

Sıçanlarda intestinal derin iskemi-reperfüzyon modelinde ginkgo biloba ekstresinin (EGb761) profilaksi ve tedavide kullanımının mortalite üzerine etkisi

Prophylactic and therapeutic effect of ginkgo biloba extract (Egb761) on mortality of intestinal deep ischemia-reperfusion model in rats

Mustafa Ateş¹, M. Hakan Köksal², M. Fevzi Celayir², Adil Baykan²

¹ İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

² Genel Cerrahi Kliniği, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi / Received: 27.04.2010, Kabul Tarihi / Accepted: 13.05.2010

ABSTRACT

Objectives: Ginkgo biloba extract (EGb761) is a standardized form of Ginkgo Biloba plant leaves which have been used by Chinese nearly 5000 years and its' antioxidant activity is known. In this study we aimed to investigate effect use of EGb761 on mortality in Megison'un deep ischemia reperfusion model of rats.

Materials and Methods: 138 male Sprague-Dawley rats were used in this study. The rats were divided into 4 groups: Group I (control group), Group II (deep ischemia-reperfusion group), Group III (Group of prophylaxis and treatment of deep ischemia-reperfusion with EGb 761), Group IV (group of treatment with EGb 761 during deep ischemia). Deep ischemia was applied 30 minutes. Rats were followed-up one week after laparotomy. Differences between numbers of mortality in groups during one week follow-up were compared.

Results: Number of died rats in Group I, II, III, and IV during one week follow-up were 2 (7.7%), 22 (61.1%), 6 (13.6%), and 11 (34.3%) respectively. Mortality rate decreased statistically significant with use of EGb761 with prophylactic and therapeutic purposes ($p<0.001$, $p<0.028$).

Conclusion: EGb761's prophylactic and therapeutic benefit on intestinal ischemia reperfusion injury was observed. However, these results should be supported with further biochemical and histopathological studies.

Key words: Ginkgo biloba extract (EGb 761), ischemia-reperfusion, rat, mortality

ÖZET

Amaç: Ginkgo Biloba ekstresi (EGb761) yaklaşık 5000 yıldır Çinliler tarafından kullanılan bir bitki olan Ginkgo Biloba yapraklarının standardize edilmiş şekli olup antioksidan etkinliği bilinmektedir. Bu çalışmada Megison'un sıçanlarda geliştirdiği intestinal "derin iskemi" modelinde EGb761 kullanımının mortalite üzerine olan etkisinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmada 138 adet erkek Sprague-Dawley cinsi sıçan kullanıldı. Sıçanlar 4 gruba ayrıldı; 1. Grup (Kontrol grubu), II. Grup (Derin iskemi-reperfüzyon grubu), III. Grup (Derin iskemi-reperfüzyon-EGb 761 profilaksi ve tedavi grubu), IV. Grup (Derin iskemi esnasında EGb 761 ile tedavinin yapıldığı grup). Derin iskemi 30 dakika olarak uygulandı. İşlem sonrası ilaç uygulamaları ve sıçan takibi 1 hafta yapıldı. Gruplarda bir haftalık takip süresinde oluşan mortalite sayıları karşılaştırıldı.

Bulgular: I. grupta 2 (%7.7), II. grupta 22 (%61.1), III. Grupta 6 (%13.6), IV. grupta 11 (%34.3) sıçan laparotomi sonrası bir haftalık takip sürecinde mortalite oluştu. EGb761'nin profilaksi ve tedavi amacı ile kullanımının derin iskemi modelinde mortaliteyi istatistiksel olarak anlamlı oranda azalttığı görüldü ($p<0.001$, $p<0.028$).

Sonuç: İntestinal iskemi reperfüzyon hasarında EGb761'nin profilaktik ve tedavi amaçlı faydalı olduğu görüldü. Ancak bu sonucu daha ileri biyokimyasal ve histopatolojik çalışmalarla desteklenmelidir.

