturulan gruplarda jejunum segmentinde gözlenen makroskopik morfolojik bulgular, araştırmacıların makroskopik bulguları ile paralellik göstermektedir. Bununla birlikte, 1 saat reperfüzyon oluşturulan grup II'de DMSO uygulamasından sonra, yukarıda belirtilen makroskopik bulguların NaCl uygulanan grup I'e göre gözle görülür şekilde düzelmesi DMSO'nun mikrosirkülasyonu dü-

zenleme, antienflamatuvar ve ödem çözücü etkileri ile ilişkilendirilebilir. Bununla beraber 24 saat hipoperfüzyon oluşturulan grup III ve IV'te oluşan makroskopik hasarların NaCl ve DMSO uygulamalarından sonra iyileşmesi yönünden belirgin bir fark bulunamaması DMSO'nun 24 saatlik hipoperfüzyon ile oluşan işemik hasarlara etkili olmadığını düşündürmüştür.

Araştırmacılara (Parks ve ark., 1982; Arden ve ark., 1990; Boros ve ark., 1993; Taşçı ve ark., 1995; Boros ve ark., 1999; Koltuksuz ve ark., 1999) göre bağırsaklara gelen kan akımının azalması veya tamamen durması sonucu bağırsak segment(ler)inin normal fizyolojik ve morfolojik yapısı bozulmaktadır. Çalışmada, distal jejunum segmentine uygulanan iki farklı tip intestinal strangülasyon obstrüksiyonu sonucunda gelişen işeminin, jejunum'da hasar oluşturduğu makroskopik ve mikroskopik bulgular ile gözlenmiştir. Chiu ve ark., (1970)'na göre bağırsak villuslarında bulunan epitel hücreleri (enterositler)'nin işemiye karşı oldukça hassas oldukları ve işemik hasarda ilk şekillenen morfolojik lezyonun, villustaki lamina epitelialis ile lamina propria arasındaki subepitelial boşluk oluşumlarıdır. Aynı araştırmacılara göre, bu subepitelial boşluk oluşumları, genelde doku anoksisi sonucu permeabilitesi bozulan kapillar damarlardan transüde olan sıvı sonucudur. Birçok araştırmacı (Parks ve ark., 1982; Arden ve ark., 1990; Boros ve ark., 1993; Taşçı ve ark., 1995; Koltuksuz ve ark., 1999) tarafından, intestinal strangülasyon obstrüksiyonlarının tedavisi amacıyla yapılan şirurjikal müdahale ile bağırsaklara yeniden kan akımının sağlanması sonucunda gelişen reperfüzyon hasarında, işemik dönemde oluşan intestinal mukozal hasarın daha da şiddetlendiği kaydedilmiştir. Sunulan araştırmada hem aperfüzyon hem de hipoperfüzyon oluşturulan gruplarda işemik dönemden sonraki reperfüzyon döneminde ortalama intestinal mukozal hasarın artması (Tablo 2 ve Tablo 3) araştırmacıların bulgularını destekler niteliktedir. Parks ve ark. (1982)'na, göre reperfüzyon döneminde hasarın şiddetlenmesinin en büyük nedeni reperfüzyon döneminde ksantin oksidaz tarafından ortama salınan serbest radikallerdir. Aynı araştırmacılara göre, villuslardaki lamina propria ile lamina epitelialis arasındaki bağlantının sürekliliği için bu bölgede (bazal membran) bulunan hyaluronik asit önemli bir komponenttir ve reperfüzyon döneminde ortaya çıkan serbest radikaller hyaluronik asitin yapısını bozarak, bazal membranın bütünlüğünü sürdürmesini engellemektedir. Bununla birlikte lamina epitelialiste bulunan enterositlerin kendi aralarındaki bağlantıları da, serbest radikallerin sitotoksik etki mekanizması olan lipid peroksidasyonu sonucu bozulmaktadır.

