

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

İNVAJİNASYONA BAĞLI İNTESTİNAL HASARDA SELENYUM'UN KORUYUCU ETKİLERİ

Dr. Hülya AKMAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ahmet Murat ÇAKMAK

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kütüphanesi
Demirbaş/Kayıt no: T68
Tasnif no: 447/3/ÇC/A68

KIRIKKALE
2008

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:

Prof. Dr. Ahmet Murat ÇAKMAK
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Cerrahisi AD. Başkanı
Jüri Başkanı

Yrd. Doç. Dr. Tutku SOYER
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Cerrahisi AD.
Üye

Doç. Dr. Aydın YAĞMURLU
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Cerrahisi AD.
Üye

TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince engin bilgi, deneyim, içtenlik ve yardımlarıyla teorik ve pratik açıdan en iyi şekilde yetişmemi sağlayan, bilimsel açıdan yönlendirilmede çok büyük emek harcayan, asistanı olmaktan her zaman onur duyduğum ve daima onur duyacağım saygıdeğer hocam Kırıkkale Üniversitesi Rektörü Prof. Dr. Ahmet Murat ÇAKMAK'a teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım boyunca bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, sabırla ve özveriyle yaklaşan, ilerde iyi bir çocuk cerrahı olarak yetişmemde emeğini esirgemeyen, her zaman pozitif enerji veren onur duyduğum ve daima onur duyacağım çok değerli hocam Doç. Dr. Salih SOMUNCU'ya teşekkür ederim.

Eğitimimde bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, sabırla ve güler yüzü ile cerrahi olarak her türlü olumsuz davranışımı düzeltmeye çalışan, ilerde iyi bir çocuk cerrahı olarak yetişmemde emeğini esirgemeyen onur duyduğum ve daima onur duyacağım çok değerli hocam Yrd. Doç.Dr.Tutku SOYER'e teşekkür ederim.

Tezimin biyokimyasal değerlendirilmesini yapan, değerli hocam Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD. Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr.Günnur DİKMEN'e teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin histopatolojik değerlendirilmesini yapan değerli hocam Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD. Öğretim Üyesi Yrd. Doç.Dr.Şebnem AYVA'ya teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, her türlü güçlüğü beraber göğüs gerdiğimiz sevgili asistan arkadaşlarıma, ayrıca hemşire arkadaşlarıma ve hastane personeline de teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, bana çalışmam ve başarmam için güç veren, sevgi, sabır ve özverilerini benden esirgemeyen daimi destekçilerim sevgili anneme, babama, kardeşlerime sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Dr. Hülya AKMAN

ÖZET

Akman H, İnvajinasyona bağlı intestinal hasarda selenyum'un koruyucu etkileri. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Kırıkkale 2008.

İnvajinasyon çocuklarda sık görülen akut batın nedenlerindendir. İnvajinasyon tedavi edilmediği durumlarda intestinal hasara neden olmakta ve barsak kaybıyla sonuçlanabilmektedir. Deneysel çalışmalarda invajinasyona bağlı intestinal hasarın önlenmesi amacıyla çeşitli antioksidanlar kullanılmış fakat bunlar klinik kullanımda yer bulamamıştır. Selenyum (Se), glutatyon peroksidaz aktivitesini artırarak antioksidan etki gösteren bir eser elementtir. Selenyumun antioksidan etkinliği diğer iskemi reperfüzyon zedelenme modellerinde çalışılmış fakat invajinasyondaki doku hasarına etkisi irdelenmemiştir. İnvajinasyona bağlı intestinal hasarda selenyum'un koruyucu etkilerini değerlendirmek amacıyla deneysel bir çalışma yapılmıştır. Çalışmaya 40 adet Wistar albino rat dahil edilmiştir. Laparotomi sonrası periton içine NaCl infüzyonu yapıp ileoçekal valvden 20 cm proksimaldeki 2 cm'lik barsak segmenti çıkartılarak kontrol grubu (n:10) oluşturulmuştur. İleoçekal valvden 20 cm proksimalde proksimal barsak segmenti daha distaldeki barsak lümeni içine stile yardımıyla itilerek 2 cm uzunluğunda invajinasyon segmenti oluşturulmuş ve 4 saat sonra barsak örneği çıkarılarak invajinasyon grubu (IG) (n:10) elde edilmiştir. Benzer invajinasyon oluşumundan 4 saat sonra dezinvajinasyon yapıp diğer 4 saat sonunda 2 cm'lik barsak segmentinin çıkarılması ile dezinvajinasyon grubu (DIG) (n:10) oluşturulmuştur. Se grubu (SeG) (n:10) ise dezinvajinasyon modelinin oluşturulmasından 20 dakika önce 0.2 mg/kg selenyum (sodium selenate, Aldrich, USA) intraperitoneal uygulanması ile elde edilmiştir. Alınan barsak segmentleri histopatolojik inceleme ve oksidatif hasar belirteçlerinden katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GpX), superoksit dismutaz (SOD) ve malondialdehit (MDA) düzeyleri açısından değerlendirilmiştir. Katalaz seviyeleri deney gruplarında azalmış, SeG'da ise DIG'na göre artmıştır ($p<0.05$). Gpx ve SOD düzeyleri, IG ve DIG'larında azalmıştır ($p<0.05$). Kontrol ve SeG'ları arasında ise fark yoktur ($p>0.05$). MDA düzeyleri SeG'de kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış, IG ve DIG gruplarına göre ise anlamlı olarak azalmıştır ($p<0.05$).

Sonuç olarak; Se, invajinasyona bağlı intestinal iskemik hasarda katalaz, SOD ve GpX düzeylerinin artmasına neden olarak oksidatif hasarı önlemesine rağmen histopatolojik değişikliklere benzer etki etmemektedir.

ABSTRACT

Akman H. The protective effects of selenium on intestinal injury due to intussusception. Kırıkkale University, Medical Faculty, Department of Pediatric Surgery. Kırıkkale 2008.

Intussusception is a common cause of acute abdomen during childhood. Intussusception may lead intestinal injury and loss of segmental intestine if left untreated. Although antioxidants were used to prevent intestinal injury in experimental studies, none of the antioxidants were used in clinical practice. Se is a trace element acting as an antioxidant by increasing glutathione peroxidase activity. Se is used as an antioxidant in many ischemia reperfusion injury models but it has not been evaluated in intussusception models previously. An experimental study was performed to evaluate the protective effects of Se in intestinal injury due to intussusception

Forty Wistar albino rats were enrolled to the study. In laparotomy, 2 cm of intestinal segment, 20 cm proximal to ileocecal valve was removed after intraperitoneal NaCl infusion as control group (n:10). Intussusception was performed at 20 cm proximal to ileocecal valve by pushing the proximal intestinal segment distally through a stile. Four hours later, 2 cm intestine was removed to have intussusception group (IG) (n:10). After intussusception was obtained in similar method, intussusception was resolved and 2 cm of intestine removed at the end of another 4 hours to have deintussusception group (DIG) (n:10). Se group (SeG) (n:10) was obtained by performing 0.2 mg/kg selenium intraperitoneally, 20 minutes before deintussusception. Intestinal segments were evaluated for oxidative injury markers (catalase, glutathione peroxidase-Gpx, superoxide dismutase-SOD and malondialdehyde-MDA) and histopathologically. Histopathologic evaluations showed injury in experimental groups without a significant difference in SeG ($p>0.05$). Catalase levels were decreased in experimental groups. In SeG, catalase levels were increased when compared to DIG ($p<0.05$). Gpx and SOD levels were also decreased in IG and DIG ($p<0.05$). Control and SeG has no difference in Gpx and SOD levels ($p>0.05$). In control and SeG, MDA levels showed no difference whereas IG and DIG have increased levels when compared to control groups ($p<0.05$).

Conclusion : Although, Se prevents oxidative injury by increasing catalase, SOD and Gpx levels in intestinal injury due to intussusception, similar effects could not detected in histopathologic findings.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	xiii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. İnvajinasyon	3
2.1.1. Klinik bulgular	5
2.1.2. Tanı	6
2.1.3. Tedavi	9
2.2. İskemi Reperfüzyon Hasarı	18
2.2.1. Serbest oksijen radikalleri	19
2.2.2. Serbest oksijen radikal kaynakları	21
2.2.3. Serbest radikallerin etkileri	25
2.2.4. Serbest radikallere karşı savunma mekanizmaları	27
2.3. Selenyum	32
2.3.1. Kimyasal yapısı	32
2.3.2. Etki mekanizması	33
GEREÇ ve YÖNTEM	38
3.1. Hayvanlar ve Yemleri	38
3.2. Cerrahi İşlem	38
3.3. Kan ve Doku Alınması	40
3.4. Biyokimyasal Değerlendirme	40
3.4.1. MDA ölçümü	40

3.4.2. SOD ölçümü.....	41
3.4.3. Katalaz ölçümü	41
3.4.4. GpX ölçümü	42
3.5. Patolojik Değerlendirme	42
3.6. İstatistiksel Analiz.....	43
3.7. Etik Kurul	43
3.8. Kullanılan Kimyasal Maddeler	43
3.9. Kullanılan Cihazlar	44
BULGULAR	45
4.1 Histopatolojik Bulgular	45
4.2. Biyokimyasal Bulgular	47
TARTIŞMA	52
SONUÇLAR	57
KAYNAKLAR	58

KISALTMALAR

Se	Selenyum (sodium selenate, Aldrich, USA)
SOR	Serbest Oksijen Radikalleri
NO	Nitrik Oksit
PMNL	Polimorfonükleer Lökosit
O ₂ ⁻	Süperoksit Radikali
OH ⁻	Hidroksil Radikali
RO ⁻	Alkoksil Radikali
ROO ⁻	Peroksil Radikali
H ₂ O ₂	Hidrojen Peroksit
LOOH	Lipid Hidroperoksid
HOCl	Hipoklorik Asid
O ₃	Ozon
Fe ⁺³	+3 değerlikli demir
Cu ⁺²	+2 değerlikli bakır
NO ⁻	Nitrik Oksit Radikali
ONOO ⁻	Peroksinitrit radikali
PAF	Platelet Aktive Edici Faktör
MDA	Malondialdehit
TBARS	Tiobarbütirik asit
SOD	Süperoksit Dismutaz
GSH	Glutasyon
CAT	Katalaz
GpX	Glutasyon peroksidaz
TNF alfa	Tümör Nekrozis Faktör alfa
IL 1 beta	İnterlökin 1 beta
TNF R	Tümör Nekrozis Faktör R
IG	İnvajinasyon Grubu
IRG	İnvajinasyon- Dezinvajinasyon Grubu

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa No:
2.1. İnvajinasyonda direkt karın grafisinde izlenen multiple hava-sıvı seviyesi	6
2.2. İnvajinasyonda direkt karın grafisinde izlenen "dance işareti" bulgusu	7
2.3. İnvajinasyonda ultrasonografide görülen tipik "hedef işareti" bulgusu	8
2.4. İnvajinasyonda bilgisayarlı tomografide görülen "hedef işareti" bulgusu	8
2.5. İnvajinasyonda çekilen baryumlu kolon grafisi ve "dolma defekt" görüntüsü	9
2.6. Hidroksil radikalinin ($\text{OH}^\cdot$) şematik görünümü	22
2.7. Hidroksil ($\text{OH}^\cdot$) radikalının "Fenton ve Haber-Weiss" reaksiyonu ile oluşum mekanizması	22
2.8. Süper oksit radikallerinin iskemi ve doku hasarı üzerindeki etkisinin şematizasyonu – Schoenberg, Beger, Focus'dan alınmıştır	26
2.9. Süperoksit dismutaz enziminin katalizlediği reaksiyon.....	30
2.10. Katalaz (CAT) enziminin katalizlediği reaksiyon	30
2.11. Glutatyon peroksidaz enziminin katalizlediği reaksiyon	31
2.12. Glutatyon -S- Transferazlar (GST) enziminin katalizlediği reaksiyon	31
3.1. Çalışmada oluşturulan "invajinasyon modeli"	39
3.2. Selenyumun intraperitoneal olarak verilmesi	39

4.1..	Deneysel invajinasyon modelinde görülen evre 0 (a),evre I (b), 38 evre II (c),evre III (d),evre IV (e), evre V (f)'e ait histopatolojik değişiklikler.....	46
4.2..	Gruplardan elde edilen katalaz düzeyleri	48
4.3.	GpX düzeylerinin gruplar arası dağılımı.....	49
4.4.	SOD düzeylerinin deney gruplarında dağılımı	50
4.5	MDA düzeylerinin gruplarda dağılımı	51

TABLÖLAR

Tablo	Sayfa No:
4.1. Graplara göre histopatolojik evrelerin dağılımı	47
4.2. Grpların histopatolojik evrelerinin ortanca ve $\pm$ SEM değerler	47
4.3. Deney grplarında katalaz, GpX, SOD ve MDA grplara göreortalama ve $\pm$ SEM değerleri	48
4.4. GpX düzeylerinin grplarda karşılaştırılması	49
4.5. SOD düzeylerinin grplarda karşılaştırılması.....	51

GİRİŞ

Hücre ve dokuların yaşamlarını sürdürebilmeleri için, kan akımı ile sağlanan oksijene ihtiyaçları vardır. Bu gerekli olan oksijenin dokulara yeterli derecede ulaştırılamamasına iskemi denilmektedir. İskemik dokuya hücresel hasarın artışıını durdurmak için yeniden kan akımının sağlanması gerekmektedir. Ancak bu reperfüzyonla birlikte bir takım paradoks kompleksler meydana gelir ki, bunlar da doku hasarını başlatırlar (1).

İnvajinasyon pediatrik yaş grubunda cerrahi akut karın nedenlerinden birisidir. İnvajine proksimal segmentte önce venöz staz oluşmakta daha sonra arteriyel dolaşımın bozulması ile doku perfüzyonu etkilenmekte ve sonuçta intestinal dolaşım bozukluğuna bağlı olarak intestinal segmentte gangren oluşmaktadır. Eğer intestinal dolaşım yeterli ise redüksiyon yeterli olmaktadır. İntestinal gangren gelişmiş ise rezeksiyon ve anastomoz gerekmektedir. Redüksiyon sonrası intestinal segmentin dolaşımının rezeksiyon yapılmadan düzenlenmesi tedavide temel amaçtır.

İskemi sonrası uygun tedavinin başlanması iskemi ve reperfüzyon sonrası gelişen kalıcı hasara karşı dokuyu koruyabilir. Reperfüzyon hasarının farmakolojik tedavi yöntemlerinden birisi de, hücre membran bütünlüğünün antioksidan tedavi ile yeniden sağlanmasıdır (2,3).

Selenyum radikal bileşikleri azaltarak antioksidan etki gösteren bir eser element'tir (3,4). Aynı zamanda glutatyon peroksidaz enziminin bir parçasıdır ve glutatyon peroksidaz (GpX) aktivitesini artırarak etki göstermesi iskemi reperfüzyon hasarında kullanımını gündeme getirmiştir.

İnvajinasyonda ortaya çıkan iskemi-reperfüzyon hasarının önlenmesinde birçok farmakolojik ajan kullanılmasına rağmen selenyum'un kullanıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada selenyumun invajinasyon sonrasında hem proksimal segmentte oluşacak kalıcı hasarı hem de redüksiyon sonrası oluşacak hasarı önlemedeki etkisinin araştırılması amaçlanmaktadır.

GENEL BİLGİLER

2.1. İNVAJİNASYON

İnvajinasyon, proksimal bir barsak segmentinin daha distaldeki barsağın lümeni içine girmesidir. Bebek ve çocuklarda rektal kanama ve barsak tıkanıklığının önemli bir nedenidir. Üç-yirmidört ay arasındaki bebeklerde barsak tıkanıklıklarının en sık nedenidir (5,6). Olguların %82-90'ında ileum kolonun içine girmiştir (7,8,9,10). Geri kalan %15 'i ileoileal, %2-3 'ü de kolokolik tiptedir (11). Kolokolik invajinasyon paraziter enfestasyonların yaygın olduğu ülkelerde daha sık görülür (12,13). İdiopatik invajinasyonun klasik olarak daha çok 5-10 aylar arasında görüldüğü bilinir (8,11,14).

Tüm invajinasyonların yarısı bir yaşından, %63-95'i ise iki yaşından küçük çocuklardır. Olguların %10-25 kadarı da iki-beş yaş arasında yer alır (9,15,16). Tüm dünyada görülebilen bir hastalık olan invajinasyonun görülme sıklığı bölgeler arasında farklılık göstermekle birlikte, Nijerya ve Çin'den yayınlanmış makalelerde bir yılda görülen hasta sayısının dünya ortalamasının çok üstünde olduğu dikkati çekmektedir (8,16,17). Kesin olmamakla birlikte invajinasyon sıklığının ortalama 1000 canlı doğumda 1-4 arasında değiştiği sanılmaktadır (18,19,20,). Erkek /kız oranı 3/1-2 'dir. Özellikle gastroenteritlerin daha yaygın olduğu ilkbahar ve yaz aylarında ve üst solunum yolu enfeksiyonlarının daha yaygın olduğu kışın en soğuk günlerinde invajinasyon olgularına daha sık rastlanmaktadır. Ancak bunun nedeni bilimsel olarak kanıtlanmış değildir (21). Klasik invajinasyonda belirgin bir etyolojik faktör yoktur ve buna "idiyopatik invajinasyon " adı verilir. Bu tip invajinasyonun etyolojisinde, gıda değişikliklerini takiben oluşan Peyer plağı

hipertrofisinin, adenoviruslara bağılı üst solunum yolu enfeksiyonları sırasında oluşan mezenter lenfadenopatisinin ve rotavirus gastroenteritinin rolü olduğu sanılmaktadır (22,23,).