Anahtar kelimeler: Ginkgo biloba ekstresi(EGb 761), iskemi- reperfüzyon, sıçan, mortalite.

GİRİŞ

Mezenter iskemi; ilerleyen tıp bilimi içinde halen erken teşhis ve tedavisi güç, mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Akut mezenterik iskemi (AMI) tüm gastrointestinal sistem hastalıklarının %1-2'sini oluşturur ve mortalitesi %50-95 gibi yüksek düzeydedir.¹⁻⁵ Hastanın operasyonu ilk 24 saat içinde yapılırsa sağkalım %50, ilk 12 saat içinde yapılırsa %80'in üzerine çıkar.⁶

Mezenterik iskemi-reperfüzyon hasarının azaltılmasına yönelik çalışmalar özellikle son 20 yıl içinde artış 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, hücresel fonksiyonların bozulması ve nekroza neden olmaktadır.^{2,7,8,9} İlk kez 1986 yılında Parks ve Granger⁸ reperfüzyonda olan hasarın, iskemide olan hasardan daha fazla olduğunu göstermiştir. Bu da, dokulara oksijenli kanın ulaşması ile dokuda hasar yaratan bazı reaksiyonların başladığını düşündürmüştür. Yapılan bazı çalışmalarda, iskemik dokuya anoksik reperfüzyon uygulandığında çok az hasar olduğu saptanmıştır.⁵ Sonuçta hasarın sebebinin moleküler oksijenden kaynaklanan sitotoksik oksidanlar olduğu tespit edilmiştir.^{5,10-12}

Ginkgo Biloba ekstresi (EGb761), yaklaşık 5000 yıldır Çinliler tarafından kullanılan bir bitki olan *Ginkgo Biloba* yapraklarının standardize edilmiş ilaç şeklidir. Klinikte santral sinir sisteminde iskemide, davranış, öğrenme, hafıza ve odyovestibuler sistem üzerindeki olumlu etkileri sebebi ile geniş kullanım alanı bulmaktadır. EGb761'nin trombosit aktive edici faktör (PAF) inhibisyonu ve serbest oksijen radikallerini temizleyici etkisi, hücre zarında lipid peroksidasyonunu ve nötrofil infiltrasyonunu engellemektedir.^{13,14}

Bu çalışmada, EGb761'nin bu etkileri göz önüne alınarak, sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan bir derin iskemi reperfüzyon modelinde¹⁵ profilaktik ve tedavi amaçlı kullanımının mortalite üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmanın etik kurul onayı İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsünden alındı ve çalışma burada gerçekleştirildi. Çalışmamızda ortalama

ağırlıkları 210 gr.(190–230) olan, 138 adet erişkin erkek, Sprague-Dawley cinsi sıçan kullanıldı. Tüm sıçanlar aynı ortam ve beslenme koşullarında seçilmiş ve deneyden 12 saat önce aç bırakılmışlardır. Deneyler "Guide for the care and use of laboratory animals, 1985" kılavuzluğunda gerçekleştirildi.¹⁶

Denekler 4 gruba ayrıldı:

I. Grup (Kontrol grubu): Toplam 26 denekten oluştu. Sadece laparotomi yapıldı. Preoperatif günde 2 defa 7 gün boyunca 1 cc SF ile gastrik lavaj yapıldı. Sekizinci gün laparotomiye takiben SMA ve mezenterik kollateraller disseke edildi ancak okluze edilmedi. Laparotomi sonrası 3.güne kadar penil venden 0,5 cc SF günde iki defa verildi, 4.gün ve sonrası gastrik lavajla 1 cc SF günde 2 defa verildi.

II. Grup (Derin iskemi-reperfüzyon grubu): Derin iskeminin yol açtığı mortalitenin araştırıldığı bu gruba 36 sıçan alındı. Preoperatif günde iki defa 7 gün 1 cc SF ile gastrik lavaj yapıldı. Sekizinci gün orta hat kesisi ile laparotomi uygulanıp, aşağıda tarif edildiği gibi 30 dakika derin intestinal iskeminin ardından reperfüzyon yapıldı. Laparotomi sonrası 3. güne kadar penil venden 0,5 cc SF günde 2 defa verildi, 4.gün ve sonrası gastrik lavajla 1 cc SF günde 2 defa verildi.