Arden ve ark. (1989), Reeves ve ark. (1990), ile Arden ve ark (1990)'nın atlarda deneysel oluşturdukları segmental 60 dakika işemik hasar sonunda kontrol grubuna NaCl, deneme grubuna ise DMSO (1 g/kg iv) uyguladıklarını, reperfüzyonun 60. dakikasında yapılan histopatolojik değerlendirmelerde, NaCl ve DMSO'nun iyileşme üzerine önemli bir fark oluşturmadığını ve DMSO'nun hasarı korumada yetersiz kaldığı sonucuna varmışlardır. Bununla birlikte Ravid ve ark. (1983)'nin, ratların jejunum'una uyguladıkları 150 dakikalık segmental işemi ve arteria mesenterica cranialis'te oluşturdukları 30 ve 60 dakikalık işemi sonucunda oluşan hasarı tedavi amacıyla deneme gruplarına DMSO (3 g/kg iv), kontrol gruplarına da NaCl uygulamışlardır. Aynı doğrultuda Taşçı ve ark. (1995), ratlarda arteria mesenterica cranialis'in ligatürü ile bir saat süreyle işemi oluşturmuşlar, bu bir saatlik işemi sonunda kontrol grubuna NaCl, deneme grubuna ise DMSO (1.25 g/kg iv) uygulamışlardır. Araştırmacılar (Ravid ve ark., 1983; Taşçı ve ark., 1995) reperfüzyonun 24. saatinde yaptıkları histopatolojik incelemede DMSO'nun oluşan intestinal mukozal hasarı önlemede NaCl'den istatistiki olarak önemli ($P < 0.05$) olduğunu kaydetmişlerdir. Sunulan çalışmada ise ne aperfüzyon ne de hipoperfüzyon oluşturulan gruplarda reperfüzyonun 60. dakikasında yapılan histopatolojik incelemede DMSO'nun oluşan intestinal mukozal hasarı iyileştirmede NaCl'den istatistiki olarak önemli bir üstünlüğü belirlenememiştir ($P > 0.05$). Sunulan bu araştırmada elde edilen histopatolojik bulgular, Arden ve ark. (1989) ve Arden ve ark. (1990) ile Reeves ve ark. (1990)'nın yaptıkları araştırmaları destekler nitelikte bulunurken, Ravid ve ark. (1983) ile Taşçı ve ark. (1995)'nin yaptıkları araştırmalardan farklı bulunmaktadır. Bu farklılık, büyük oranda araştırmacıların (Ravid ve ark., 1983; Taşçı ve ark., 1995) çalışmalarında işemi-reperfüzyon hasarı oluşturmak için kullandıkları arteria mesenterica cranialis (AMC) oklüzyonu ile sunulan araştırmada kullanılan segmental işemi-reperfüzyon hasarı modelinin farklı olmasına bağlanırken; işemi süresi, tedavi süresi, DMSO'nun dozu ve ölçümü yapılan parametrelerin farklı zamanlarda alınması gibi metod farklılıklarının da etkili olabileceği düşünülmüştür.

Sonuç olarak köpeklerde deneysel oluşturulan iki tip intestinal strangülasyon obstrüksiyon sonucu oluşan işemi-reperfüzyon hasarında koruyucu etkisi araştırılan dimetilsülfoksit (DMSO)'in araştırmada değerlendirilmeye alınan; pH, PCO₂, PO₂, O₂ SAT ve periton sıvısı laktik asit gibi parametrelerde reperfüzyon döneminin 1. saatinde olumlu iyileşmeler sağladığı fakat bu iyileşmelerin yetersiz olduğu düşünülmektedir. DMSO'nun, işemi-reperfüzyon hasarında koruyucu etkisinin yetersiz kalması hastalığın patofizyolojisinde etkili olan birçok mekanizmada (luminal proteazlar, nöt-

rofil infiltrasyon sonucu enzimatik yıkımlanma, fosfolipaz A₂'nin aktivasyonu, rheolojik faktörler vd) etkili olmaması ile ilişkilendirilebilir. DMSO işemi-reperfüzyon hasarı sırasında hasar oluşturan serbest radikallerden sadece hidroksil radikalının spesifik bir antagonistidir ve diğer mekanizmalara bir etkisi şimdilik bilinmemektedir.