İdiyopatik invajinasyonun ortaya çıkışında bazı yapısal özelliklerin rolünün olduğu da öne sürülmüştür (10). Bunlar arasında:

- 1) İleoçekal bölgedeki peristaltik hareketlerde bir koordinasyon bozukluğunun olması. Çekum ve çıkan kolon sadece sempatik sinir lifleri tarafından innerve edilirken, ileum hem sempatik hemde parasempatik innervasyona sahiptir.
- 2) Küçük yaştaki bebeklerin birçoğunda çekumun mobil olması veya %15 oranında eşlik eden rotasyon anomalisinin varlığı invajinasyonu tetikleyebilir.
- 3) Yaşamın ilk yılı içinde terminal ileum bölgesindeki Peyer plakları diğer yaşlara göre çok daha belirgindir ve öncü neden (leading point) görevi üstlenebilirler.
- 4) Bebeklerde ileum ve kolon arasındaki çap farkı daha büyük çocuklara nazaran minimal olduğundan ileumun kolon içerisine ilerlemesi daha kolaydır.
- 5) İleoçekal kapakçık çekum içerisine doğru uzandığından kapakçığın kendisi bir öncü neden (leading point) haline gelebilir.
- 6) İleoçekal bölgedeki mezenterin anatomik yapısı invajinasyon için bir anatomik engel oluşturmamaktadır.

Tüm olguların %2-12'sinde invajinasyona yol açan bir öncü neden (leading point) vardır (15,16,25,26,27). Leading point olasılığı yaşla birlikte artar. Bunlar;

- Meckel divertikülü (en sık)
- Peutz-Jeghers polipleri veya Juvenil polipler
- İleum duplikasyonları
- Lenfoma
- Lösemi

- Hemofili, Travma veya Henoch-Schönlein purpurasına bağlı submukozal hematomlar
- Hemanjiom ve Lenfanjiomlar
- İleumda papiller lenfoid hiperplazi
- Poliarteritis Nodosa ve Kistik Fibrozis
- İnvaginasyon, Crohn Hastalığı ve Nefrotik Sendromla birlikte olabilmektedir (28,29).

2.1.1. Klinik bulgular

İdiyopatik invaginasyon, sıklıkla iyi beslenmiş, şişman bebeklerde görülür (13,14). Klasik kardinal belirti ve bulgular; kusma, karın ağrısı, rektal kanama, letarji ve karında kitle palpe edilmesidir. Hastalığın başlangıç bulguları, ani başlayan bir huzursuzluk, bebeğin bacaklarını karnına çekerek ağlaması ve mide içeriğini kusmasıdır (8). Bebek 10-20 dakika gibi kısa aralıklarla aniden ağlar. Ağrı oldukça şiddetlidir. Bebek kolik atak sırasında ter içinde kalır, rengi solar.

Karın ağrısı olguların %83'ünde mevcuttur (30). Başlangıçta ağrı atakları arasında bebek tamamen normaldir. Karın ağrıları dışında kalan zamanda bebeğin yorgun bir şekilde uykuya daldığı görülür. Letarjinin nedeni büyük olasılıkla sıvı-elektrolit kaybıdır. Ancak bu durumun bazı endojen nöroaktif maddelere bağlı olduğunu bildiren ve "invaginasyon ensefalopatisi" olarak adlandıranlar da vardır (31,32).

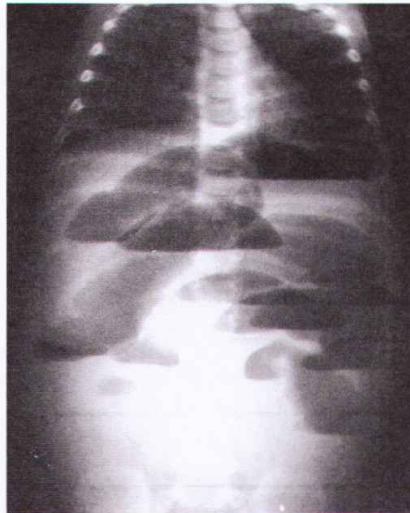
Kusma özgül olmayan bir belirtidir. İnvaginasyonlu bebeklerin %85'inde kusma mevcuttur. Önce mide içeriği sonra da tabloya barsak tıkanıklığının eklenmesiyle safralı kusma olur. İnvajine olan barsak segmentinin lenfatik ve venöz dolaşım bozukluğunu, bir süre sonra da arteriyel dolaşım bozukluğu takip eder ve rektal kanamaya neden olur. Rektal kanama olguların %10'unda ilk belirtidir ve kanın kolon mukusu ile karışması nedeniyle "çilek jölesi" şeklinde tanımlanır. İlk 24 saat içerisinde hekime ulaşan bebeklerin üçte birinde, gecikmiş olguların ise üçte ikisinde karın ağrısı, kusma ve rektal kanama bir aradadır (9,10,15).

Fizik incelemede kusmaya bağlı dehidratasyon bulguları (halsizlik, turgor- tonus azalması, fontanel çöküklüğü, ağız mukozası kuruluğu), karında distansiyon, sağ üst kadranda transvers kolon boyunca palpe edilen sucuk tarzında bir kitle olabilir. Olguların %10-15'inde bu kitle palpe edilemeyebilir. Rektal tuşede müküsle karışık kan tespit edilir. Bazen invajine barsak segmenti rektumdan dışarı prolabe olabilir (33). Karında hassasiyet, ateş, taşikardi, takipne, lökositoz, gangren perforasyon ve peritonitin varlığının semptom ve bulgularıdır. Her 10 bebekten birinde invajinasyonun belirti ve bulgularından önce diyare vardır (34). Bu durum tanıda gecikmeye ve ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Ölüm nedeni hipovolemi ve sepsistir (35).

2.1.2. Tanı

Laboratuar Çalışmaları;

Dehidratasyona bağlı sıvı elektrolit bozuklukları görülebilir. Direkt karın grafisinde herhangi bir barsak tıkanıklığında görülebilecek hava-sıvı seviyeleri vardır (Şekil 2.1).



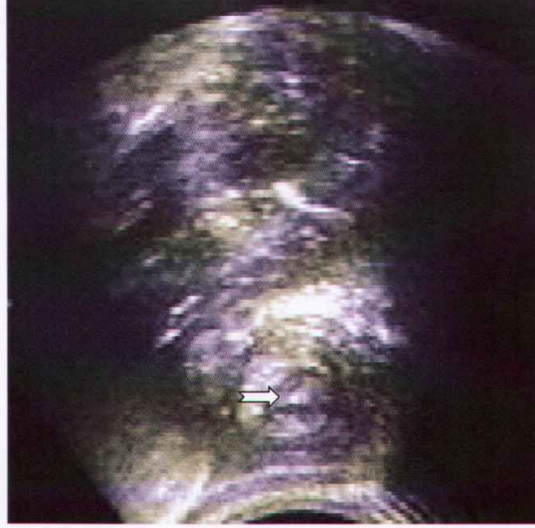
Şekil 2.1 Invajinasyonda direkt grafide izlenen multiple hava-sıvı seviyesi

Barsak halkalarının karnın ortasında toplanmış olması ve sağ alt kadranda gaz miktarının azalmış olması "dance işareti" invajinasyon lehine yorumlanabilecek (Şekil 2.2) dikkat çekici radyolojik bulgulardır (15,36,37,38,39).

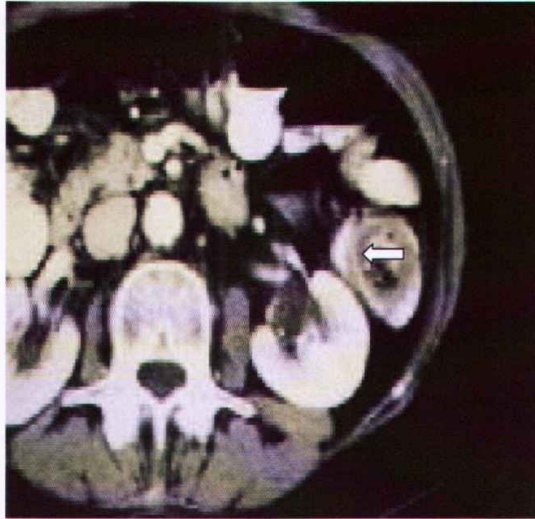


Şekil 2.2 Invajinasyonda direkt karın grafisinde izlenen "dance işareti"

Deneyimli bir radyoloğun varlığında ultrasonografi ile invajinasyonların neredeyse %100'ünün tanımlanması mümkündür (40). Ultrasonografik tipik görüntüler "hedef işareti", "öküz gözü", "iç içe geçmiş iki halka" veya "yalancı böbrek" olarak adlandırılmıştır (41,42,43,44,45). Hedef işareti transvers kesitte görünür ve arada hiperekoik bir halkanın bulunduğu iki düşük ekojeniteye sahip halka şeklindedir. Yalancı böbrek görünümü uzunlamasına kesitte dikkati çeker. Hedef işareti bilgisayarlı tomografide de görüntülenebilir (Şekil 2.3-2.4).



Şekil 2.3 İnvajinasyonda ultrasonografide görülen tipik "hedef işareti" (target sign) bulgusu.



Şekil 2.4 İnvajinasyonda bilgisayarlı tomografide görülen "hedef işareti" bulgusu.

Leading pointe bağılı invajinasyonlar hava veya hidrostatik basınçla nadiren redükte olurlar (%15-20) (46). İnvajinasyonun tanı ve tedavisinde ultrasonografi yardımcı olabilirse de tipik invajinasyon olgularında doğrudan kolon grafisi çekilmelidir (Şekil 2.5). Kolon grafisi hem tanının kesinleşmesini hem de tedavisini sağlar (47).



Şekil 2.5 İnvajinasyonda çekilen baryumlu kolon grafisi ve "dolma defekti" görüntüsü

2.1.3. Tedavi

Klinik belirti ve bulguların invajinasyonu düşündürdüğü bebeklerde sindirim kanalının dekompresyonu için bir nazogastrik sonda takılır. Ardından tam kan sayımı, serum elektrolitleri gibi rutin laboratuvar testleri yapılırken intravenöz sıvı ve geniş spektrumlu antibiyotik desteğine de başlanır.

Hidrostatik Redüksiyon

İnvajinasyonda cerrahi tedavi non-operatif tedavi yöntemleriyle sonuç alınamayan olgulara saklanmalıdır. İnvajinasyonun nonoperatif yöntemlerle

redüksiyonu çok eski tarihlere dayanır. Bu konudaki en eski kayıt 1876 yılında Hirschsprung'a aittir. Redüksiyonu suyla yapan Hirschsprung 1871-1904 yılları arasında tedavi ettiği 107 hastasını yayınlamıştır (48).

Bu seride cerrahi tedavi mortalitesi %80 iken, redüksiyon yapmış olduğu olgularda %35'tir. 1926'da Avustralya'dan Hipsley, o yıllarda floroskopi imkanı olmadığından redüksiyon amacıyla genel anestezi altında serum fizyolojik kullanmıştır (49). Onun serisindeki cerrahi mortalite %8, redüksiyon mortalitesi %5 olmuştur. Floroskopinin kullanıma girmesi ile dünyanın çeşitli merkezlerinde aynı anda invajinasyonun tanı ve tedavisinde baryum kullanılmaya başlanmıştır (15,50,51,52,53).

Hidrostatik redüksiyon sırasında, deneyimli bir radyolog, çocuk cerrahi ile birlikte çalışır. Hastada peritonit, perforasyon, sepsis ve muhtemel barsak gangreni olduğu düşünülmekteyse hidrostatik redüksiyondan vazgeçilmelidir. Gecikmiş olgularda hem redüksiyon şansı daha düşüktür hem de komplikasyon sıklığı daha yüksektir. Lavmana bağlı perforasyon morbid ve mortal bir durum olduğundan, klinik şikayetlerin 48 saatten daha uzun süredir devam ettiği, ciddi barsak tıkanıklığının ve peritoneal hassasiyeti olan bebeklerin doğrudan ameliyat edilmeleri çok daha güvenli bir seçimdir (54). Yine de bazen gecikmiş olgularda sepsis ve peritonit bulguları yoksa redüksiyon başarılı olabilmektedir (9,41). Bu noktada karar her zaman cerrahın sorumluluğundadır. Geçmiş yıllarda baryumla yapılan hidrostatik redüksiyon girişiminden önce bebeğin sedatize edilmesi ve/veya kolonun düz kaslarında gevşemeye yol açan bir ajan olan glukagon verilmesinin redüksiyon şansını artırdığına inanılırken çift kör çalışmalarda glukagonun redüksiyonun başarısına katkısının olmadığı gösterilmiştir (15,54,56,57,58). Sedasyonun redüksiyonu kolaylaştırdığı konusunda da çelişkili rapor ve görüşler mevcuttur. Hatta redüksiyonun genel anestezi altında yapılmasını önerenler dahi olmuştur (59). Kontrollü bir çalışma yoktur. Sedasyonun işlemi çabuklaştırdığına inananlar bu amaçla ya intravenöz morfin (0.05-0.1mgr/kg) ya da kardiyoloji kokteyli adıyla bilinen meperidin (2mgr/kg), prometazin (1mgr/kg) ve klorpromazin (1mgr/kg) karışımının intramüsküler yoldan

uygulanmasını önermişlerdir (15,60). Sedasyonu gereksiz bulan yazarlarsa bebeğin lavman sırasında ağlamasının ve ıkmmasının redüksiyona olumlu etkisi olduğu görüşündedirler (41). Bu sırada genellikle soğuk bir ortam olan radyoloji bölümünde bebeğin hipotermiden korunmasına özen gösterilmelidir.

Kontrast madde kullanılarak yapılan redüksiyonlarda rektum içine nelaton sonda ilerletilir ve glutealar birbirine yaklaştırılarak sonda sabitlenir. Bu işlem için foley sonda kullanılması ve balonunun şişirilmesi, rektum veya sigmoid kolon perforasyonuna yol açabileceğinden yapılmamalıdır.

Lavman düzeneği 90-150 cm'den daha yüksekte olmamalı ve sulandırılmış baryum veya tercihen suda çözünen bir kontrast madde kendi ağırlığı ile akmalıdır. Hidrostatik redüksiyonlar sırasında oluşabilecek perforasyonlar nedeniyle kontrast madde olarak baryum yerine suda çözünebilir maddelerin kullanılması perforasyona bağlı mortaliteyi azaltır. Lavman cihazının 90 cm'den yüksek olmaması konusundaki standart protokol 1948 yılındaki Rawitch ve McCune'un çalışmasına dayanmaktadır (51). Sağlıklı bir bebeğin kalın barsağının patlama basınç eşiği 300-600 mmHg arasındadır. Doksan cm yükseklikten kolona dolan baryum 70 mmHg, 150 cm yükseklikten aktığında ise 148 mmHg basınç oluşturmakta ve bu değerler de emniyet sınırları içinde kalmaktadırlar (61). Bu nedenle standart yüksekliğin mutlaka 90 cm olması gerekli değildir. Ancak yine de çalışma 90 cm ile başlamalı sonra redüksiyonun durumuna göre 150 cm'ye doğru çıkılmalıdır. İşlem sırasında bazı yazarlar karın palpasyonu yapılmamasını söylerken, bazıları da hafif bir masajın redüksiyona katkıda bulunacağını ifade etmektedirler (11,62). Baryum redüksiyonuna başladıktan sonra baryum kolon içine serbestçe ilerler ve sonunda bir noktada takılır. Kolon lümeni içindeki ileum segmenti dolma defekti şeklinde görülür. Kontrast maddenin bir noktada ısrarla takılması durumunda bebeğin kontrast maddeyi boşaltmasına izin verilmeli ve bir süre sonra yeniden devam edilmelidir. Girişim aralıklarla en az 2-3 kez tekrarlandıktan sonra işlemi sona erdirmeye karar verilmelidir. Radyolojik çalışmanın süresi 45 dakikayı aşmamalıdır. Başarılı bir redüksiyon kontrast maddenin ileuma en az 5-10 cm geçmesi ile

tamamlanır. Redüksiyonun hemen ardından bebek klinik olarak da rahatlar. Bu yöntemle invajine segment %45-87 oranında redükte edilebilmektedir (14,15,31,34,54,63,64,65,66).

Redüksiyonun başarı şansını, radyoloğun deneyim düzeyi, hekimin zaman kaybetmeden teşhis koyması, leading-point'in mevcut olmaması ve çocuğun yaşı belirler (9). Rektal kanamanın olması invajinasyonun gecikmiş olduğunu gösterir. Bu bebeklerde hidrostatik redüksiyonun başarı oranı %10-20 arasındadır. İlk 2 yaş içinde nonoperatif redüksiyon şansı yaşla birlikte artmaktadır. 3-6 ay arasında olguların %46'sında cerrahi redüksiyon gerekirken bu oran 19-24 ay arası bebeklerde %6'ya düşmektedir (9,58,67). Redüksiyon sonrası ileum içinde bir dolma defektinin sebat ediyor olması bir laparotomi endikasyonudur (68,69). Ancak bebeğin durumu stabilse lavmanın birkaç saat sonra tekrarlanmasının hiçbir sakıncası yoktur (69,70,71,72). Leading-point'e bağlı invajinasyonlarda redüksiyon başarılı olmuş olsa bile invajinasyonun kısa bir süre içinde tekrarlaması mümkündür. Bu yüzden, redüksiyonun ardından hastanın en az 48 saat gözlem altında tutulması gerekir.

Hidrostatik redüksiyon ılık serum fizyolojikle ultrasonografi eşliğinde de yapılabilir (73,74,75,76,77). Özellikle gecikmiş olgularda perforasyon riski yüksek olduğundan ve periton boşluğuna çıkan baryum morbidite ve mortaliteyi artıracığından tercih edilebilecek bir yöntemdir. Yöntemin ayrıntıları tıpkı baryum lavmanı gibidir. Başarı oranı bir çalışmada %85 olarak bildirilmiştir (78).