III. Grup (Derin iskemi-reperfüzyon-EGb 761 profilaksi ve tedavi grubu): Bu gruba 44 sıçan alındı. Derin iskemi yapılmadan önce sıçanlara 7 gün boyunca günde 2 defa EGb 761 50 mg/kg/gün, 1 cc SF içinde sulandırılarak gastrik lavaj yolu ile verildi. Sekizinci gün orta hat kesisi ile laparotomi uygulanıp, aşağıda tarif edildiği gibi 30 dakika derin intestinal iskemi ardından reperfüzyon yapıldı. Tedavi amacı ile Laparotomi sonrası 3. güne kadar penil venden günde 2 defa EGb761 50 mg/kg/gün (IV formu: Tebofortan, Dr Willmar Schwabe GMBH&Co., Karlsruhe) verildi, 4.gün ve sonrası EGb761 (enteral formu) 50 mg/kg/gün gastrik lavajla verildi.

IV. Grup (Derin iskemi esnasında EGb 761 ile tedavinin yapıldığı grup): İskemi esnasında (reperfüzyon öncesi) tedavi amacı ile uygulanan EGb761'in mortalite üzerine etkisinin araştırıldığı bu gruba 32 sıçan alındı. Preoperatif 7 gün, günde 2 defa 1 cc SF ile gastrik lavaj yapıldı. Sekizinci gün orta hat kesisi ile laparotomi uygulanıp aşağıda tarif edildiği gibi 30 dakika derin intestinal iskemi

oluşturuldu. Mikrovasküler klemplerin konulmasının ardından, penil venden 1 cc SF içinde EGb 761 50 mg/kg verildi ve 30 dakikalık iskeminin ardından reperfüzyon yapıldı. Tedavi amacı ile laparotomi sonrası 3.güne kadar penil venden 50 mg/kg/gün EGb 761 (IV formu) günde iki defa verildi.

Laparotomi için sıçanlar 12 saatlik açlığı takiben 50 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar®; Parke Davis, Eczacıbaşı Warner Lambert İlaç San. Tic. İstanbul) ve xylazin 5 mg/kg (Rompun®; Bayer Ag. Leverkusen, Almanya) karışımının intramusküler enjeksiyon ile uyutuldu. Sıçanların karınları tıraş edildikten sonra %10 povidin iodin ile silinip, steril örtü ile örtüldü ve orta hat kesisi ile laparotomileri gerçekleştirildi. İnce barsaklar karın kesisinin soluna doğru yatırılarak, Treitz ligamanı kesilip, superior mezenterik arter (SMA) aortadan çıktığı yerden atravmatik mikrovasküler klemp (Vasculustatts II midi 1001-532, Scatlan Int., Minn., USA) ile oklüde edildi. İnce barsaklara kolondan gelen kollateral damarlar, Megisun'un¹⁷ tarif ettiği "derin iskemi" modelindeki gibi oklüde edildi. SMA oklüde edildiği yerin proksimal ve distalindeki jejunal dallar arasındaki arkada atravmatik mikrovasküler klemp uygulandı. Mezenter iskeminin olduğu barsaklarda solukluk izlenmesi ve nabızın kaybolması ardından 30 dakika iskemiye takiben klempler açıldığında, reperfüzyonun gerçekleştiği barsakların pembe renk alması ve nabızların geri gelmesi ile izlendi.