İntestinal strangülasyon obstrüksiyonu sonucu oluşan işemi-reperfüzyon hasarı halen hekimler için önemli bir paradokstur. Bununla birlikte şimdiye kadar yapılan çalışmalarda intestinal strangülasyon obstrüksiyonu sonucu oluşan işemi-reperfüzyon hasarının patofizyolojisinde etkili olan birçok mekanizma belirlenmiş olmakla beraber, yapılan bu araştırmalarda hastalık sırasında hasar oluşturan birkaç mekanizma veya etkene yönelik tedaviler uygulanmıştır. Sunulan araştırmadan elde edilen sonuçlara göre, ileride hastalığın patofizyolojisinde etkili olan ve hasar oluşturan birçok mekanizmaya veya etkene karşı daha kombine tedavi metollerinin araştırılmasının ve reperfüzyon döneminde ölçümü yapılacak olan parametrelerin örnekleme zamanlarının uzun tutulmasının daha yararlı olacağı kanaatindeyiz.

Kaynaklar

Akgür, F.M., Kılınc, K., Aktuğ, T. (1993). The value of peritoneal fluid hypoxanthine besides lactic acid in detection of the vascular compromise of intestine. *Eur. J. Pediatr. Surg.* 3, 2, 72-74.

Arden, W.A., Stick, J.A., Parks, A.H., Chou, C.C., Slocombe, R.F. (1989). Effect of ischemia and dimethyl sulfoxide on equine jejunal vascular resistance, oxygen composition, intraluminal pressure, and potassium loss. *Am. J. Vet. Res.* 50, 3, 380-387.

Arden, W.A., Slocombe, R.F., Stick, J.A., Parks, A.H., (1990). Morphologic and ultrastructural evaluation of effect of ischemia and dimethyl sulfoxide on equine jejunum. *Am. J. Vet. Res.* 51, 11, 1784-1791.

Boros, M., Kaszaki, J., Nagy, S. (1989). Oxygen free radical induced histamine release during intestinal ischemia and reperfusion. *Euro. Surg. Res.* 21, 6, 297-304.

Boros, M., Bako, L., Nagy, S. (1991). Effect of antioxidant therapy on cyclooxygenase derived eicosanoid release during intestinal ischemia reperfusion. *Eur. Surg. Res.* 23, 3-4, 141-150.

Boros, M., Karacsony, G., Kaszaki, J., Nagy, S. (1993). Reperfusion mucosal damage after complete intestinal ischemia in the dog: The effects of antioxidant and phospholipase A2 inhibitor therapy. *Surgery*, 113, 2, 184-191.

Boros, M., Kaszaki, J., Ördögh, B., Nagy, S. (1999). Mast cell degranulation prior to ischemia-reperfusion injury in the canine small intestine. *Inflammation Research*, 48, 4, 193-198.

Brayton, C.F. (1986). Dimethyl Sulfoxide (DMSO): A Re-

view. *Cornell Vet.*, 76, 1, 61-90.

Chiu, C.J., McArdle, A.H., Brown, R., Scott, H.J., Gurd, F.N. (1970). Intestinal mucosal lesion in low-flow states, part I, A morphological, hemodynamic, and metabolic reappraisal. *Archives of Surgery.*, 101, 478-483.

DeLaurier, G.A., Cannon, R.M., Johnson, R.H., Sisley, J.F., Baisden, C.R., Mansberger, A.R. (1989). Increased peritoneal fluid lactic acid values and progressive bowel strangulation in dogs. *The Ame. J. of Surg.*, 158, 1, 32-35.

DeLaurier, G.A., Ivey, R.K., Johnson, R.H. (1994). Peritoneal fluid lactic acid and diagnostic dilemmas in acute abdominal disease. *American Jour. of Surg.* 167, 3, 302-305.

Freeman, D.E., Cimprich, R.E., Richardson, W., Gentile, D.G., Orsini, J.A., Tulleners, E.P., et al (1988). Early mucosal healing and chronic changes in pony jejunum after various types of strangulation obstruction. *Am. J. Vet. Res.* 49, 6, 810-818.

Granger, D.N., Rutili, G., McCord, J.M. (1981). Superoxide radicals in feline intestinal ischemia. *Gastroenterology.* 81, 22-29.

Günel, E., Çağlayan, O., Çağlayan, F. (1998). Serum D-lactate levels as a predictor of intestinal ischemia-reperfusion injury. *Pediatric Surgery International.* 14, 1-2, 59-61.