Hava ile Redüksiyon

1980'li yıllara kadar invajinasyonun tanı ve tedavisinde standart bir işlem olan baryumlu kolon lavmanı kullanılırken daha sonra floroskopi veya ultrasonografi eşliğinde hava ile redüksiyon denenmeye başlanmıştır (16,79,80,81,82,83,84,85). Kullanılan cihaz bir ucunda tansiyon aletinde

olduğu gibi şişirme balonu ve manometre olan kapalı devre bir lavman tüpünden ibarettir. Rektuma verilecek havanın basıncı küçük bebeklerde 80 mmHg'i daha büyük çocuklarda da 110-120 mmHg'yi aşmamalıdır (8,75). Floroskopi altında havanın terminal ileuma geçtiğinin görülmesi redüksiyonun başarılı olduğunun kanıtıdır. Hava ile redüksiyonun avantajları; daha çabuk ve daha temiz olması, radyasyona maruz kalınan süreyi kısaltması, ultrasonografi eşliğinde yapıldığı takdirde radyasyon riskini tümüyle ortadan kaldırması ve perforasyon oluşsa bile karın boşluğunun baryumla kirlenmemesidir. Hava ile redüksiyonun süresi ortalama 4 dakikanın altında olmalıdır (11,62). Olumsuz yanları ise, perforasyon ve redüksiyonun tamamlanmış olduğunun her zaman anlaşılamamasıdır. Redüksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı hakkında şüphede kalınıyorsa durum baryum lavmanı ile kontrol edilmelidir.

Hava ile redüksiyonun başarı oranı hidrostatik redüksiyonla karşılaştırıldığında daha yüksektir (%76-94) (16,79,80,82,84). Hava ile redüksiyonda kolon perforasyonu sıklığı hidrostatik redüksiyona nazaran daha fazladır (hidrostatik redüksiyonda %0.18, hava ile redüksiyonda %1-2.8) (79,80). Nüks oranlarının hava ile redüksiyonda hidrostatik redüksiyonlara nazaran daha düşük olduğu bildirilmektedir (82,84).

Leading-point olasılığının daha yüksek olduğu 3 aydan küçük bebeklerle 4 yaşından büyük çocuklarda bu lezyonun tanımlanabilmesi amacıyla hava ile redüksiyon yerine baryum lavmanı yapılması kabul edilebilir (85).

Redüksiyon ister hidrostatik ister manüel yapılmış olsun invajinasyon %2-20 oranında tekrarlayabilir (86). Bu oran baryum lavmanı ile redükte edilen olgularda biraz daha yüksektir. Nüks olguların %30-64'ünde ilk 72 saat içinde, geri kalanında 6 ay hatta 36 ay içinde ortaya çıkmaktadır (77,87). Aynı hastada birden çok nükslerle karşılaşılabilir. Böyle bir durumda başlangıç tedavisi yine lavman redüksiyonu olmalıdır. Tekrarlayan olguların ancak %10'unda başta fark edilememiş leading pointle karşılaşılacaktır (88).

Cerrahi Tedavi

Peritonit ve septik şok bulgularına sahip bebekler ve baryum lavmanı veya hava ile redüksiyonun başarısızlıkla sonuçlandığı olgular, genel durumları nazogastrik dekompresyon, intravenöz sıvı-elektrolit desteği ve geniş spektrumlu antibiyotiklerle düzeltilir düzeltilmez ameliyata alınmalıdır (15).

Bebeklerde ilk manuel redüksiyon 1871'de Hutchinson tarafından yapılmıştır (67,89). Sağ alt kadrandan transvers bir kesi genellikle yeterli bir görüş sağlar. Karın içi perforasyon açısından ve barsaklar kan dolaşımı açısından çabucak gözden geçirilir. İnvajine barsağa ait kitle karnın sağında çıkan kolon içindedir. Bazende anestezinin etkisiyle invajinasyonun kendiliğinden redükte olduğu görülebilir. İnvajine barsak kitlesinin bir süre avuç içinde fazla sıkılmadan nazikçe tutulması ödem ve vasküler dolgunluğu azaltarak redüksiyonu kolaylaştırır. İnvajine segment hiçbir şekilde proksimale doğru çekilmemelidir. Bunun yerine invajine barsak en uç noktasından proksimale doğru yavaşça sağılmalı yani geri itilmelidir. Redüksiyon tamamlandıktan sonra geniş serozal defektler onarılmalıdır. Redüksiyon sağlandıktan sonra barsaklar kan dolaşımının yeterliliği bakımından dikkatle izlenmelidir. Lümen içinde olası leading pointler aranmalıdır. Şüpheli bölgeler sıcak serum fizyolojikle ıslatılmış kompreslere sarılarak bir süre beklenmelidir. Dolaşımın yetersiz olduğu düşünülüyorsa redüksiyon yapılmış bile olsa ilgili segmentin rezeksiyonundan kaçınılmamalıdır.

Karın içi önceden oluşmuş perforasyon nedeniyle kirli ve inflame ise rezeksiyonun ardından barsak uçları primer anastomoz yerine geçici bir dönem için dışarı açılabilir.

Ameliyat sonrası karşılaşılabilecek komplikasyonlar, barsak yapışıklığı anastomoz kaçağı, intraabdominal apse, yara enfeksiyonu, şok, yaygın damar içi koagülasyon ve solunum sistemiyle ilgili sorunlardır. Günümüzde

dinamik sıvı-elektrolit tedavisi, geniş spektrumlu antibiyotikler, yoğun bakım desteği ile invajinasyonun mortalitesi %1'in altındadır (15,90,91).

Neonatal İnvajinasyon

Yenidoğanlarda barsak mezenterinin inceliği ve gevşekliğine ve barsak pasajının da hızlılığına rağmen invajinasyon nadirdir. Yine de daha sık görüldüğü yaş grubu 6 ay-2 yaş arası olmasına rağmen invajinasyonla yenidoğan döneminde, hatta intrauterin dönemde de karşılaşılabilir. İntrauterin dönemlerdeki invajinasyonların nekroz ve nekrotik dokunun aseptik rezorbsiyonuyla intestinal atreziyle sonuçlandığı öne sürülmüştür. İntrauterin invajinasyonun barsak atrezilerinin prekürsörü olduğunu iddia eden yazarlar vardır. Son yıllarda giderek daha fazla rapor edilir olan neonatal invajinasyonun yenidoğan dönemindeki intestinal obstrüksiyonların %3'ü, invajinasyonların da %0,3'ünü oluşturduğu tahmin edilmektedir (14,92). Barsak peristaltizm paternleri nedeniyle neonatal invajinasyon prematürelerde daha sık görülmektedir (93). Semptomlar, kusma, abdominal distansiyon ve rektal kanama olsa da, (olguların %75 'inde), bunlar klasik invajinasyonda olduğundan daha az belirgindir. Karında kitle bebeklerin çok küçük bir kısmında vardır. Bebek huzursuzdur, beslenmeyi reddediyordur. Olguların %25'i ince barsak düzeyinde, %75'i ileoçekal bölge invajinasyonudur (11,62). Süt çocuğu döneminin klasik invajinasyonlarından farklı olarak neonatal invajinasyonlarda ileal, çekal duplikasyon, polip, hamartom gibi leading point'lerin sıklığı %25-75'tir (92).

Çekilecek ayakta direkt karın grafisinde sıvı-gaz seviyeleriyle karakterize intestinal obstrüksiyon vardır. Taniya ultrasonografi de yardımcı olabilir. Neonatal invajinasyonlar hem bir leading-point içermesi olasılığının yüksekliği hem de çoğunlukla ileoçekal bölgede görüldüklerinden kolon lavmanı baryum yerine suda çözünen bir kontrast maddeyle çok dikkatli şekilde yapılmalıdır (92). Ancak, neonatal invajinasyonlarda, hem redüksiyon olasılığının düşüklüğü hem de perforasyon riskinin yüksekliği nedeniyle

tedavide hidrostatik redüksiyon tavsiye edilmemektedir (46,58,94,95). Neonatal invajinasyonu olan bebeklerin tedavisine başka nedenlerle abdominal sepsisi ve intestinal obstrüksiyonu olan bebeklerde yapıldığı gibi, önce N/G dekompresyon, sıvı elektrolit desteği, antibiyotik tedavisi ile başlanır.

Neonatal invajinasyonlarda tedavi cerrahidir. Ameliyat sırasında leading point olan ileoçekal invajinasyonların manüel redüksiyonu perforasyonla sonuçlanır. Bu nedenle invajine segmentin rezeksiyonu ve uçuca anastomoz daha doğru bir seçimdir. Manüel redüksiyon jejunal ve ileal invajinasyonlarda denenebilir. Perforasyon varsa ve karın içi kirliyse ameliyat çeşitli enterostomi yöntemlerinden birisiyle sonlandırılmalıdır (94,95).

Çocuk ve Adolesanlarda İnvajinasyon

Süt çocukluğu döneminden sonra görülen invajinasyonların klinik belirti ve bulguları klasik invajinasyona göre daha değişkendir. En belirgin şikayet kramp tarzında tekrarlayan karın ağrısıdır. Rektal kanama daha azdır. Kronik invajinasyonun tek belirtisi bazen karında huzursuzluk, iştahsızlık ve kilo kaybı olabilir (62,96,97,98,99,100). Olguların %50-75'inde bir leading point mevcut olduğundan hidrostatik redüksiyonun başarı şansı %15 civarındadır. Yine de peritonit ve sepsis bulgularına sahip olmayan çocuklarda denenmelidir. Redüksiyon sağlandığı ve boşalma grafilerinde leading-point görüntülenebildiği takdirde çocuğun durumu düzeldikten sonra laparotomi yapılmalıdır (11,62).

Post-operatif İnvajinasyon

Değişik nedenlerle yapılan laparotomilerden (özellikle retroperitoneal bölge ameliyatlarından), hatta bazen inguinal herni onarımı, torakotomi veya servikal lenf nodu biopsisi gibi karın dışı ameliyatlardan sonra invajinasyonla

karşılaşılabılır. Buna post-operatif invajinasyon denir. Tüm invajinasyonların %1.5-6'sı postoperatif invajinasyondur (33,101,102). Bazı kaynaklara göre post-operatif invajinasyonun sıklığı 200-1000 laparotomide 1'dir ve ameliyat sonrası ilk ay ve özellikle ilk 8-10 gün içinde ortaya çıkan barsak tıkanıklıklarının %12 'sinin nedenidir (101,102,103,104). Olguların %90'ında invajinasyonun ameliyattan çok kısa süre sonra ortaya çıkması post-operatif invajinasyonu diğer tıkanıklık nedenlerinden ayıran en belirgin özelliğidir (105). Klasik invajinasyondan en önemli farkı ise genellikle 1 yaşından büyük çocuklarda görülmesi ve invajinasyonun ince barsak segmentleri arasında oluşmasıdır. Olguların çoğunluğunda invajinasyon tek bir noktada ,%5'indeyse aynı anda birden çok noktada mevcuttur.

Post-operatif invajinasyonun nedeni bilinmemektedir. Laparotomi sonrasında düzensiz peristaltik hareketlere bağlı olduğu sanılır. Normal sayılabilecek bir ameliyat sonrası dönemin ardından aniden kusma ile gaz ve dışkı çıkartamama görülür. Bu durum uzamış ameliyat sonrası ileus ile karışabilir.

Fizik muayenede ileokolik invajinasyondaki gibi belirgin bir kitle yoktur. Olsa bile mobil olduğundan ele gelmeyebilir. Çocuğun karnı duyarlı olsa bile bu durum geçirilmiş ameliyata bağlı kesinin ağrısından ayırt edilmeyebilir veya ona yorumlanabilir. Nazogastrik dekompresyona rağmen rahatlama meydana gelmez. Bir süre sonra taşikardi, ateş ve lökositozun ortaya çıkması da önce yara enfeksiyonu veya intraabdominal apse gibi olasılıkları düşündürür. Bu nedenle post-operatif invajinasyonların tanısının koyulması için geçen süre 3-20 gün (ortalama 10 gün) arasında değişmektedir (11,62). Bu süre içinde invajine barsak segmentinin dolaşımının bozulması yüksek bir olasılıktır.

Tanı post-operatif invajinasyon olasılığının düşünülmesiyle koyulabilir. Çekilen direkt karın grafisinde nonspesifik intestinal obstrüksiyon bulguları mevcuttur. Bu tip invajinasyon, her zaman ileum veya jejunum seviyesinde

olduğundan bu hastalarda kolon grafisi çekilmesinin tanı açısından bir yararı yoktur.

Tedavide laparotomi ile manuel redüksiyon yapılır. Genellikle rezeksiyona ihtiyaç duyulmaz (101)

2.2. İSKEMİ REPERFÜZYON HASARI

Aerobik metabolizmayı sürdürebilmek için gerekli olan oksijenin yeterli düzeyde dokulara ulaştırılamamasına iskemi denilmektedir (1). İskemi sonucunda gelişen bir takım olaylar zinciriyle, hücre fonksiyonlarında bozulma, hücre içi ve hücreler arası ödem ve hücre ölümü gerçekleşmektedir (110). Bu yüzden, iskeminin tedavisindeki en önemli hedeflerden birisi, kan akımını yeniden normal değerlere getirmek, yani iskemik vasküler yatağın reperfüzyonunu sağlamaktır (111). Kan akımının yeniden sağlanması iskeminin neden olduğu hasarı sınırlandırmasına rağmen, kan ve hasarlı doku arasındaki etkileşimler oluşan doku hasarının daha da artmasına neden olmaktadır (112). Kesilmiş olan kan akımının yeniden sağlanmasıyla paradoksal olarak hasarın daha da artmasına "Reperfüzyon Hasarı " denilmektedir (113). Reperfüzyon sürecinde gelişen bu daha fazla doku hasarının nedeni, dokuya oksijenin gelmesiyle oluşan serbest oksijen radikallerine (SOR) bağlanmaktadır (114).

İskemi reperfüzyon hasarı, şimdiye kadar çalışılan birçok organda, iskemi sırasında başlayan ve reperfüzyon sırasında da devam eden bifazik cevabıyla karakterizedir. SOR'nin üretilmesi doku iskemi reperfüzyonunda iki fazda görülmektedir (115). Birinci faz; hemen reperfüzyon sonrasında birkaç saat sürer ve tipik oksidatif stres durumu olup geri dönüşümlüdür. Bu fazda mitokondrial disfonksiyon yada oksidatif fosforilasyonda bir artış vardır (116). İkinci faz ise; saatler veya günler sürer. Oksidatif strese bağlı değildir. Bu faz geri dönüşümsüz doku hasarının oluşumu ve inflamasyonu ile ilişkilidir. Nötrofil infiltrasyonu ve makrofaj toplanmasıyla karakterizedir (117).

Reperfüzyon hasarında en erken dönemde ortaya çıkan patofizyolojik olaylardan birisi de, reperfüzyon sonrası 2,5-5 dakika içinde ortaya çıkan, ve endotelial nitrik oksit (NO) salınımında belirgin bir düşüşle karakterize olan endotel hücre disfonksiyonudur. Bu durumu, reperfüzyona uğramış endotelyuma hızla polimorfonükleer lökosit (PMNL) yapışması takip eder. Reperfüzyon sonrası 20. dakika da PMNL sayısı önemli seviyelere ulaşır (118). İskemi reperfüzyona karşı oluşan bu cevap "no-reflow" fenomeni olarak bilinir. Uzun süre iskemiye maruz kalmış dokunun reperfüzyonu, mikrovasküler disfonksiyon ve no-reflow fenomeninin gelişimi ile sonuçlanır. Kan akımı tekrar sağlandığında, yeterli perfüzyon basıncı tekrar oluşur, fakat kapillerlerin önemli bir kısmı reperfüze olamaz (119).

2.2.1. Serbest oksijen radikalleri

En dış yörüngesinde tek sayılı elektron içeren atom ya da moleküle serbest radikal denilmektedir. Birçok hücrel enzim elektron transport sistemi ve katalitik reaksiyonlar sonucunda SOR üretilmektedir. SOR, moleküler oksijenden türemiş olan atom ya da atom gruplarıdır. Normal biyolojik koşullarda oluşan SOR biyolojik mekanizmalarla ortadan kaldırılırken, bazı patolojik durumlarda reaksiyonların ara basamaklarında SOR'nin aşırı miktarda üretilmesi veya koruyucu mekanizmaların tam ve yeterli çalışmaması ile SOR'nin istenmeyen etkileri ortaya çıkabilmektedir (120).

Serbest radikaller üç yolla meydana gelir:

1. Normal bir molekülün kovalent bağının her bir parçasında ortak elektronlardan birisinin kalarak homolitik bölünmesi
2. Normal bir molekülün tek bir elektron kaybı
3. Normal bir moleküle tek bir elektron eklenmesi (121).

Serbest radikaller yapısına göre beş gruba ayrılabilir:

1. Oksijen merkezli olanlar (süperoksit, hidroksil, peroksit)
2. Karbon merkezli olanlar (karbon tetra klorür, triklormetil, aromatik hidro karbonlar)
3. Sülfür merkezli olanlar (glutatyon radikali)
4. Azot merkezli olanlar (nitrik oksit, nitrojen dioksit)
5. Demir merkezli olanlar (periferik radikali) (122).

Oksidanları, yapılarındaki tek elektron eksiklikleri nedeniyle başka moleküllerle kolaylıkla elektron alışverişi yapabilenler (radikaller) ve elektron eksiklikleri olmamasına rağmen başka moleküllerle radikallerden daha zayıf olarak birleşenler (nonradikaller) olmak üzere 2 grupta sınıflandırmak da mümkündür:

Radikaller:

- süperoksit radikali (O_2^-)
- hidroksil radikali ($OH^\cdot$)
- alkoksil radikali ($RO^\cdot$)
- peroksil radikali ($ROO^\cdot$)

Nonradikaller:

- hidrojen peroksit (H_2O_2)
- lipid hidroperoksit (LOOH)
- hipoklorik asit (HOCl)
- ozon (O_3) (123) .

2.2.2. Serbest oksijen radikal kaynakları

Moleküler oksijen, reaktif özelliği olmayan, birer elektronu eksik iki oksijen atomundan oluşan bir yapıdır (124). Normalde moleküler oksijen (O_2) sitokrom oksidaz sistemi içinde 4 elektron alarak suya redükte olur (125). Normal koşullarda SOR'nin ana kaynağı mitokondri ve endoplazmik retikulumda bulunan elektron transport sisteminden O_2 'e süperoksit oluşması için elektron kaçıdır (121). Bunun yanında, mitokondride gerçekleşen birçok enzimatik reaksiyon, O_2 'nin tek veya iki değerlikli formuna indirgenmesiyle, süperoksit (O_2^-) veya hidrojen peroksit (H_2O_2) oluşumuna yol açar.