Reperfüzyonun gerçekleştiğinden emin olmayan denekler çalışma dışı bırakıldı. Tüm deneklerde dehidratasyonu önlemek için abdominal kaviteye 3 cc SF bırakılıp kas yapısı ve deri ayrı ayrı devamlı sütürler ile kapatıldı. Deneylerin tamamlanmasından sonra sıçanlar oda sıcaklığında 7 gün gözlemlendi. Bu süreç içinde ölen deneklere otopsi yapıldı. Tüm cerrahi işlemler tek bir cerrah tarafından steril şartlarda gerçekleştirildi.

Elde edilen verilerin istatistik analizi Ki-kare testi ve Fisher'in kesin ki-kare testi ile yapıldı. P değeri <0.05 anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizler SPSS 11.0 programı ile yapıldı.

BULGULAR

I. grupta yer alan 26 denekten 2'si (%7.7) ameliyat sonrası 2. gün öldü. Her 2 deneye yapılan otopside, barsak torsiyonuna bağlı meydana gelen mekanik tıkanmanın ölüme neden olduğu anlaşıldı. II. grupta

36 denekten 22'si öldü (%61.1). Ölümünden 20'si ameliyat sonrası 1.gün, 2'si 2.gün öldü. III. grupta 44 denekten 6'sı (%13.6) öldü. Bu 6 denegin hepsi ameliyat sonrası 1.gün öldü. IV. gruptaki 32 sıçandan 11'i (%34.3) öldü. Ölümünden 10'u ameliyat sonrası 1.gün, 1'i 2. gün oldu.

Kontrol grubu ile derin iskemi yapılan grubun mortaliteleri arasında anlamlı istatistiksel fark vardı ($p<0.001$). EGb 761 profilaksisi ile birlikte tedavinin uygulandığı grup ile derin iskemi grubu mortalite açısından karşılaştırıldığında ise mortalitenin, EGB 761 profilaksisi ile birlikte tedavinin uygulandığı grupta istatistiksel olarak anlamlı azaldığı saptandı ($p<0.001$). İskemi esnasında EGB 761 tedavisi uygulanan grup ile derin iskemi grubu mortalite açısından karşılaştırıldığında iskemi esnasında EGb 761 tedavisinin de mortaliteyi istatistiksel olarak anlamlı azalttığı görüldü ($p=0.028$). EGb 761 profilaksisi ve tedavisinin uygulandığı grup ile kontrol grubu mortaliteleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). EGb 761 profilaksisi ve tedavisinin uygulandığı grup ile iskemi esnasında EGb 761 uygulanan grubun mortalitesi karşılaştırıldığında profilaksi ile birlikte tedavide EGb 761 kullanımının mortaliteyi istatistiksel olarak anlamlı azalttığı sonucuna ulaşıldı ($p=0.032$). Kontrol grubu ile iskemi esnasında EGb 761 uygulanan grubun mortaliteleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.015$) (Tablo 1).

Tablo 1. Gruplarda laparotomi sonrası mortalite oranları.

Grup (n)	Mortalite (%)
Grup I, Kontrol (n=26)	2 (7,7)
Grup II (n=36)	22 (61.1)
Grup III (n=44)	6 (13.6)
Grup IV (n=32)	11 (34.3)
P değerleri	
Grup I ve Grup II	$p<0.001$
Grup II ve Grup III	$p<0.001$
Grup II ve Grup IV	$p=0.028$
Grup I ve Grup III	$p=0.701$
Grup III ve Grup IV	$p=0.032$
Grup I ve Grup IV	$p=0.015$

Mortalitenin büyük kısmı ameliyat sonrası 1. günde gerçekleşti. Deneklere yapılan otopside

(I.grup hariç) iskemik veya nekrotik barsak ansları ile karşılaşıldı. Hiçbir denekte perforasyon veya abse yoktu.