Harisch, G., Kretschmer, M., Richter, T., Pickel, M. (1989). Investigation on influence of copper succinate on the production of superoxide anion radicals by bovine small intestinal mucosa cells. *J. Vet. Med. Serias A.* 36, 8, 576-584.

Hassinger, K.A. (1997). Intestinal entrapment and strangulation caused by rupture of the duodenocolic ligament in four dogs. *Veterinary Surgery.* 26, 4, 275-280.

Heino, A., Hartikainen, J., Merasto, M.E., Koski, E.M.J., Alhava, E., Takala, J. (1997). Systemic and regional effects of experimental gradual splanchnic ischemia. *Journal of Critical Care.* 12, 2, 92-98.

Kargıcı, H., Yıldırım, M., Ünsaldı, S., İlhan, N., Erhan, Ö.L., Akkuş, M.A. (1991). Periton sıvısı ve kanda laktik asit düzeyleri ile bazı enzimlerin strangülasyon ileusu tanısındaki yeri. *T. Klin. Gastroenterohepatoloji.* 2, 4, 274-278.

Koltuksuz, U., Özen, S., Uz, E., Aydınç, M., Karaman, A., Gültek, A., ve ark (1999). Caffeic acid phenethyl ester prevents intestinal reperfusion injury in rats. *Journal of Pediatric Surgery.* 34, 10, 1458-1462.

Liao, X., She, Y., Shi, C., Li, M. (1995). Changes in body fluid markers in intestinal ischemia. *Journal of Pediatric Surgery.* 30, 10, 1412-1415.

Moore, R.M., Bertone, A.L. (1992). Perioperative medical therapy for horses with intestinal ischemia. *The Comp. Cont. Edu.* 14, 11, 1514-1521.

Nagy, S., Tamoky, K., Tutsek, L., Boros, M., Karacsony, G. (1990). A canine model of hyperdynamic sepsis induced by intestinal ischemia. *Acta Physiologica Hungarica.* 75, 4, 303-320.

Parks, D.A., Bulkley, G.B., Granger, D.N., Hamilton, S.R.,

McCord, J.M. (1982). Ischemic injury in the cat small intestine: Role of superoxide radicals. *Gastroenterology*. 82, 1, 9-15.

Prichard, M., Ducharme, N.G., Wilkins, P.A., Erb, H.N., Butt, M. (1991). Xanthine oxidase formation during experimental ischemia of the equine small intestine. *Can. J. Vet. Res.* 55, 4, 310-314.

Ravid, M., Van-Dyk, D., Bernheim, J., Kedar, I. (1983). The protective effect of dimethyl sulfoxide in experimental ischemia of the intestine. *Ann. NY. Acad. Sci.* 411, 100-104.

Reeves, M.J., Vansteenhause, J., Stashak, T.S., Yovich, J.V., Cockerell, G. (1990). Failure to demonstrate reperfusion injury following ischemia of the equine large colon using dimethyl sulfoxide. *Equine. Vet. J.* 22, 2, 126-132.

Taşçı, İ., Yavuz, N., Caner, M., Göksel, S., Yılmaz, O., Vardar, M., ve ark (1995). Mezenterik iskemi-reperfüzyon ha-

sarının önlenmesinde dimetilsülfoksit ve deferoksamın'ın etkileri. *Çağdaş Cerrahi Derg.* 9, 2, 67-73.

Turgut, K. (2000). Sıvı-elektrolit ve asit-baz dengesi ve bozuklukları in "Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis", Genişletilmiş 2. Baskı, 367-415 Bahçivanlar Basım Sanayi A. Ş., Konya.

Wilkins, P.A., Ducharme, N.G., Lowe, J.E., Schwork, W.S., Meschter, C., Erb, H.N. (1994). Measurements of blood flow and xanthine oxidase activity during postischemic reperfusion of the large colon of ponies. *Am. J. Vet. Res.* 55, 8, 1168-1177.

Wilson, D.V., Stick, J.A. (1993). Effect of a specific platelet-activating factor antagonist on cardiovascular and peripheral cellular responses to colonic ischemia and reperfusion in anesthetized ponies. *Am. J. Vet. Res.* 54, 3, 443-448.