İskemi sonrası reperfüzyon olan dokuda en önemli SOR kaynağı ksantin oksidazdır. Ksantin oksidaz normal sağlıklı dokularda ksantin dehidrogenaz şeklinde bulunur (125). Ksantin dehidrogenaz normalde, ksantin ve hipoksantini ürik aside okside eden ve elektronlarını da NAD^{++} a transfer eden bir moleküldür. Hipoksik dokularda ise sülfidril gruplarının oksidasyonu veya proteaz ile proteolizisi sonucu, ksantin dehidrogenaz, ksantin oksidaza dönüşür. Hipoksik durumlarda ise, ksantin ve hipoksantin ksantin oksidazla oksidasyonu O_2^- oluşumuyla sonuçlanır (126). Ksantin dehidrogenazın ksantin oksidaza dönüşüm hızı dokulara göre farklılık göstermektedir. Bu durum iskemi süresiyle de doğru orantılıdır (127). O_2^- 'in oksidasyonu sıvı ortamlarda spontan olarak meydana gelir. Bu yüzden, invivo ortamlarda O_2^- oluşumuna her zaman H_2O_2 oluşumu eşlik etmektedir (123).

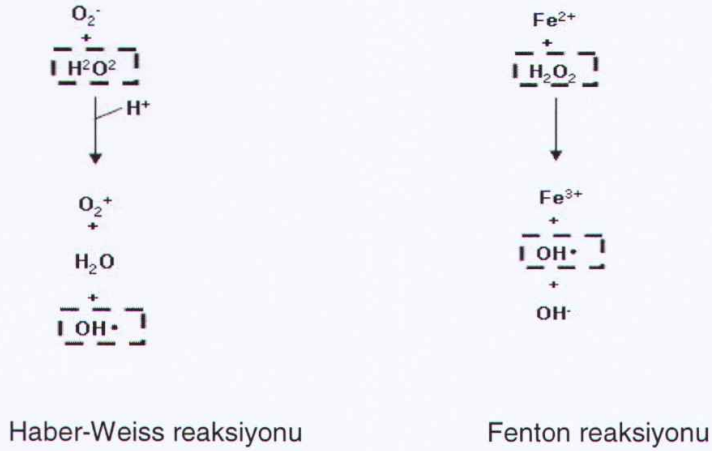
Organizmadaki en güçlü ve en zararlı olan bir diğer oksijen radikali ise, hidroksil (OH^-) radikali.

Hidroksil Radikali: Bilinen serbest radikallerin en güçlüsü olan bu hidroksil radikali (Şekil 2.6) son derece reaktif ve doku hasarından sorumlu ana radikal olarak kabul edilir. Serbest radikallerin yol açtığı hasarın büyük kısmından sorumlu olduğu düşünülmektedir.



Şekil 2.6. Hidroksil radikalının ($\text{OH}^\cdot$) şematik görünümü

Hidroksil radikalleri, Haber-Weiss reaksiyonu ve demirin katalize ettiği Fenton reaksiyonu olmak üzere iki ana yoldan oluşur. (Şekil 2.7)



Şekil 2.7 Hidroksil ($\text{OH}^\cdot$) radikalının "Fenton ve Haber-Weiss" reaksiyonu ile oluşum mekanizması.

OH^- radikali hücre içinde bulunan tüm moleküllerle reaksiyona girip, diğer radikaller gibi DNA'yı, karbonhidratları, lipidleri ve proteinleri parçalayabilir (129). O_2^- radikali ile nitrik oksit (NO) reaksiyona girerek peroksinitriti (ONOO^-) oluşturur. Fizyolojik pH'da hızla ONOO^- , OH^- ve nitrojen dioksit'e dönüşür. ONOO^- güçlü bir prooksidan maddedir ve süperoksit dismutazla reaksiyona girip, hücresel proteinlerin trozinlerini nitrolize ederek disfonksiyonuna neden olur (123).

Araşidonik Asit Metabolitleri: İskemik süreçte hücre içine hızla kalsiyum akışının olması ya da endojen fosfolipazların inhibitörlerinin inaktivasyonu, fosfolipaz A2'nin aktivasyonuna neden olup, oksijen radikallerinin de etkisi ile membran fosfolipidlerinden araşidonik asit metabolitlerini ortaya çıkarır (110,125). Bu ürünlerin çoğu iskemik dokuya toksiktir ve iskemi sonrası hücre membran geçirgenliğini artırır. Serbest kalsiyumun iskemik süreçte hücre içindeki hızlı artışı, ksantin dehidrogenazın ksantin oksidaza dönüşmesinde ve fosfolipaz aktivasyonunda önemli bir basamaktır. Hidrolitik bir enzim olan fosfolipaz A2 aktivitesinin artması prostoglandin ve lökotrien artışına ve dolayısı ile nötrofillerin bölgeye çekilip enflamasyonun daha fazla artışına neden olur (131). İskemi-reperfüzyon hasarını önlemek için kullanılan kalsiyum antagonistleri ile hücre içine kalsiyum akışı ve dolaylı olarak fosfolipaz A2 aktivasyonu engellenmeye çalışılır. Araşidonik asitten siklooksijenaz enzimi ile prostoglandin endoperoksit (PGH_2), PGH_2 lipooksijenaz enzimi ile lökotrienler oluşur. PGH_2 'den prostosiklinler ve tromboksanlar oluşmaktadır (132).

Araşidonik asit metabolitlerinin ilki olan prostoglandin I2, fosfolipaz aktivasyonu ile endotelde, kaslarda, böbreklerde, mukozal epitelyum hücrelerinde ve lökositlerde üretilir. Tüm vasküler yataklarda vazodilatasyon yapar. Trombosit kümelenmesini ve trombositlerin vasküler endotele adhezyonunu engeller ayrıca oluşmuş trombüslerin lizisine neden olur (125,131). Esas olarak trombositlerde endojen araşidonik asitten sentezlenen tromboksan A2, trombosit kümelenmesini artırır ve vasküler yatakta vazokonstrüksiyona neden olur. Prostoglandin I2 ile birlikte fizyolojik şartlarda

korele salınan tromboksan düzeylerindeki değişiklikler nötrofillerin kemotaksisine ilerleyen mikrosirkülasyonun bozulmasına neden olur (132,133)

Araşidonik asitten lipooksijenaz yolağı üzerinden oluşturulan lökotrien B₄, nötrofil yüzeyindeki reseptörlere bağlanıp CD18 gibi adezyon moleküllerini aktive ederek, nötrofil adezyonunu ve nötrofillerin kemotaktik etkilerini artırır. Serbest oksijen radikalleri, TNF- α , IL-1 β gibi sitokinlerin ve proteazların üretimini artırır. Yapılan çalışmalarda IR sonrası nötrofil göçünün ve hasarın lipooksijenaz inhibitörleri ile azaltılabileceğı gösterilmiştir (110).

Yine endotel iskemi reperfüzyon hasarında rol oynayan platelet aktive edici (PAF) faktörde, kompleman faktörleri ve sitokinlerin salınmasına neden olur ve bunlarda hipoksi sonrası hücrelerdeki birçok fizyopatolojik değişiklikte rol almaktadırlar (130).

İskemi sonrasında dokuların SOR'nin bir başka önemli kaynağı da PMNL'dir. İskemi reperfüzyon hasarında endotel seviyesindeki değişikliklerden sorumludur. İskemi reperfüzyon sırasında anormal PMNL aktivasyonu ve inflamatuvar enzimlerin salgılanmasıyla, iskemi reperfüzyon hasarı oluşmaktadır (125). Aktive PMNL, myeloperoksidaz enzimi de salgılar. Bu enzim, hidrojen peroksit ve klorürden hipoklorik asit oluşturan reaksiyonun katalizörüdür. Hipoklorik asit hidrojen peroksitten yüz kat daha fazla reaktif ve oksidan bir ajandır (131). Aynı zamanda aktive PMNL'den elastaz, kollajenaz, proteaz, PAF, lökotrienler gibi hücrelerde ve kapiller bazal membranda hasar oluşturan maddeler de salgılanır (125, 131). Yapılan araştırmalar reperfüzyona bağılı mikrovasküler hasarda PMNL'in aktif rolü olduğunu göstermektedir (125, 131, 132, 133).

2.2.3. Serbest radikallerin etkileri

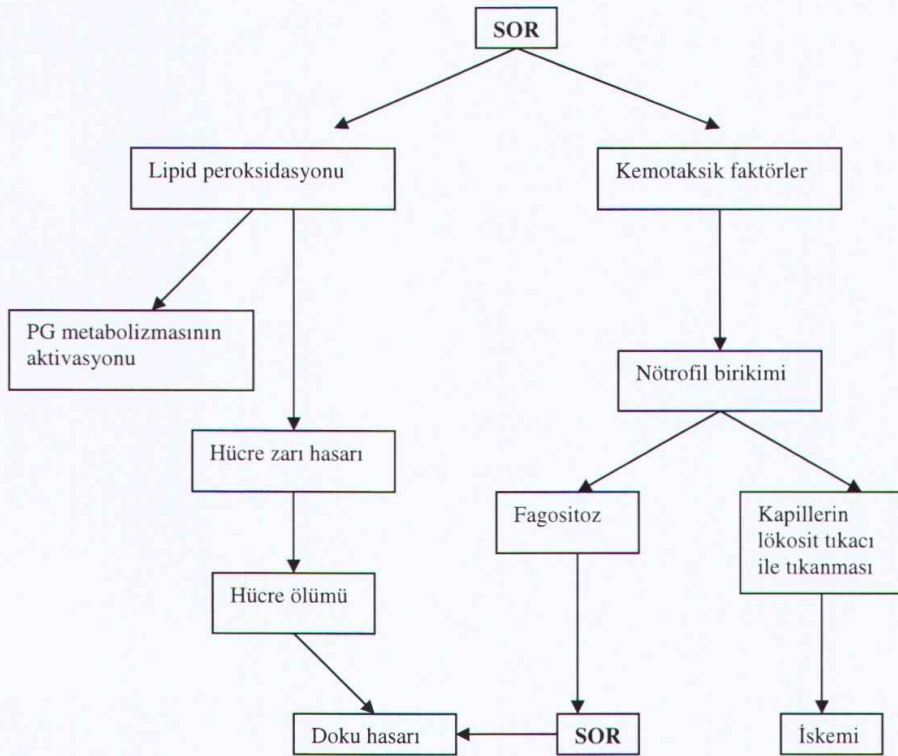
Serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, DNA, karbonhidrat ve enzim gibi önemli bileşiklerine etki ederler (134). Hemoglobinden ayrılan oksijen, plazmada bulunan lipoproteinler ve eritrosit zarında bulunan lipidlerde çözünür. Bu sırada zarlarda bulunan doymamış yağ asitlerindeki çift bağlara oksijen bağlanmasına lipid peroksidasyonu denilir (135). Lipid peroksidasyonu biyolojik membranlarda akışkanlığın kaybı, membran potansiyelinde azalma, H^+ ve diğer iyonların geçirgenliğinde artmayla, rüptür ve sonuçta da hücre ve organel içeriğinin salınmasına neden olur (136). Lipid peroksitler yıkıldığında çoğu biyolojik olarak aktif olan aldehitler oluşur (134). Lipid peroksidasyonunu değerlendirmek için sıklıkla kullanılan teknik, peroksida edici sistemlerde oluşan malondialdehiti (MDA) içeren tiobarbütirik asit ile reaksiyon veren maddelerin (TBARS) kullanımıdır (137).

DNA hasarı SOR'nin direkt reaksiyonları ve lipid hidroperoksitlerin endojen genotoksinlere parçalanması sonucu oluşur (138). DNA hasarına yardımcı olan endojen reaksiyonlar oksidasyon, metilasyon, depurinasyon ve deaminasyondur (139). SOR ve lipid hidroperoksit kökenli genotoksinler sonucu oluşan lezyonlar tamir edilmeye çalışılır. Eğer edilemezse sonraki DNA replikasyonu mutasyonlara ve apoptozise yol açar.

Proteinler oksidatif hasarın major hedeflerinden biri olarak tanımlanmaktadır. Okside olmuş proteinlerin birikmesi protein oksidasyonunun çeşitli işaretleyicilerinin ölçülmesi ile birçok deneysel yaşlanma modellerinde bildirilmiştir (140). Proteinlerin oksidasyonunun yaptığı hasarlar sülfidril gruplarının oksidasyonu, disülfidlerin indirgenmesi, metal bağlayıcı birimlere yakın aminoasit kalıntıların metal katalizörlü oksidasyonu ile oluşan oksidatif ürünler, aldehitlerle reaksiyon, protein-protein çapraz bağlanması ve peptit parçalanmasıdır (141). Özellikle sülfür radikalleri ve karbon merkezli radikaller oluşmaktadır. Sonuçta immunglobülin G ve albumin gibi fazla sayıda disülfid bağı bulunduran proteinlerin üç boyutlu yapısı bozulur ve normal fonksiyonlarını yerine getiremezler (134).

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu oluşan peroksitler ve okzaaldehitler diabetes ve sigara içimi ile ilişkili kronik hastalıklar gibi süreçlerde önemli rol oynamaktadır. Yine sinoviyal sıvıda ve gözün vitreus'unda bol miktarda bulunan hyalüronik asidin radikallerle parçalanması inflamatuvar eklem hastalıklarında ve katarakt oluşumunda önemlidir (134).

SOR'nin iskemi oluşturma mekanizması ve meydana gelen doku hasarı Şekil 2.8 üzerinde gösterilmiştir (142).



Şekil 2.8 Süper oksit radikallerinin iske mi ve doku hasarı üzerindeki etkisinin şematizasyonu – Schoenberg, Beger, Focus'dan alınmıştır (142).

2.2.4. Serbest radikallere karşı savunma mekanizmaları

Oksidanlar anabolik ve katabolik reaksiyonlar sırasında organizmada sürekli olarak üretilmekte ve endojen antioksidanlar tarafından da sürekli yok edilmektedirler. Sağlıklı bir organizmada bu olay denge halindedir (143).

Antioksidan savunma sistemleri

Etki şekilleri:

- 1) toplayıcı etki
- 2) bastırıcı etki
- 3) zincir kırıcı etki
- 4) onarıcı etki

Antioksidanlar etkilerini; lokalize oksijen konsantrasyonunun azaltılması, $\text{OH}^\cdot$ radikali gibi hidrojen atomlarını ayırabilen türlerin uzaklaştırılarak peroksidasyonun başlamasının önlenmesi, peroksitleri oluşturmak için membran lipidleri ile direkt reaksiyona girip singlet oksijenin uzaklaştırılması veya bastırılması, metal iyonlarını bağlayıp reaktif türlerin oluşmasını veya lipid peroksitlerin peroksit ve alfoksil radikallerine ayrışmasının önlenmesi, alkol gibi radikal olmayan ürünlere dönüştürerek peroksitlerin uzaklaştırılması ve zincir kırılması yoluyla gösterirler (144).

Endojen antioksidanlar

- Süperoksit dismutaz (SOD)
- Glutasyon peroksidaz (GSH-Px)
- Glutasyon-S-Transferazlar (GST)
- Katalaz (CAT)
- Mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi
- Hidroperoksidaz
- Melatonin
- Seruloplazmin
- Transferrin
- Miyoglobin
- Hemoglobin
- Ferritin
- Bilirubin
- Glutasyon
- Sistein
- Metiyonin
- Ürat
- Laktoferrin
- Albümin

Endojen antioksidanların SOR üretim hızına yetişememesi sonucunda radikallerin zararlı etkileri görülür (145). Eksojen antioksidanların kullanılması SOR miktarını azaltarak zararlı etkilerini yok edebilir (128).

Eksojen antioksidanlar

- Vitaminler α -tokoferol (vitamin E),
 β -karoten,
askorbik asit (vitamin C),
- İlaçlar -Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopürinol, oksipürinol
-NADPH oksidaz inhibitörleri (lokal anestezikler, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflamatuvar
-Trolox-C (vitamin E analoğu)
-Endojen antioksidan aktiviteyi artıranlar (GSH-Px aktivitesini artıran ebselen ve asetilsistein)
- Gıda antioksidanları
 - Butylated hydroxytoluene (BHT)
 - Butylated hydroxyanisole (BHA)
 - Sodium benzoate
 - Ethoxyquin
 - Propylgalate
 - Fe-superoxyde dismutase

Hücreler süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi endojen antioksidan enzimleri kullanarak süperoksit ve hidrojen peroksiti detoksifiye ederler (146). Süperoksit dismutaz; süperoksit radikalının hidrojen perokside dönüşümünü hızlandırarak süperoksit radikalının ortadan kalkmasını sağlar (147).

Süperoksit dismutaz (SOD)

Süperoksit serbest radikalinin ($O_2^{\cdot-}$) hidrojen peroksit (H_2O_2) ve moleküler oksijene (O_2) dönüşümünü katalizleyen antioksidan enzim (Şekil 2.9)



Şekil 2.9 Süperoksit dismutaz enziminin katalizlediği reaksiyon

Cu-Zn SOD sitozolde bulunur, dimerik yapıdadır, siyanid ile inhibe edilir. Mn SOD mitokondride bulunur, tetramerik yapıdadır, siyanidle inhibe olmaz.

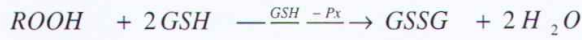
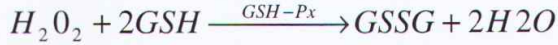
Katalaz (CAT); demir içeren bir enzimdir (Şekil 2.10) ve hidrojen peroksidi su ve oksijene dönüştürerek etki gösterir (148). Esas olarak peroksizomlarda, daha az olarak sitozolde ve mikrozomal fraksiyonda bulunur.