TARTIŞMA

İntestinal iskeminin en sık karşılaşılan formlarından biri olan AMİ, günümüzde halen geçmişte olduğu gibi tanıda gecikme ve yapılan geniş ince barsak rezeksiyonları sebebi ile yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir.¹⁸⁻²⁰ İskemi reperfüzyonda oluşan hasar oluşan hasar bifazik karakterlidir. Parks ve Granger ilk kez 1986 yılında reperfüzyon hasarının iskemik hasardan daha fazla olduğunu göstermişlerdir.⁸ Yapılan diğer çalışmalarda iskemik dokuya anoksik reperfüzyon uygulandığında çok az hasar oluştuğu gösterilmiş ve hasarın sebebinin moleküler oksijenden kaynaklanan sitotoksik oksidanlar olduğu tespit edilmiştir.^{11,21}

Reperfüzyon hasarı teorik olarak önlenabilir bir hasardır. Serbest oksijen radikali oluşumunu önleyen, oluşmuş radikalleri enzimatik veya kimyasal olarak gideren, radikallerin oluşumunu izleyen lökosit kemotaksisi, adezyonu ve enzim sekresyonunu durdurabilen pek çok etkenin reperfüzyon hasarını engellenebildiğini gösteren çok sayıda çalışma vardır.^{13,14,21,22} Klinik kullanıma giren birçok ajanın varlığı rağmen tedavide henüz istenen sonucu sağlamamıştır.^{8,21-24}

Yapılan birçok deneysel çalışmada iskemi uygulamak için konan pens kaldırıldıktan sonra kan akımının eski değerlerine ulaşmadığı gösterilmiştir. Bu “akımsızlık fenomeni” mikrosirkülasyonun trombosit ve lökositlerce tıkanmasına bağlanmaktadır. Arterioller vazokonstriksiyon ve kapiller endotel ödeminin buna neden olduğu öne sürülmüştür.^{23,25,26} Çalışmamızda kan akımının geri dönmesini fizik muayene ile tespit ettik; barsak renginin geri dönerek pembeleşmesini ve nabızların tekrar atmaya başlamasını kriter olarak aldık.

EGB 761, Anti-PAF etkisi ile kapiller endotel ödemi önler ve trombosit agregasyonunu engeller. Endotelden salgılatığı endotel derivate relasing factor (EDRF) ve PG I₂ ile vazodilatasyonu sağlar ve polimorfonükleer (PMN) lökositlerin adezyon, kemotaksis ve degranülasyonunu önler. Tüm bu etkiler “geri akımsızlık fenomenini” ortadan kaldırabilir. Birçok çalışmada 50 mg/kg EGB 761 ile serbest oksijen radikallerinin yol açtığı hücre zarı

lipit peroksidasyonunu güvenilir ve ölçülebilir bir göstergesi olan malondialdehid (MDA) anlamlı olarak azaldığı görülmüştür²⁷, bu nedenle bu doz yeterli görüldü.

Deneysel çalışmalarda sıklıkla denek olarak sıçanlar kullanılmakta ve seçilen iskemi modeline göre mortaliteler farklı olmaktadır, buda modelin tekrarlanabilirliği açısından sorundur.¹⁷ Bu açıdan değerlendirildiğinde Megison ve arkadaşlarının tarif ettiği SMA'nın kollateralleri ile oklüde edilmesi modeli çok değişken olmayan mortalite oranları ile tekrarlanabilirlik özelliği sunmaktadır. Gerek Megison gerekse Terzi ve ark., sadece SMA oklüzyonunun tekrarlanabilir bir iskemi ve mortalite modeli oluşturmadığını, kontrol grubu deneklerle aralarında anlamlı fark olmadığını tespit ederek göstermişlerdir.^{17,22} Bu sonuçlar Megison yöntemini uygun ve güvenilir kılmıştır. Kollateralleri ile birlikte SMA'nın oklüzyonu oldukça ciddi doku iskemisi oluşturmakta ve iskemi 20–30 dakikayı bulduğunda %70'lere varan mortalite gözlenebilmektedir.^{8,12} Biz bu çalışmada 30 dakika iskemi uyguladık. Daha uzun süreli iskemi sonrası oluşabilecek mortalitenin, reperfüzyon hasarının önlenmesi ya da azaltılması ile önlenemeyeceğini düşündük. Çalışmamızda 30 dakikalık iskemi sonucunda %61'lik mortalite oranı tespit ettik. Çalışmamızda EGB 761 ile profilaksisi ile birlikte tedavide uygulanmasının mortaliteyi anlamlı olarak azalttığı, ayrıca iskeminin başlaması ile birlikte EGB 761 vermenin mortaliteyi anlamlı olarak azalttığı (profilaksi-tedavi uygulamasının daha anlamlı olarak mortaliteyi azalttığı) görüldü.

Haznedaroğlu ve ark.²⁸ çalışmalarında iskemi esnasında lipit peroksidasyonu oluşmadığı ancak dokuda reperfüzyonun sağlanması ile anlamlı düzeyde lipit peroksidasyonu oluştuğu, MDA açığa çıktığı ve EGB 761 kullanımı ile doku ödeminin azaldığı, MDA düzeylerinde anlamlı gerileme olduğunu göstermişlerdir. Ödemdeki anlamlı azalmayı histopatolojik incelemede vasküler endotelin bütünlüğünün korunması ile birlikte lökosit infiltrasyonunun azlığı ile açıklamışlardır.^{27,28} Bu çalışmada elde edilen sonuçlar bizim çalışmamızdaki iskemi esnasında EGB 761 uygulanan sıçanlarda mortalitedeki anlamlı düşüşü açıklamaktadır. Yapılan başka bir çalışmada intestinal iskemi reperfüzyonda EGB761 kullanımının MDA ve myeloperoxidase seviyelerini düşürdüğü ve mukozal hasarı azalttığı gösterilmiştir, ancak patolojik incelemelerde bir de-

ğişiklik saptanmamıştır.²⁹ Ayrıca Egb 761'in ceremide araboluculuğunda antioksidan etki göstererek intestinal iskemi reperfüzyonla indüklenen epitelyal apopitozisi azalttığı rapor edilmiştir.³⁰