Şekil 2.10 Katalaz (CAT) enziminin katalizlediği reaksiyon

Glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ise; hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumlu, selenyuma bağlı sitoplazmik bir enzimdir (Şekil 2.11) ve etkisini glutatyonun elektronları ayırıp hidrojen peroksidi suya dönüştürerek gösterir (110).

(GSH-Px sitozolde bulunur, 4 selenyum atomu içerir, tetramerik yapıdadır.)



Şekil 2.11 Glutatyon peroksidaz enziminin katalizlediği reaksiyon

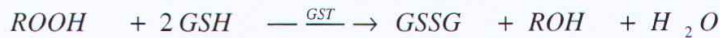
Glutatyon sistemi, oksidatif hasarın önlenmesinde rol oynayan en önemli endojen mekanizmalardan birisidir (149, 150). Endojen ve eksojen oluşan radikaller glutatyon düzeyini azaltırlar. Buna ek olarak, glutatyon mekanizmasına bağlı enzimlerin aktivitesini de inhibe ederek, pulmoner alveollere makrofaj fagositozunu bozar ve lökositlerin kemotaksisini bozarak oksidan hasarın artmasına neden olurlar. Glutatyon, glutatyon redüktazla redükte hale gelir. Glutatyon peroksidazın antioksidan etkisini gösterebilmesi için hücre içinde yeterli miktarda glutatyon redüktaz, glutatyon ve NADPH bulunması gerekir (151,152).

Glutatyon redüktaz

GSH-Px vasıtasıyla hidroperoksitlerin indirgenmesi sonucu oluşan okside glutatyonun (GSSG) tekrar indirgenmiş glutatyona (GSH) dönüşümünü katalize eder.

Glutatyon-S-Transferazlar (GST)

Başta araşidonik asit ve lineolat hidroperoksitleri olmak üzere lipid peroksitlerine karşı, selenyum-bağımsız GSH-Px aktivitesi göstererek bir antioksidan savunma mekanizması oluştururlar (Şekil 2.12)



Şekil 2.12 Glutatyon -S- Transferazlar (GST) enziminin katalizlediği reaksiyon

2.3. SELENYUM

Selenyumun kalp, akciğer, böbrek ve karaciğerdeki iskemi reperfüzyon hasarında faydalı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca nöronal dokular dahil bir çok dokunun iskemi reperfüzyon hasarında selenyumun protektif etkisi olduğu gösterilmiştir (153).

Glutasyon ise, eksojen veya endojen sitotoksik maddelerin ve oksidan radikallerin hücreye zarar vermesini önleyen, hücre bütünlüğünün ve işlevlerinin devamı için çok önemli bir endosellüler mekanizmada temel rolü olan, yüksek reaktiflikte bir tripeptittir. Bu yönüyle selenyum hücreleri hasardan koruyacak düzeyde glutasyon yapımı için birincil derecede önem taşımaktadır.

2.3.1. Kimyasal yapısı

Selenyum, insanlar için gerekli olan bir elementtir; glutasyon peroksidaz ve iodothyronine deiodinaz bileşimidir. Ayrıca, selenyum eksikliği Çin'de iki hastalığı ile ilişkilendirilmiştir. Selenyum'un insan sağlığı ve hastalıkları arasındaki ilişkisi irdelenmiştir (154,155,156,157,158,159,160)

Dokulardaki selenyumun büyük bir kısmı iki şekilde bulunur: Selenosistein ve selenometyonin. Selenometyonin vücutta sentezlenemez ve dışarıdan diyet ile alınmalıdır. Pek çok proteinde metyonin'in yerini alabilir. Selenometyonin, selenyum için düzensiz bir depo yeri olarak kabul edilir; öyle ki dışarıdan alınan selenyum kaynağı kesintiye uğradığında bu kaynak havuzu devreye girer ve organizmaya selenyum sağlar.

Selenosistein (Secys), DNA tarafından kodlanan 21. amino asit olarak bilinen cysteine'in selenyum içeren halidir (161). Bu, selenyumun biyolojik olarak aktif formudur. Kuvvetli olarak düzenlenmiştir ve oksidasyon indirgeme reaksiyonlarında mevcut enzimlerin aktif kısımlarındaki prokaryotik ve ökaryotik çekirdeklerde bulunur. Pek çok deneysel çalışma göstermiştir ki,

Secys ribosome-mediated protein sentezinde kullanılan bir amino asittir (156). UGA tarafından kodlanmıştır. Önceleri bir stop kodon olarak düşünülmüş ancak şimdi fark edildiği üzere, kendisine yakın DNA dizilerine bağlı olarak 2 farklı fonksiyona sahiptir. Bu proses için 22, 52, 78 mRNA selenosistein ekleme dizisi (SECIS elementi) ve selenosistein tRNA gibi 2 RNA yapısına ihtiyaç duyulmaktadır (158,159). SECIS'ler bir gövde-döngü yapıya sahiptir ve UGA kodonlarındaki kotranslasyonel selenosistein inkorporasyon işleminin yönlendirilmesinde kullanılan ökaryotik selenoprotein mRNA'larında bulunur. Selenosistein glutatyon peroksidaz, iototironin deiodinaz, selenoprotein P, selenoprotein W ve tioredoksin redüktaz gibi selenoproteinlerde bulunur (154,157).

Selenyum oksidan stresine karşı organizmayı korumaya yardımcı olur ve tiroid hormonlarının sentezlenmesi işlemi ve metabolizmasında yer alır. Çok sayıda selenoprotein tespit edilmiş ve belirli fonksiyonlara sahip oldukları ortaya çıkarılmıştır (162,163). Dört farklı glutatyon peroksidaz, 3 farklı iototironin deiodinaz ve tioredoksin redüktaz içerirler (162,164). Glutatyon peroksidaz, hidrojen peroksit, fosfolipit hidroperoksit ve diğer serbest hidroperoksitlerin yıkımında katalizör görevi üstlenir.

2.3.2. Etki mekanizması

Metabolizma

Selenyum ilk olarak 1817 yılında Jons Jacob Berzelius tarafından keşfedilmiştir (157). Selenyumun en önemli diyetel formları seleno amino asitlerdir. Selenometyonin bitkilerden elde edilirken, selenosistein hayvansal kaynaklardan elde edilir. Selenyumun inorganik formları genellikle ek katkı maddeleri ve deneysel diyetlerle sağlanır. Selenyum, gastrointestinal sistemde çok iyi emilir (>%50) ve emilim açıkça düzenli değildir. Emilim mekanizması ile ilgili çok az şey bilinmektedir fakat selenometyonin, metyonin ile aynı mekanizma yardımı ile emilmektedir. Selenyum

homeostazisi, ürener sistem üzerinden boşaltılması düzenlenerek sağlanır. Ayrıca, yüksek miktarlarda selenyum alımı, nefes verilmesi sırasında uçucu selenyum formlarının dışa atılmasına neden olmaktadır.

Besinlerin selenyum içeriği büyük ölçüde değişim göstermektedir ve besinin protein miktarı ve yetiştirildiği toprağın selenyum içeriği ile doğru orantılıdır. Selenyum bileşikleri havada, suda erimiş olarak, toprak ve kayalarda bulunur. Böylece buralardan bitkilere, mantarlara, bakterilere ve insanlara geçer, ve sonra tekrar doğaya döner. Başta karaciğer ve böbrek olmak üzere insan ve hayvanların hemen birçok dokusunda bulunmaktadır. Ayrıca deniz ürünleri ve yumurta yapısında bulunur. Besinlerdeki selenyum miktarları ile ilgili çalışmaların gösterdiğine göre: taze organ etleri ve deniz ürünlerinde 0.4-1.5 µg/g, kas etlerinde 0.1-0.4 µg/g, tahıl tanelerinde <0.1- >0.8 µg/g, süt ürünlerinde 0.1-0.3 µg/g, meyve ve sebzelerde ise <0.1 µg/g olarak bulunmaktadır. Günlük diyetlerle alınan miktar, bulunulan coğrafi bölgedeki selenyum miktarına bağlıdır. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki incelemeler göstermiştir ki, günlük selenyum alım miktarı 83 ile 129 µg/d' dir (165). Yeni Zelanda ve Finlandiya gibi selenyum'un az bulunduğu yerlerde günlük alım miktarları daha azdır. Keshan hastalığı'nın sık görüldüğü Çin'deki bölgede ise günlük selenyum alımının 10 µg/d olduğu rapor edilmiştir. Diğer yandan, selenyum bakımından zengin topraklarda yaşayanların günlük yüksek miktarda selenyum aldığı belirlenmiştir. Örneğin endemik selenozis'in görüldüğü Çin'in bir bölgesinde bu miktarın 6.7 mg/d'ye kadar çıktığı rapor edilmiştir. Erkek ve kadınlar için RDA miktarı sırasıyla 70 ve 55 µg/d'dir.

Klinik önemi

Çin'de öncelikli olarak çocukları ve anne olabilecek yaşta kadınları etkileyen bir endemik kardiyomiyopati olan Keshan hastalığı, selenyum eksikliği ile ilişkilendirilmiştir. En çok bilinen belirtileri zihinsel karışıklık, halsizlik, iştah kaybı, kusma, üşüme hissi, normal olmayan elektrokardiyogramlar, kardiyojenik şok, dilate kardiyomiyopati ve yüksek kan

basıncına bağı kardiyak arrestdir. Bu bölgelerdeki beslenme selenyum açısından çok düşük seviyededir ve hastalar glutatyon peroksidaz aktivitelerine ve kontrol seviyelerinden %30-%40 daha düşük saç ve serum selenyum konsantrasyonlarına sahiptir. Geniş katımlı çalışmalarda, ilave selenyum katkısının Keshan hastalığını önemli ölçüde kontrol altına aldığı görülmüştür. Selenyum dışında, bu hastalığın etyolojisinde protein alımı ve viral enfeksiyon gibi başka faktörler de etkili olabilir.

Gençlik ve gençlik öncesi yaşlarda yakalanılan bir endemik osteoartrit olan Kashin-Beck hastalığı, Çin'de düşük selenyum seviyesi ile ilişkilendirilen başka bir hastalıktır. Bu hastalığın gerçek nedeni bilinmemektedir ve mineral dengesizliği ve içme sularındaki organik kirlilikler gibi başka faktörler de buna neden olabilir. Selenyum katkısı yapılmadan damardan beslenen birkaç hastada kardiyomyopati ve iskeletsel kas zayıflığı gözlemlenmiştir (166). İlave selenyum ihtiva etmeyen sıvı alma yöntemi ile beslenen hastalarda yukarıdaki belirtileri göstermeyen pek çok düşük plazma ve kan selenyum konsantrasyonları ve düşük glutatyon peroksidaz aktiviteleri rapor edilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalar, mevcut düşük selenyum miktarı ve düşük selenyum alımı ile kanser ve kardiyomyopati vakalarındaki artış arasında ilişki kurulmuştur. Hayvan modelleri ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalar, selenyumun tümörögenesis'e karşı koruyucu bir etkisi olduğunu göstermiştir. Ancak, kanser veya kalp hastalıklarında selenyumun oynayabileceği rolün ne olduğunu açığa kavuşturmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Kronik selenozis veya selenyum zehirlenmesi, saç ve tırnak dökülmesi, deri lezyonları, diş kaybı ve sinir sistemi anormallikleri ile ortaya çıkar. Akut selenyum zehirlenmesinin en çok bilinen belirtileri mide bulantısı, kusma, saç dökülmesi, tırnak düşmesi, sinirlilik hali, yorgunluk ve periferik nöropati'dir.

Selenyum Alımı ile İlgili Laboratuvar Değerlendirmeleri

Kan ve idrar tahlillerinde belirlenen selenyum miktarları vücuttaki selenyum miktarının belirlenmesi açısından faydalıdır. Plazma ve serum'daki selenyum konsantrasyonlarının ayrı ayrı tespit edilmesi, tüm kandaki oranın tespit edilmesine göre daha hassas sonuçlar verebilir. Çin'de yapılan çalışmalarda saç'taki selenyum konsantrasyonunun kandaki oran ile benzer olduğunu göstermiş ve saç'taki selenyum oranı, selenyum düşüklüğü riskinin belirlenmesinde kullanılmıştır.

Eritrosit glutatyon peroksidaz aktivitesi gösteren testler kandaki selenyum oranı ile ilişkili olup selenyum durumunun tespiti için kullanılan fonksiyonel bir testtir. Plazmadaki en büyük selenyum tutucusu protein olan selenoprotein P'nin tespiti de selenyum nutrisyonel değerinin belirlenmesi için kullanışlı ve hassas bir test yöntemidir.

Analitik Metodoloji

Biyolojik örneklerdeki selenyum miktarının belirlenmesinde en popüler teknikler NAA, spektrofotometri ve AAS'dir (167,168). Selenyum, kovalent organik bileşikler kurma özelliğine sahiptir. Bu özellik, onun analitik olarak tespitine iki şekilde etki eder (1) . Organoselenyum formları çok uçucu olma özelliğine sahiptir ve örnek hazırlama işlemleri esnasında kolaylıkla kaybolabilirler (2). Selenyum örneğinin uçucu hidrat forma kolaylıkla indirgenebilmesi, AAS Hidrat Jenerasyon Tekniği ile mevcut selenyum miktarının belirlenebilmesini sağlamaktadır. Biyolojik örneklerdeki selenyum miktarının belirlenmesinde önerilen yöntemler, deuterium arc veya Zeeman etkisi arka plan düzeltilmesinden herhangi birini kullanan alevsiz AAS yöntemi ve spektrofotometri'dir. Kandaki selenyum değerlerini etkileyen faktörler değerlendirilmiştir (169,170).

Sağlıklı yetişkinlerden alınan örneklerdeki bildirilmiş selenyum miktarları: Tüm kanda 58-234 µg/L (0,74-2.07 µmol/L), eritrositlerde 75-240 µg/L (0,95-3.05 µmol/L), serum veya plazmada 46-143 µg/L (0,58-1.82 µmol/L), idrarda 7-160 µg/L ve saçta 0.2-1.4 µg/g (2.5-17.8 µmol/g) (171,172). Kan ve dokudaki selenyum içerikleri coğrafi bölgedeki şartlara bağlı olarak farklılıklar gösterebilir.

Gastrointestinal kanser hastalarında, hamilelik sırasında ve protein-kalori dengesiz beslenmelerinde düşük kan selenyum konsantrasyonları gözlemlenmiş olmakla birlikte, retiküloendotelyal neoplazi hastalarında yüksek değerler rapor edilmiştir (173).

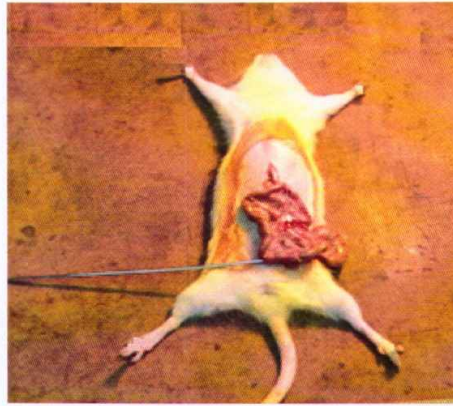
GEREÇ ve YÖNTEM

3.1.HAYVANLAR VE YEMLERİ

Çalışma ortalama ağırlıkları 300 ± 20 gr olan, her iki cinsteki 40 adet Wistar tipi albino ratla yapıldı. Ratlar uygun kafeslerde ve $23 \pm 2^{\circ}$ C sıcaklıkta, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık döngüsünde takip edildi. Ratlar için özel üretilmiş pelet yem ile beslenen ratların istedikleri kadar su içmelerine izin verildi. Ratların beslenmesi, bakımı ve deneysel çalışmalar Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları Ünitesinde gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil edilen ratlar rastgele kontrol, I(İnvajinasyon), IR(İnvajine-dezinvajine) ve IR-Se (Selenyum) grubunda her biri 10 adet olmak üzere dört gruba ayrıldı.

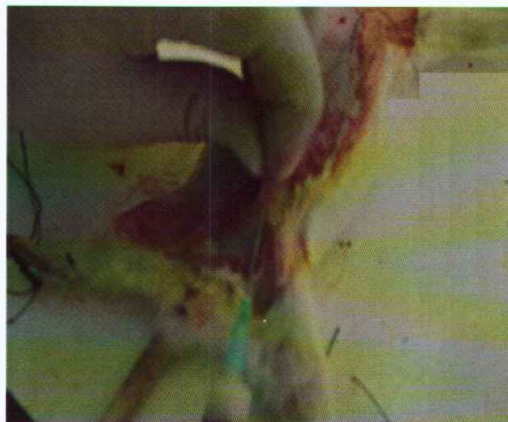
3.2. CERRAHİ İŞLEM

On iki saatlik açlığın ardından operasyona alınan ratlara, ketamin hidroklorür (Ketalar®, Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) (35mg/kg) intramuskuler verilerek genel anestezi sağlandı. İnsizyon yeri povidon iyot (Betadine®) ile silinerek steril örtümü takiben orta hat insizyonla abdomene girilerek; İleoçekal valvden 20 cm proksimalde proksimal barsak segmenti daha distaldeki barsak lümeni içine stile yardımıyla itilerek yaklaşık 2 cm. uzunluğunda invajinasyon segmenti oluşturuldu. (Şekil 3.1)



Şekil 3.1 Çalışmada oluşturulan "invajinasyon modeli"

1. grupta sham grubu olarak laparotomi yapıldı. İkinci grupta ise invajinasyon oluşturulup ardından, 4 saat iskemi yapıldı daha sonra iskemik segment alındı. 3. grupta ise invajinasyon modeli oluşturulup, 4 saat boyunca intestinal iskemi yapıldı Ardından redüksiyon yapılarak 4 saat sonra barsak segmenti rezeke edildi. 4. grupta ise 4 saatlik invajinasyon oluşturuldu. Redüksiyondan 20 dakika önce 0.2 mg/kg selenyum (sodium selenate, Aldrich, USA) %0.9 NaCl ile dilüe edilerek intraperitoneal olarak uygulandı.