Çalışmamızda, intestinal iskemi reperfüzyon modelinde, Egb761'in profilaksi ve tedavide kullanımının mortaliteyi anlamlı oranda azalttığını gördük. Fakat Egb 761 kullanımı ile mortalitede meydana gelen azalmayı açıklayacak daha ileri biyokimyasal ve histopatolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Schoenberg MH, Beger HG. Reperfusion injury after intestinal ischemia. *Crit Care Med* 1993;21:1376-86.
- Kaleya RN, Sammartano RJ, Boley SJ. Aggressive approach to acute mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am* 1992;72:157-82.
- Megison SM, Horton JW, Chao H, Walker PB. Prolonged survival and decreased mucosal injury after low dose enteral allopurinol prophylaxis in mesenteric ischemia. *J Pediatr Surg* 1990;25:917-21.
- Megison SM, Horton JW, Chao H, Walker PB. High dose versus low dose enteral allopurinol prophylaxis in mesenteric ischemia. *Circulat Shock* 1990;30:323-29.
- Schneider TA, Longo WA, Ure T, Vernava AM. Mesenteric Ischemia: Akut arterial sendroms. *Dis Colon Rectum* 1994;37:1163-74.
- Gerald BZ: Visceral occlusive disease. In Lazaar J Greenfield, Michael WM, Keith TO (eds): *Surgery scientific principles and practice*; Philadelphia, Linnocott Company, 1993:1614-29.
- Otamiri T, Tagesson C: *Ginkgo biloba* prevents mucosal damage associated with small intestinal ischemia. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 666-70.
- Parks DA, Granger DN: Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation. *Am J Physiol* 1986;250:749-60.
- Zimmerman BJ, Granger DN. Reperfusion injury. *Surg Clin North Am* 1992;72: 65-83.
- Krinsky NI: Membrane antioxidants. *Ann NY Acad Sci* 1988;551:17-32.
- Reily PM, Schiller HJ, Bulkley GB. Pharmacologic approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites. *Am J Surg* 1991;161: 488-503.
- Williams LF. Vascular insufficiency of the intestine. *Gastroenterology* 1971;61:757-77.
- De Feudis, FV: *Ginkgo Biloba Extract (Egb 761): Pharmacological activities and clinical applications*. Elsevier, Paris, 1991:1-26.
- De Feudis FV: *Ginkgo Biloba Extract (Egb 761) in perspective*. Elsevier, Paris, 1999:10-48.
- McKinsey JF, Gewertz BL. Acute mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 307-27.
- Haimovici H: Muscular and metabolic complications of acute arterial occlusion: Myonefropatic metabolic syndrome. *Surgery* 1979;85:461-68.
- Megison SM, Horton JW, Chao H, Walker PB: A new model for intestinal ischemia in the rat. *J Surg Res* 1990;49:168-73.
- Adams JT: Abdominal wall, omentum, mesentery and retroperitoneum. Scwartz SI, Shires G.T., Spencer FC, (ed): *Principles of Surgery*. Sixth edition, R.R. Donnelley and Sons Co, New York, 1994:1490-99.
- Korthuis RJ, Smith JK, Carden DL. Hypoxic reperfusion attenuates postschemic microvascular injury. *Am J Physiol* 1989;256:315-22.
- Mustafa NA, Yandı M, Turgutalp H, Ovalı E. Role of diltiazem in ischemia-reperfusion injury of the intestine. *Eur Surg Res* 1997;26:335-41.
- Özden A, Kargıcı H, Bilgihan A, et al. Ratlarda intestinal iskemi ve reperfüzyon hasarında L-Carnitine'in etkisi. *Cagdas Cerrahi Derg* 1994;8:209-13.
- Terzi C, Kuzu A, Tanık A, Kale T, Asalar K, Elhan A. The effects of short-and long-term prophylactic high-dose allopurinol treatment on mortality in a rat model of intestinal ischemia. *Clin Exp Surg* 2000;8:10-16.
- Schoenberg MH, Muhl E, Sellin D, et al. Posthypotensive generation of superoxide radicals: Possible role in the pathogenesis of the intestinal mucosa damage. *Acta Chir Scand* 1984;150: 301-09.
- Schoenberg, MH, Poch B, Younes M, et al. Involvement of neutrophils in postschemic damage to the small intestine. *Gut* 1991; 32: 905-12.
- Horgan PG, Gorey TF. Operative assesment of intestinal viability. *Intestinal ischemia. Surg Clin North Am* 1992;72:143-55.
- Schierwagen C, Bylund-Fellenius AC, Lundberg C. Improved metod for quantification of tissue PMN accumulation measured by MPO activity. *J Pharmacol Methods* 1990;23:179-86.
- Hernandez LA, Grisham MB, Twohig B, Arfors KE, Harlan JM, Granger DN. Role of neutrophils in ischemia reperfusion induced microvascular injury. *Am J Physiol* 1997;253:699-703.
- Haznedaroglu SM, Pehlivan G, Terzioglu G, Erkek B, Demire S, Ustbütün A, Canpolat O, Tüzüner A: Pentoksifilin ve Ginko Biloba (Egb761)'in sıçanlarda alt extremite iskemi reperfüzyon hasarına etkisi. *Ulusal Cerrahi Kongresi*, 2000.
- Pehlivan M, Dalbeler Y, Hazinedaroglu S, Arıkan Y, Erkek AB, Günel O, Türkçapar N, Türkçapar AG. An assessment of the effect of *Ginkgo Biloba* Egb 761 on ischemia reperfusion injury of intestine. *Hepatogastroenterol* 2002;49:201-4.
- Liu KX, He W, Rinne T, Liu Y, Zhao MQ, Wu WK. The effect of ginkgo biloba extract (Egb 761) pretreatment on intestinal epithelial apoptosis induced by intestinal ischemia/reperfusion in rats: role of ceramide. *Am J Chin Med* 2007;35:805-19.