Şekil 3.2 Selenyumun intraperitoneal olarak verilmesi

İşlem sonrasında 4.saatte barsak segmenti eksize edildi ve oluşacak hasarın tespiti için; biyokimyasal olarak oksidatif hasar belirteçleri (Katalaz, Glutasyon peroksidaz (GpX), Superoksit dismutaz(SOD) ve malondialdehit (MDA) değerlendirildi. Histopatolojik olarak da intestinal hasar incelendi.

3.3. KAN VE DOKU ALINMASI

Her bir doku biyokimyasal ve patolojik çalışmalar için ikiye ayrıldı. Biyokimyasal çalışmalar için dokular, buz üzerinde durmakta olan numaralandırılmış, içerisinde %0,09'luk NaCl solüsyonu bulunan düz tüplere konuldu. Ölçümler yapılana kadar dokular derin dondurucuda (Nuaire, -85°C Ultralow Freezer, England), -85°C'de saklandı. Histopatolojik çalışmalar için ise dokular %10'luk tamponlu formol solüsyonunda, numaralandırılmış şişelerde tespit edildi.

3.4. BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

Doku homojenizasyonu için intestinal dokular -85°C derin dondurucudan çıkarıldıktan sonra 100 ml 0.02 M EDTA içinde, Micra D-8 Homojenizatör'de (ART - moderna Labortechnik, Mülheim, Hügelheim, Germany) 20.000 devirde homojenize edildi. Homojenizasyondan sonra, Nüve NF 1000 R santrifüj cihazında 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen üst fazdan Malondialdehit (MDA), GpX (Glutasyon peroksidaz), Katalaz ve SOD (Süperoksit Dismutaz) çalışıldı.

3.4.1. MDA ÖLÇÜMÜ

MDA ölçümünde reaktif olarak %8,1 w/v lauryl sülfat, pH 3,5 %20 v/v asetik asit, %0.53 w/v TBA, 1/15 v/v butanol-pyridine kullanıldı. Standart

olarak 82 mikrolitre trimetoksi propan (TMP), 40 ml distile su ve 40 damla konsantre HCl kullanıldı ve 50 ml'ye tamamlandı. Bundan 100 nmol/ml dilüsyon hazırlandı. Bu standarttan 50 nmol/ml, 25 nmol/ml, 12,5 nmol/ml, 6,25 nmol/ml olacak şekilde dilüsyonlar hazırlandı, 95°C'de bir saat bekletildi. Numune ve standart içine lauryl Sülfat, Asetik Asit, TBA ve distile su eklenip karıştırıldı. Nüve NF 1000 R santrifüj cihazında 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen üst faz 532nm-630 nm dalga boyunda Spektrofotometre'de (μ Quant Bio-tek Instruments, USA) absorbans ölçümü yapıldı. Sonuçlar μ mol/L protein cinsinden belirtildi.

3.4.2. SOD ölçümü

SOD'un total aktivite ölçümü Sun ve arkadaşlarının tanımladığı metod ile yapılmıştır (174). Bu metod temelde bir süperoksit düzenleyici olan, ksantin-ksantin oksidaz sistemi tarafından NBT (Nitro Blue Tetrazolium) azalmasının inhibisyonuna dayalıdır. 1ml etanol kloroform ile aynı volümdeki örneğin 4°C'de 30 dakika 4000 devirde santrifuje edilmesi sonrası süpernatanın etanol fazında aktivite belirlendi. Formazanın üretimi 560nm (UV-1601 Shmadzu) de belirlendi. SOD 'nin bir ünitesi NBT azalma oranında %50 inhibisyona yol açan enzim miktarı olarak tanımlandı. SOD aktivitesi Ünite/gr protein cinsinden belirtildi.

3.4.3. Katalaz ölçümü

Serumdaki katalaz aktivitesinin ölçümü için Aebi metodu kullanıldı (175). Bu metoda göre reaksiyon karışımı içindeki 50 mM potasyum fosfat tamponu (pH:7) ile, 30mM Hidrojen peroksitten oluşuyordu. H_2O_2 dekompozisyonu 240 nm (UV-1601 Shimadzu) absorbansın 30 dakika içinde azalması ile takip edilmiştir. Her bir ünite zamanı başına düşen absorbanstaki

farklılık katalaz aktivitesi ölçümü olarak değerlendirildi ve bu enzim aktivitesi mikrogram/mgr cinsinden belirtildi.

3.4.4. GpX(Glutatyon peroksidaz) ölçümü

Glutatyon peroksidaz düzeyleri Flohe ve Gunzler metodu ile belirlendi (176). Enzim reaksiyonu; 50mM potasyum fosfat tampon,0.2 M EDTA,2 mM NADPH, 0,1 M redükte glutatyon (GSH), 0,4 M sodyum azid,10 U/ml glutatyon redüktaz ve uygun miktarda örnek içeren tüpe 10 mm H₂O₂ eklenmesi ile başlatıldı. NADPH oksidasyonuna bağlı absorbansdaki azalma 340nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü ve aktivite Ünite/gr protein cinsinden belirtildi.

3.5. PATOLOJİK DEĞERLENDİRME

İntestinal doku %10'luk formol solüsyonunda tespit edildi. Dokular uygun şekilde bloklara yerleştirildikten sonra Ototeknikom cihazına konuldu. Ototeknikom cihazında 4 kez absölü alkol, 3 kez alkol, propanol ve metanol solüsyonu ve 3 kez ksilen olmak üzere yaklaşık 12-13 saat süren 10 işleminden geçirildi. Ertesi sabah cihazdan alınan dokular parafinde bloklandı. 4-5 mm kalınlığında kesitler alınarak Haematoxylin-Eosine boyama prosedürüne göre boyandı. Preparatlar Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Laboratuvarında, grup farkı bildirilmeyen bir araştırmacı tarafından ışık mikroskobu (Leica, Germany) altında, histopatolojik değerlendirmede Chiu ve arkadaşlarının skorlama sistemi kullanılarak değerlendirildi (177). Buna göre

Grade 0: Normal mukozal villus.

Grade I: Subepitelyal bölgede kapiller konjesyon

Grade II: Subepitelyal bölgede orta derecede genişleme ve epitelyal ayrılma

Grade III: İleri derecede epitelyal ayrılma

GradeIV: Lamina propriada hücre sayısında artış ve soyulma

Grade V: Lamina propriada kayıp, hemoraji ve ülserasyon olarak değerlendirildi.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 15 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Grupların MDA, GpX, SOD, CAT seviyeleri bulunup, gruplar arasındaki farkların saptanmasında Kruskal Wallis testi, anlamlı gruplar arasındaki farkların saptanmasında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. " p" değeri 0.05'den küçük olanlar anlamlı kabul edildi.

3.7. ETİK KURUL

Bu çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 17.10.2006 tarih ve 2006/ 79 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

3.8. KULLANILAN KİMYASAL MADDELER

- a. Selenyum (sodium selenate, Aldrich, USA)
- b. Ketamine (Ketalar[®], Eczacıbaşı)
- c. Etilendinitriltetraasetikasit, disodyum tuzu (EDTA)
- d. Lauryl sülfat = Dodesil sülfat
- e. Asetik Asit
- f. Tiyobarbitürik asit (TBA)
- g. Butanol-pyridine

- h. Trimetoksi propan(TMP)
- i. Hidroklorik asit (HCl)
- j. Tris Tampon
- k. Dinitro-2-Nitrobenzoik asit (DTNB)
- l. Glutasyon (GSH)
- m. Vanadyum klorür (VCl_3)
- n. Sulfanilamid
- o. N-(1-Naptil) Etilendiamin Dihidroklorit (NEDD)
- p. Sodyum Nitrat
- q. Absolü alkol
- r. Propanol
- s. Metanol
- t. Ksilen
- u. Haematoxylin-Eosine

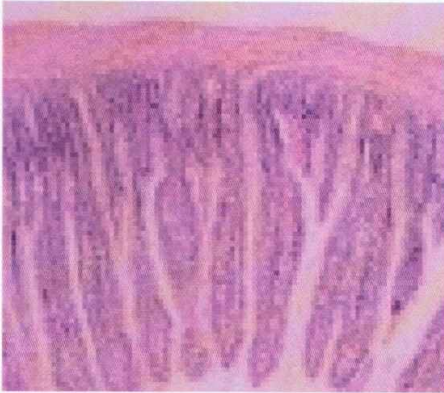
3.9. KULLANILAN CİHAZLAR

- a. Derin Dondurucu (-85°C) (Nuaire, -85°C Ultralow Freezer, England)
- b. Homojenizatör (Micra D-8, ART- moderna Labortechnik, Mülheim, Hügellheim, Germany)
- c. Soğutmalı Santrijüj (Nüve NF 1000 R)
- d. Spektrofotometre (μ Quant Bio-tek Instruments Inc., USA)
- e. Ototeknikom Cihazı
- f. Işık Mikroskobu (Leica, Germany)

BULGULAR

4.1. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

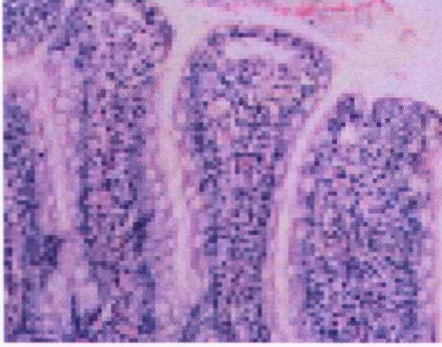
Kontrol (KG) , İnvajinasyon (IG), İnvajinasyon-dezinvajinasyon (IDG), ve Selenyum (SeG) gruplarında elde edilen ileum segmentleri histopatolojik olarak değerlendirilmiştir. Farklı evrelerdeki histopatolojik değişikliklere şekil 4.1'de örnek verilmiştir. Deney gruplarındaki histopatolojik evrelendirme dağılımı tablo 4.1.1'de özetlenmiştir.



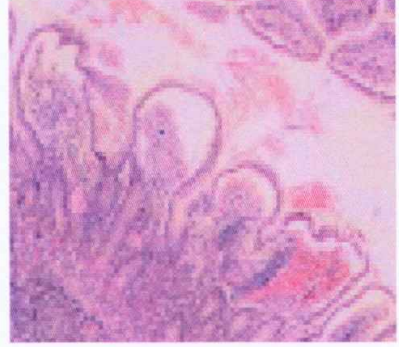
(a). Evre 0; Normal mukozal villus



b). Evre I; Subepitelyal bölgede kapiller konjesyon



(c). Evre II; Subepitelyal bölgede orta derecede genişleme ve epitelyal ayrılma



(d). Evre III; İleri derecede epitelyal ayrılma.



(e). Evre IV; Lamina propriada hücre sayısında artış ve soyulma.



(f). Evre V; Lamina propriada kayıp, hemoraji ve ülserasyon.

Şekil 4.1. Deneysel invajinasyon modelinde görülen evre 0 (a),evre I (b),evre II (c),evre III (d),evre IV (e), evre V (f) ait histopatolojik değişiklikler.

Kontrol grubunda 10 dokunun 9'u evre 0, 1'inde evre IV, IG grubunda 10 dokunun 2'sinde evre 0; 5'inde evre I, 1'inde evre II,1'inde evre III,1'inde evre V; IDG grubunda ise 10 dokunun 3'ünde evre 0, 2'sinde evre I ,2'sinde evre II ,1'inde evre III,2'sinde evre IV; SeG grubunda ise 1'inde evre 0 ,4'ünde evre I ,1'inde evre II,1'inde evre III,1'inde evre IV,2'sinde evre V histopatoloji bulunmuştur (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 Gruplara göre histopatolojik evrelerin dağılımı.

	Evre 0	Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV	Evre V
KG (n:10)	9 (%90)	-	-	-	1(%10)	-
IG (n:10)	2 (%20)	5 (%50)	1 (%10)	1 (%10)	-	1 (%10)
IDG (n:10)	3 (%30)	2 (%50)	2 (%20)	1 (%10)	2 (%20)	-
SeG (n:10)	1 (%10)	4 (%40)	1 (%10)	1 (%10)	1 (%10)	2(%20)

Deney gruplarına ait evrelerin ortanca ve $\pm$ SEM değerleri tablo 4.2'de belirtilmiştir.

Tablo 4.2 Grupların histopatolojik evrelerinin ortanca ve $\pm$ SEM değerleri

	Evre
KG (n:10)	0.00 (0-4)
IG (n:10)	1.00 (0-5)
IDG (n:10)	1.70 $\pm$ 1.56
SeG (n:10)	2.30 $\pm$ 1.82

Grupların evreleri karşılaştırıldığında kontrol grubu ile IG arasında ($p=0.004$) ve DIG arasında ($p=0.011$) anlamlı fark bulunmaktadır. İnvajinasyon ve İnvajinasyon-dezinvajinasyon yapılan deneylerde iskemik zedelenme evresi Kontrol grubuna göre artmış bulunmuştur. SeG ile Kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p=0.000$). Histopatolojik olarak evre bakımından SeG ile IG arasında ($p= 0.353$) ve IDG ($p=0,481$) istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamamıştır. Aynı zamanda IG ve IDG arasında da fark yoktur. ($p=0.796$)

4.2. BİYOKİMYASAL BULGULAR

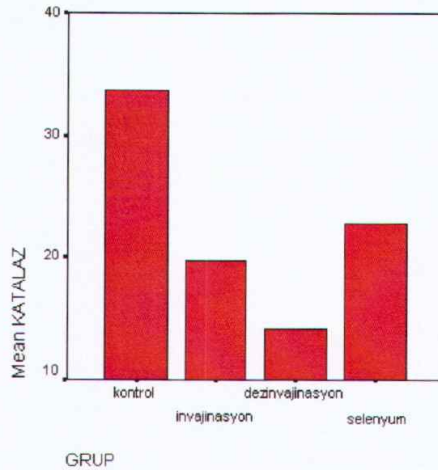
Kontrol, IG (İnvajine), DIG (İnvajine-dezinvajine) ve SeG (Selenyum) gruplarında Katalaz, SOD, GpX ve MDA değerlerinin ortalamaları ve $\pm$ SEM değerleri tablo 4.3.'de görülmektedir.

Tablo 4.3. Deney gruplarında katalaz, GpX,SODve MDA gruplara göre ortalama ve $\pm$ SEM değerleri

	Katalaz	G-Px (U/mg protein)	SOD(U/mg protein)	MDA (C nM/mg Prt)
KG	33,68 $\pm$ 7,00	86,10 $\pm$ 10,34	47,58 $\pm$ 8,47	1,17 $\pm$ 0,34
IG	19,89 $\pm$ 4,43	66,6 $\pm$ 6,64	29,13 $\pm$ 3,95	3.72 $\pm$ 0,75
IDG	14,17 $\pm$ 3,42	53,58 $\pm$ 6,17	25,10 $\pm$ 3,70	5.45 $\pm$ 0,91
SeG	22,80 $\pm$ 3,64	81,97 $\pm$ 12,47	43,21 $\pm$ 7,35	2,15 $\pm$ 0,54

4.2.1. Katalaz düzeyleri

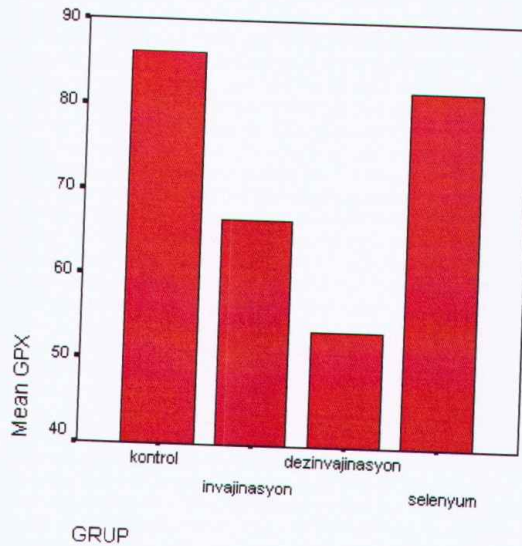
Gruplardan elde edilen katalaz düzeyleri Şekil 4.2.1’de verilmiştir. Kontrol grubuna oranla katalaz değerleri IG ($p= 0.000$),DIG ($p=0.001$) ve SeG ($p=0.001$) gruplarında anlamlı olarak azalmıştır. IG’unda katalaz düzeyleri DIG’a göre anlamlı olarak azalırken ($p=0.009$), SeG ile aralarında istatistiksel fark bulunmaktadır ($p=0.123$). SeG’da ise katalaz düzeyi DIG’e göre artmıştır ($p=0.000$).



Şekil 4.2. Gruplardan elde edilen katalaz düzeyleri

4.2.2. GpX düzeyleri

Gpx düzeyleri gruplar arası dağılımı şekil 4.3.'de görülmektedir. IG ($p=0.000$) ve DIG 'de ($p=0.000$) GpX düzeyi azalmakla birlikte Kontrol ile SeG GpXdüzeyleri arasında fark bulunmamaktadır ($p= 0.579$).



Şekil 4.3. GpX düzeylerinin gruplar arası dağılımı

GpX düzeylerinin gruplarda karşılaştırılması tablo 4.4 'de gösterilmiştir.

Tablo 4.4 GpX düzeylerinin gruplarda karşılaştırılması

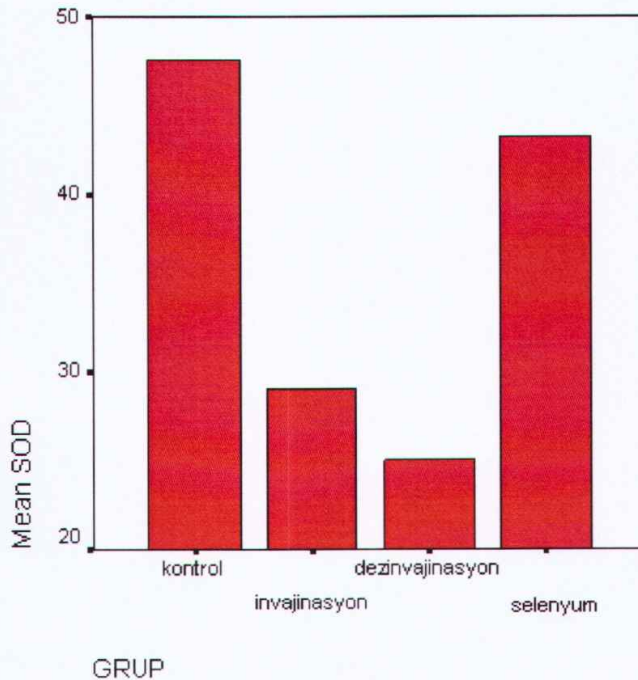
GpX	KG	IG	DIG	SeG
KG	X	$p=0.000^*$	$p=0.000^*$	$P=0.579$
IG	$p=0.000^*$	X	$p=0.000^*$	$P=0.07$
IDG	$p=0.000^*$	$p=0.000^*$	X	$p=0.000^*$
SeG	$p=0.579$	$p=0.000^*$	$p=0.000^*$	X

* İstatistiksel olarak anlamlı

Her bir gruptaki parametreler karşılaştırıldığında; GpX düzeylerinde Kontrol ve IG grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p=0.000$). Kontrol ve SeG grupları arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.579$). Kontrol ve DIG grupları arasında ($p=0.000$), IG ve DIG grupları arasında ($p=0.000$) PI ve PSe grupları arasında ($p=0.07$), IG ve DIG grupları arasında ($p=0.000$) istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur.

4.2.3. SOD düzeyleri

SOD düzeylerinin deney gruplarında dağılımı şekil 4.4'de görülmektedir. IG ($p=0.000$) ve DIG 'de ($p=0.000$) SOD değerleri kontrol grubuna oranla belirgin azalmıştır. Kontrol ve PSe grupları arasında ise anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,280$).



Şekil 4.4 SOD düzeylerinin deney gruplarında dağılımı

SOD düzeylerinin gruplar arasındaki karşılaştırılması tablo 4.5'de gösterilmektedir.

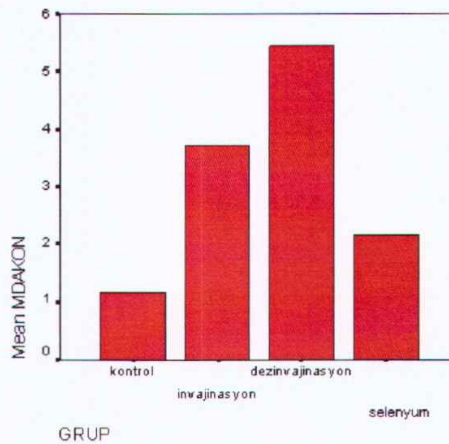
Tablo 4.5 SOD düzeylerinin gruplarda karşılaştırılması

SOD	KG	IG	DIG	SeG
KG	X	p=0.000*	p=0.000*	P=0.280
IG	p=0.000*	X	p=0.029*	P=0.000
IDG	p=0.000*	p=0.029*	X	p=0.000*
SeG	p=0.280	p=0.000*	p=0.000*	X

* İstatistiksel olarak anlamlı

4.2.4 MDA değerlerinde ise;

MDA düzeylerinin gruplarda dağılımı şekil 4.5 'de gösterilmiştir. Kontrol grubu ile tüm deney grupları arasında anlamlı fark bulunmaktadır ($p= 0.000$). Deney grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında tüm gruplar arasında anlamlı fark vardır ($p=0.000$) .



Şekil 4.5 MDA düzeylerinin gruplarda dağılımı

TARTIŞMA

İnvajinasyon, çocuk yaş grubunda cerrahi akut karın nedenlerindendir. İnvajinasyonda proksimal segmentte önce venöz staz oluşmakta, daha sonra arteriyel dolaşımın bozulması ile doku perfüzyonu etkilenmekte ve sonuçta dolaşım bozukluğuna bağlı olarak intestinal segmentte iskemi oluşmaktadır. Tedavide öncelikle baryumlu redüksiyon yöntemleri denenmektedir. Düzeltilemediği durumlarda cerrahi olarak redüksiyon yapılmaktadır. Eğer intestinal dolaşım yeterli ise redüksiyon yeterli olmakla beraber, gangren gelişen olgularda rezeksiyon ve anastomoz gerekmektedir. Redüksiyon sonrası intestinal segmentin dolaşımının yeniden düzenlenmesi ve doku hasarının önlenmesi rezeksiyonsuz tedavide temel amaçtır (2,3).

Dokuların metabolik işlevlerini sürdürebilmeleri için oksijene gereksinimleri vardır. Dokulara oksijen sunumu azaldığında, ATP üretimi azalır ve ATP depoları hızla tükenmeye başlar. ATP tüketimi, hücre işlevinin bozulmasına ve hücrelerin nekrozuna neden olur. İntestinal iskemide ATP'nin yıkım ürünü olan hipoksantin dokularda birikmeye başlar. Ayrıca barsak mukozasında yoğun miktarda bulunan ksantin dehidrogenaz, ksantin oksidaza dönüşür. İntestinal reperfüzyonda ise dokulara oksijen sunumu artar ve ksantin oksidaz oksijeni hızla serbest radikallere dönüştürür. Serbest radikaller, hücre içerisinde çok düşük miktarlarda bile yüksek derecede toksiktirler. Serbest radikaller, hücrelerin DNA, enzim, reseptör ve zar yapısına zarar vererek iskemik dokulardaki hasarın artışına neden olurlar (178).

İnvajinasyon ve redüksiyon sonrası intestinal dokuda iskemi reperfüzyon hasarı sebebiyle biyokimyasal ve morfolojik değişiklikler gelişir.

Oksidatif strese ve serbest oksijen radikallerine karşı sekonder savunma mekanizmaları içerisinde bir kısım antioksidanlar bulunmaktadır. İskemi reperfüzyon hasarını önlemek amacıyla kullanılan antioksidan ajanlar arasında vitamin C, mannitol, vitamin E, melatonin ve allopürinol'ün yer aldığına dair bilimsel çalışmalar bulunmaktadır (179). Serbest oksijen radikallerine bağlı olarak meydana gelen intestinal hasarın gösterilmesinde MDH, GSH, SOD, CAT, GpX değerleri incelenmiştir. Bu antioksidanların GSH, SOD, Katalaz düzeylerini artırması ve MDH değerini azaltması beklenmektedir. İskemi reperfüzyon hasarının değerlendirilmesinde önemli bir nokta da, intestinal mukozal fonksiyonların incelenmesidir. Kullanılan bu antioksidan maddelerin, aynı zamanda mukozal fonksiyonları da koruması beklenmektedir. Alfa tokoferol ve verapamil ile yapılan çalışmalar da bu ajanların mukozal fonksiyonları koruduğunu ortaya çıkarmaktadır. Bu çalışmada, antioksidan olarak kullanılan selenyumun invajinasyonda oluşan iskemi reperfüzyon hasarındaki histopatolojik değişikliklere ve oksidatif stres parametrelerine etkisi araştırılmıştır (177,180,181).

Daha önce yapılan invajinasyon modellerinde Wang ve arkadaşlarının 10mg/kg intraperitoneal olarak lipopolisakkarit vererek ratlarda 6 saat sonra invajinasyon oluşturduğu bilinmektedir (182). Bu çalışmada deneklerin %40'ında invajinasyon oluşturabilmişlerdir. Türkyılmaz ve arkadaşları da benzer invajinasyon modeli oluşturmuşlar ve %30'unda invajinasyon modeli elde etmişlerdir (183). Spiro ve arkadaşlarının oluşturduğu diğer bir model ise 5 gün günde 2 kez amoksisilin-klavulanat veya azitromisin gastrik lavajla verilerek antibiyotiğe bağımlı mezenter lenfadenopati oluşturarak invajinasyon modeli elde etmişlerdir. Sonuçta antibiyotik verilen ratların % 38-54'ünde invajinasyon oluşmuştur (184).

Bizim yaptığımız çalışmada ise bu modellerden farklı olarak stile, yardımı ile direk mekanik yolla invajinasyon modeli oluşturulmuştur. Diğer çalışmalardan farklı olarak tüm ratlarda invajinasyon elde edilmiş ve bu invajinasyon modeli ilk kez kullanılmıştır.

İnvajinasyonda ortaya çıkan iskemi-reperfüzyon hasarının önlenmesinde selenyum'un kullanıldığına dair bilgi bulunmamaktadır. Kalp, akciğer, böbrek ve sinir dokusu üzerindeki iskemi nedenli hasarların engellenmesinde selenyumun etkili olduğu bilinmekte olup, bunlarla ilgili çalışmalar bulunmaktadır (185).

Öztürk ve arkadaşları intestinal iskemi/reperfüzyon modelinde bakteriel translokasyonu önlemede ve iskemi sonrası ileal hasarın düzeltilmesinde selenyumun etkisini incelemişlerdir (186). İskemi modelini ise, süperior mezenterik arteri 30 dakika atravmatik mikrovasküler klempe ederek oluşturmuşlardır. Daha sonra bir gruba 3 gün sodyum selenat (0,2 mg/kg/gün intraperitoneal) verilmiş ve 24 saat sonra doku örnekleri alınarak histopatolojik olarak incelenmiştir. Biyokimyasal olarak ise MDA değerine bakılmış ve selenyumun iskemiye bağlı bakteriyel translokasyonu baskıladığı ve bunu lipid peroksidasyonu inhibe ederek yaptığı gösterilmiştir. İskemi nedeni ile meydana gelen doku hasarında birçok durumun tedavisinde selenyumun antioksidan ajan olarak kullanılabileceği bu sonuçlarla desteklenmiştir. Bu çalışmada, bahse konu çalışmadan farklı olarak selenyumun uzun dönem etkisi değil, erken dönemde (24 saat) etkisine bakılmıştır. Bu amaçla dört saatlik invajinasyon modeli sonrası redüksiyondan 20 dakika önce intraperitoneal selenyum verilerek 4 saat sonra elde edilen intestinal doku örneklerinde iskemik hasar yanıtına bakılmıştır.

Çalışmamızda uygulanan selenyum düzeyleri, literatürde diğer çalışmalarda uygulanan düzeylerle benzerlik göstermektedir.

Ansari ve arkadaşlarının ratlarda yaptığı çalışmada ise selenyumun serebral iskemik hasarı önlediği gösterilmiştir. İki saat iskemi sonrasında 22. saatte serebral doku örnekleri incelenmiştir (187). Ayrıca bu çalışmada selenyumun farklı dozları kullanılmıştır. İlk gruba 0.05 mg/kg, ikinci gruba 0.1 mg/kg ve üçüncü gruba da 0.2 mg/kg 7 gün selenyum verilmiştir. Daha sonra SOD, CAT, GpX, Glutasyon S transferaz, Monoaminooksidaz (MAO-A,MAO-

B) etkinlikleri belirgin derecede azalmış, tersine poli-ADP-ribozil aktivitesi ise artmış olarak bulunmuştur. Farklı dozlarda selenyum kullanılan gruplarda ise enzim aktiviteleri korunmuştur.

Yousuf ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serebral iskemi oluşturularak, ratların hipokampusunda iskemiye bağlı nöronal hasarı sınırladığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada intraselüler Ca, ATP, Hsp70, caspase-3 düzeylerine bakılmış ve selenyumun iskemik hücre ölümlerini sınırladığı gösterilmiştir (188).

Avlan ve arkadaşları ise testis torsiyonunda selenyumu incelemiştir. Bu çalışmada 4 saat torsiyon ve 4 saat detorsiyon yapıp, bizim çalışmamıza benzer olarak 0.2 mg/kg selenyum detorsiyondan 20 dakika önce intraperitoneal olarak verilmiştir. Biyokimyasal olarak MDA ve SOD düzeyleri ve histopatolojik olarak da dokudaki iskemi değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi iskemik dokuda artan MDA düzeyinin selenyum verilmesi ile lipid peroksidasyonunu önleyerek azaltması ve de endojen antioksidan enzim olan SOD'yi artırması ile testis dokusundaki iskemi azalttığı gösterilmiştir (190).

Karayaylalı ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada selenyumun renal dokuda iskemi reperfüzyon hasarına etkisi irdelenmiştir. Bu çalışmada farklı olarak selenyumun hem oral hem de uzun süre kullanımının etkileri incelenmiştir ve selenyumun lipid peroksidasyonu önleyerek renal hasarı azalttığı öne sürülmüştür (191). Selenyumun etkilerini değerlendirmede hem histopatolojik inceleme hem de renal dokuda MDA ve SOD düzeyleri ölçülmüştür. Bizim çalışmamızla benzer olarak selenyum verilen gruplarda MDA düzeyinde azalma ve SOD düzeyinde artma görülmüştür. Bu da iskemik hasarın önlenmesi sonucunu ve de selenyumun antioksidan ajan olarak kullanılabileceğini desteklemektedir. Ayrıca bizim çalışmamızda biyokimyasal parametreler olarak MDA ve SOD ile beraber diğer antioksidan enzim sistemi olan GpX ve de CAT düzeylerine de bakılmıştır. Selenyum GpX'in önemli bir bileşenidir. O nedenle GpX iskemi reperfüzyonu, değerlendirmede önemli bir parametredir. Aerobik mikroorganizmalar tarafından meydana gelen oksidatif ve nitrozatif doku

hasarını önlemede hayati bir role sahiptir. Oral olarak selenyum kullanılan çalışmalara göre daha kısa sürede benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Beyinde ve böbrekte oluşan hasarın histopatolojik bulgularının selenyum ile önlenmesi, selenyum'un mukozal hasarı engellediği yönünde sonucu ortaya koymaktadır. Fakat bizim çalışmamızda histopatolojik değerlendirmede selenyumun intestinal hasarı önlediği yönünde değişikliklere rastlanmamıştır. Bu sonuç selenyumun histopatolojik hasarı da önlediğine yönelik varsayımı desteklememektedir.

Kaçmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, daha önceki çalışmalarda iskemi reperfüzyonda temel problemin XO (ksantin oksidaz) reaksiyonlarının artması yüzünden oksijen radikallerinin fazla üretimi olduğu düşünülmüştür(192). Bizim çalışmamızın hipotezi ise, enzimatik antioksidan defans sisteminin hasarı önlemedeki rolü ve selenyumun bu sistemi aktive etmesi prensibine dayanmaktadır. İskemi durumunda enzimatik antioksidan defans sisteminin stoplazmik komponentleri olan SOD ve GpX baskılanmıştır. Lizozomal CAT aktive olmuştur. İskemi, oksidatif stres antioksidan enzimlerini kodlayan genin up regülasyonu ya da down regülasyonuna yol açabilir. Bütün bunlar için çeşitli zaman aralıkları bildirilmiştir. Bahsi geçen çalışmada farklı olarak GpX değeri düşmüş, ancak CAT değerleri yükselmiş olarak bulunmuştur (192). Bizim sonuçlarımız ise GpX düzeyinin yükseldiği yönündedir.

Sonuç olarak; burada invajinasyon ve redüksiyon sonrası gelişen iskemi reperfüzyon hasarının önlenmesinde selenyumun kullanıldığı ilk çalışma sunulmuştur. Selenyum, invajinasyona bağlı intestinal iskemik hasarda katalaz, SOD ve GpX düzeylerinin artmasına ve de MDA düzeyinin azalmasına neden olarak oksidatif hasarı önlemesine rağmen histopatolojik değişikliklere benzer etki etmemektedir.

Selenyumun invajinasyona bağlı intestinal hasarda etkinliğinin tam olarak açığa çıkarılması ve bulunan mevcut etkilerinin daha da artırılabilirliğinin gösterilmesi ve de klinikte kullanım alanı bulabilmesi için kombine tedavilerle yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır

SONUÇLAR

- 1) Bir stile yardımıyla barsak segmentlerinin iç içe geçirilmesi deneysel bir invajinasyon yöntemi olarak kullanılabilir.
- 2) İnvajinasyona bağlı mukozal hasarın önlenmesi amacıyla kullanılan selenyum'un oluşan histopatolojik zedelenmeyi önlemediği görülmüştür.
- 3) Selenyum invajinasyonda oluşan iskemi reperfüzyon hasarında GpX, Katalaz, SOD düzeylerinde artmaya, MDA düzeyinde azalmaya neden olarak etkili olmaktadır.
- 4) Selenyum'un bu etkisi, glutatyon peroksidaz enziminin bir parçası olmasına bağlıdır.
- 5) Selenyumun invajinasyona bağlı intestinal hasarda etkinliğinin tam olarak açığa çıkarılması ve bulunan mevcut etkilerinin daha da artırılabilirliğinin gösterilmesi ve de klinikte kullanım alanı bulabilmesi için kombine tedavilerle yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır

KAYNAKLAR

- 1) Granger DN, Korthuis RJ. Physiologic mechanisms of postischemic tissue injury. *Annu Rev Physiol*, 1995; 57: 311-332.
- 2) Bulger EM, Maier RV. Antioxidants in critical illness. *Arch Surg*. 2001; 136: 1201-1207.
- 3) Avlan D, Erdoğan K, Çimen B, Apa D, Cinel İ, Aksöyek S. The protective effect of selenium on ipsilateral and contralateral testes in testicular reperfusion injury. *Pediatr Surg Int*. 2005; 21: 274-278.
- 4) Arora AS, Gores JG The role of metals in ischemia reperfusion injury of the liver. *Semin Liver Dis*. 1996; 16: 31-38
- 5) Mayell MJ. Intussusception in infancy and childhood in Southern Africa. A review of 223 cases *Arch Dis Child*. 1972; 47: 20.
- 6) Stevenson RJ. Non-neonatal intestinal obstruction in children. *Surg North Am*. 1985; 65: 1217.
- 7) Bruce J, Huh YS, Cooney DR. Intussusception. Evolution of current management. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1987; 6: 663.
- 8) Fallat ME. Intussusception In Ashcraft KW et al (eds). *Pediatr Surgery*. W.B.Saunders Company, Philadelphia. 2000; 518-526.
- 9) Kim Y, Rhu J. Intussusception in infancy and childhood. Analysis of 385 cases. *Int Surg*. 1989; 74: 114.
- 10) Pang L. Intussusception revisited. Clinicopathologic analysis of 261 cases with emphasis on pathogenesis. *South Med J*. 1989; 82: 215.

- 11) Hamby LS, Fowler CL, Pokomy WJ. Intussusception. In Donnelan WL et al(eds): Abdominal Surgery of Infancy and Childhood. Harwood Academic Publishers. 1996; 41: 112.
- 12) Bower RJ, Kiesewetter WB. Colocolic intussusception due to hemangioma. J Pediatr Surg. 1977; 12: 777.
- 13) Jona JZ. Idiopathic colo-colic intussusception. J Pediatr Surg. 1986; 21: 449.
- 14) Ravitch MM. Intussusception. In Welch KJ, Randolph JG, Ravitch MM, O'Neill JA and Rowe MI (eds): Ped Surgery, Chicago, Year Book Medical Publishers Inc. 1986; 868-882
- 15) Auldist AW. Intussusception in a children's hospital review of 203 cases in seven years. Austr N Z J Surg 1970; 40:136.
- 16) Guo JZ, Ma Y, Zhou QH. Result of air pressure enema reduction of intussusception. 396 cases in 13 years. J Pediatr Surg. 1986; 21: 1201-1203.
- 17) Dennison WM, Shaker M. Intussusception in infancy and childhood. Br J Surg. 1970; 57: 679.
- 18) Court D, Knox G. Incidence of intussusception in Newcastle children. Br Med J. 1959; 2: 408.
- 19) MacMahon B. Data on the etiology of acute intussusception in childhood. Am J Hum Genet. 1955; 7: 430.
- 20) Reijnen JM, Festen C, Joosten HJM. Chronic intussusception in children. Br J Surg. 1989; 76: 815.
- 21) Ravitch MM, McCune RM. Intussusception in infants and children. J Pediatr. 1950; 37: 153.
- 22) Bell TM, Steyn JH: Viruses in lymph nodes of children with mesenteric lymphadenitis and intussusception. Br Med J. 1962; 2: 700.
- 23) Clarke EJ, Philips IA, Alexander Er. Adenovirus infection in intussusception in children in Taiwan. JAMA. 1969; 208: 1671.

- 24) Elechi EN, Elechi GN. Intussusception is floating caecum a causative factor? Analysis of 10 cases. *East Afr Med J.* 1990; 67: 779.
- 25) Chan YF, Roched D. Adenomyoma of the small intestine in children. *J Ped Surg.* 1994; 29: 1611.
- 26) Gonzales J. Myoepithelial hamartoma of the ileum. A rare cause of intestinal intussusception in children. *Eur J Pediatr Surg.* 1995; 5: 303.
- 27) Jain SK, Sharma M, Singla SK: Acute intussusception: Referral in relation to presentation and etiology. *BJCP.* 1990; 44: 28.
- 28) Cohen DM, Conard FU, Treem WR. Jejunojejunal intussusception in Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1992; 14: 101.
- 29) Crawshaw PA, Watson AR, Rance CH. Intussusception nephrosis and Drash syndrome. *Eur J Pediatr.* 1991; 150:813.
- 30) Cuning RP. "Painless" intussusception. *Br Med J.* 1962; 2: 239.
- 31) Goetting MF, Tiznado-Garcia E, Bakdash TF. Intussusception encephalopathy. An underrecognized cause of coma in children. *Pediatr Neurol.* 1990; 6:419.
- 32) Heldrich FJ: Lethargy as a presenting symptom in patients with intussusception. *Clin Pediatr.* 1986; 25: 363.
- 33) Zorludemir Ü, Yücesan S. ve Olcay I. İnvaginasyon. 168 hastanın klinik değerlendirilmesi. *Pedatrik Cerrahi Dergisi.* 1987; 2: 81-89.
- 34) Ein SH: Stephens CA. Intussusception. 354 cases in 10 years. *J. Pediatr Surg.* 1971; 6: 16-27.
- 35) Robb WAT and Souter W. Spontaneous sloughing and healing of intussusception: Historical review and report of a case. *Br J Surg.* 1962; 49: 542.
- 36) Lazar L. Interrupted air column in the large bowel on plain abdominal film. A new radiological sign of intussusception. *J Pediatr Surg.* 1995; 30: 1551.

- 37) Lee JM. Intussusception. Characteristic radiolucencies in plain abdominal radiograph. *Pediatr Radiol*. 1994; 25: 293.
- 38) Meradji M, Hussain SM, Robben SGF, et al. Plain film diagnosis in intussusception *Br J Radiol*. 1994; 67: 147.
- 39) Smith DS, Bonadad WA, Losek JD. The role of abdominal x-rays in the diagnosis and management of intussusception. *Pediatr Emerg Care*. 1992; 8: 325-327.
- 40) Sarihan H, Ding H, Abes M, Cay A, Serce K. İnvaginasyon tanısında ultrasonografinin yeri. *Pediatrick Cerrahi Dergisi*. 1996; 10 (1-2): 32-35.
- 41) Alford BA, McIlhenny J. The child with acute abdominal pain and vomiting. *Radiol Clin North Am*. 1992; 30: 441.
- 42) Barr LL. Sonography in the infant with acute abdominal symptoms. *Seminar In Ultrasound*. 1994; 15: 275.
- 43) Host S, Samuel E: Multiple concentric ring sign in the ultrasonographic diagnosis of intussusception. *Gastrointest Radiol*. 1978; 3: 307.
- 44) Kulkarni AB, Kawthekar S, Wasadkar PP. Ultrasonography in atypical and chronic intussusception. *Indian J Radiol Imag*. 1995; 5: 143.
- 45) Parienty RA, Lepreux JF, Cruson B. Sonographic and CT features of ileocolic intussusception. *Am J Radiol*. 1981; 136: 608.
- 46) Ong NT, Beasley SW. The leadpoint in intussusception. *J Pediatr Surg*. 1990; 25: 640-643; 1995; 25: 92.
- 47) Poznanski AK. Why I still use barium for intussusception. *Pediatr Radiol*. 1995; 25: 92.
- 48) Young DG. Intussusception. In O'Neill JA, Rowe MI, Grosfeld JL et al (eds): *Pediatric Surgery*, Mosby, St. Louis. 1998; 185–1198.
- 49) Hipsley P. Intussusception treatment by hydrostatic pressure: Based on an analysis of 100 consecutive cases so treated. *Med J Aust*. 1926; 2: 201–206.

- 50) Nordentoft JM. The value of the barium enema in the diagnosis and treatment of intussusception in children. *Acta Radiol.* 1943; 24: 484.
- 51) Ravitch MM, McCunc RM. Reduction of intussusception by barium enema. *Ann Surg.* 1948; 128: 904.
- 52) Ravitch MM. Intussusception in infancy and childhood. An analysis of seventy seven cases treated by barium enema. *N Engl J Med.* 1958; 259: 1058.
- 53) Retan GM: Non-operative treatment of intussusception. *Am J Dis Child.* 1927; 33: 765.
- 54) Hoy GR, Dunbar D, Boles ET. The use of glucagon in the diagnosis and management of ileocolic intussusception. *J Pediatr Surg.* 1977; 12: 939.
- 55) Fisher JK, Germann DR. Glucagon aided reduction of intussusception. *Radiology.* 1977; 122: 197.
- 56) Franken EA, Smith WL, Chemish SNM. The use of glucagon in hydrostatic reduction of intussusception. A double-blind study of 30 patients. *Radiology.* 1983; 146: 687-689.
- 57) Haase GM, Boles ET. Glucagon in experimental intussusception. *J Pediatr Surg.* 1979; 14: 664.
- 58) Jennings C, Kelleher J. Intussusception. Influence of age on reducibility. *Pediatr Radiol.* 1984; 14: 292.
- 59) Grasso SN. Transabdominally manually assisted reduction of pediatric intussusception. Reappraisal of this historical technique. *Radiology.* 1994; 191: 777.
- 60) Markowitz RI, Meyer JS. Pneumatic versus hydrostatic reduction of intussusception. *Radiology.* 1992; 183: 623.
- 61) Kuta AJ, Senator RM: Intussusception. Hydrostatic pressure equivalents for barium and meglumine sodium diatrizoate. *Radiology.* 1990; 175: 125.

- 62) Bakan V, Köseoğlu B, Önem Ö, Bilici S, Demirtaş İ. Çocuklarda kronik invajinasyon. Dört olgu sunumu. *Pediatric Cerrahi Dergisi*. 2001; 15(3): 130-133.
- 63) Marks RM, Sieber WK, Girdany BR. Hydrostatic pressure in the treatment of ileocolic intussusception in infants and children. *J Ped Surg*. 1966; 1: 566.
- 64) Minami A, Fujii K. Intussusception in children. *Am J Dis Child*. 1975; 129: 346.
- 65) Raffensperger JG. Intussusception. In Raffensperger JG (eds). *Swenson's Pediatric Surgery, Fifth Edition*, Connecticut, Apple-ten Langs. 1990; 221-229
- 66) Skipper RT, Boeckman CR, Klein RL. Childhood intussusception. *Surg Gynecol Obstet*. 1990; 171: 151.
- 67) Tangi VT, Bear JW, Reid IS. Intussusception in Newcastle in a 25 year period. *Aust N Z J Surg*. 1991; 61: 608.
- 68) Ein SH, Shandling B, Reilly BJ. Hydrostatic reduction of intussusceptions caused by lead points. *J Pediatr Surg* 21; 1986; 883-886.
- 69) Ein SH, Palder SB, Alton DJ, et al. Intussusception. Toward less surgery? *J Pediatr Surg*. 1994; 29: 433.
- 70) Connolly B, Alton Dj, Ein SH, et al. Partially reduced intussusception. When are repeated delayed reduction attempts appropriate? *Pediatr Radiol*. 1995; 25: 104.
- 71) Pierro A, Donnell SC, et al. Indications for laparotomy after hydrostatic reduction for intussusception *J Pediatr Surg*. 1993; 28: 1154.
- 72) Saxton V. Intussusception. A repeat delayed gas enema increases the non-operative reduction rate. *J Pediatr Surg*. 1994; 29: 588.
- 73) Fripp RR and Karabus CD. Intussusception in hemophilia. *S Afr Med J* 1977; 52: 617.

- 74) Riebel TW, Nasir R, Weber K. US guided hidrostatic reduction of intussusception in children. *Radiology*. 1993; 188: 513.
- 75) Rohrschneider WK, Troger J. Hydrostatic reduction of intussusception under US guidance. *Pediatr Radiol*. 1995; 25: 530.
- 76) Champoux AN, Del Beccaro MA, Nazar-Stewart V. Recurrent intussusception. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1994; 148: 474-478.
- 77) Kahle HR. Intussusception in children under two years of age. *Surgery*. 1951; 29: 182.
- 78) Woo SK, Kim JS, Suh SJ. Childhood intussusception. US guided Hydrostatic reduction. *Pediatr Radiol*. 1992; 182:77.
- 79) Aksöyek S, Boneval C, Çağlayan S ve ark. İnvajinasyonda pnömatik redüksiyon. *Pediatric Cerrahi Dergisi*. 1992; 6:85-89.
- 80) Jinzhe Z, Wang Y, Linchi W. Rectal inflation reduction of intussusception in infants. *J Ped Surg*. 1986; 21: 30.
- 81) Kirks D. Air intussusception reduction. "The winds of change". *Pediatr Radiol*. 1995; 25: 89-91.
- 82) Miller SF. Ability of flouroscopic images obtained during air enema to depict bad points and other abnormalities. *Radiology*. 1995; 197: 493.
- 83) Palder SB, Ein SH, Stringer DA. Intussusception. Barium or air. *J Pediatr Surg*. 1991; 26: 271.
- 84) Shiels WE, Maves CK, Hedlund GL. Air enema for diagnosis and reduction of intussusception. Clinical experience and pressure correlates. *Radiology*. 1991; 181: 169.
- 85) Stringer DA, Ein SH. Pneumatic reduction. Advantages, risks and indications. *Pediatr Radiol*. 1990; 20: 475-477.
- 86) Herman BE, Becker J. Recurrent acute intussusception. A survey. *Surg Clin N Am*. 1960; 40: 1009.

- 87) Fecteau A, Flageole H, Nguyen LT. Recurrent intussusception. Safe use of hydrostatic enema. *J Pediatr Surg.* 1996; 31: 859-861.
- 88) Doody DP, Foglia RP.. Intussusception. In Oldham KT, Colombani PM, Foglia RP, Skinner MA (eds). *Principles and Practice of Ped Surgery*, Lippincott Williams Wilkins, Philadelphia. 2005; 1297-1305.
- 89) Ein SH, Daneman A Intussusception. In Ziegler MM, Azizkhan RG, Weber TR (eds). *Operative Pediatr Surgery*. New York, McGraw-Hill, 2003; 647-655.
- 90) Sönmez K, Türkyılmaz Z, Demiroğulları B, Karabulut R, Numanoğlu VK, Başaklar AC, Kale N. İnvaginasyon Deneyimlerimiz. *Pediatric Cerrahi Dergisi.* 2002; 16(3): 112-116.
- 91) Stringer MD, Capps SN, Pablot SM. Sonographic detection of the lead point in intussusception. *Arch Dis Child.* 1992; 67: 529.
- 92) Yoo RP, Touloukian RJ. Intussusception in the newborn. A unique clinical entity. *J Ped Surg.* 1974; 9: 495.
- 93) Blair GK, Lee Jt, Dimmick JE: Postoperative intussusception in a premature infant. *J Ped Surg.* 1990; 25: 1194.
- 94) Beetenay F, Beasley SW, Campo JF, et al. Intussusception. Clinical prediction of outcome of barium reduction. *Aust N Z J Ped Surg.* 1988; 58: 899.
- 95) Filston HC. Other causes of intestinal obstruction. In Welch KJ, Randolph JG, Ravitch MM, O'Neill JA and Rowe MI (eds). *Pediatric Surgery*, Chicago, Year Book Medical Publishers, Inc. 1986; 895-900.
- 96) Janik JS. Nonischemic intussusception. *J Ped Surg.* 1977; 12: 567.
- 97) Page AC, Price JF, Salisbury JR: Chronic intussusception. *Arch Dis Child.* 1990; 65: 143.
- 98) Rees BI, Lari J. Chronic intussusception in children. *Br J Surg.* 1976; 63: 33.

- 99) Reijnen JM, Joosen HJM, de Boer HHM. Diagnosis and treatment of adult intussusception. *Am J Surg.* 1989; 158: 25.
- 100) Shekhawat NS, Prabhakar G, Sinha DD, et al. Nonischemic intussusception in childhood. *J Pediatr Surg.* 1992; 27: 1433.
- 101) Holcomb GW, Ross AJ, O'Neill JA. Postoperative intussusception Increasing frequency or increasing awareness? *South Med J.* 1991; 84: 1334-1339.
- 102) Olcay I, Zorludemir U. Idiopathic postoperative intussusception. 1989; 44: 86-87.
- 103) Brown PM, Thomfeldt R. Intussusception in the early post-operative period. *Am J Dis Child.* 1964; 107: 297.
- 104) Cox JA, Martin LW. Postoperative bowel obstruction. Ileus or intussusception? *Arch Surg.* 1973; 106: 263.
- 105) Dammert G, Votteler TP. Postoperative intussusception in the pediatric patient. *J Ped Surg.* 1974; 9: 817.
- 106) Mollitt DL, Ballantine W, Grosfeld JL. Postoperative intussusception in infancy and childhood. *Surgery.* 1979; 86: 402.
- 107) Zamir O, Hadari A, Arad I, et al. Intussusception in the premature infant. *Pediatr Surg Int.* 1986;1:197.
- 108) Zupancic JAF, Pennie RI, Issenman R Intussusception in a child with cytomegalovirus infection. *Ped Infect Dis J.* 1994 ;13:548.
- 109) Simon RA, Hugh TJ, Burtin AM. Childhood intussusception in a regional hospital. *Aust N Z J Surg.* 1994;64:699.
- 110) Grace PA. Ischemia-reperfusion injury. *Br J Surg.* 1994; 81: 637-647.
- 111) Braunwald E, Kloser RA. Myocardial reperfusion. A double edged sword. *J Clin Invest.* 1985; 76: 1713-1719.

- 112) Hyslop AP, Hinshaw DB, Halsey WA, Schraufstatter W, Sauerheber R. Mechanisms of oxidant mediated cell injury. *J Biochem.* 1988; 263(4): 1655-1675.
- 113) Hearse DJ, Humprey SM, Chain EB. Abrupt reoxygenation of the anoxic potassium-arrested perfused rat heart: a study of myocardial enzyme release. *J Mol Cell Cardiol.* 1973; 5(4): 395-407.
- 114) Mc Cord JM. Oxygen derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Eng J Med.* 1985; 312: 159-162.
- 115) Filho DW, Moacir AT, Bordin ALB, Tania BCP, Alberto B. Spermatic cord torsion, reactive oxygen and nitrogen species and ischemia-reperfusion injury. *Molecular Aspects of Medicine.* 2004; 25: 199-210.
- 116) Gonzalez-Flecho BS, Cutrin J, Boveris A. Time course and mechanism of oxidative stress and tissue damage in rat liver. Subjected to in vivo ischemia-reperfusion. *J Clin Invest.* 1993; 91: 456-464.
- 117) Cutrin JC, Boveris A, Zingara B, Corvetti G, Poli G. Insitu determination by surface chemiluminescence of temporal relationships between evolving warm ischemia-reperfusion injury in rat liver and phagocyte activation and recruitment. *Hepatology.* 2000; 31: 622-632.
- 118) Engler RL, Schmid-Schönbein GW, Pavelec RS. Leukocyte capillary plugging in myocardial ischemia and reperfusion in the dog. *Am J Pathol.* 1983; 111: 98-111.
- 119) Jerome SN, Smith CW, Korthuis RJ. CD 18- dependant adherence reactions play an important role in the development of the no-reflow phenomenon. *Am J Physiol.* 1993; 261: 479-483.
- 120) Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: Free radicals and tissue injury. *Labor Invest.* 1982; 47: 49-58.
- 121) Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull.* 1993; 49(3): 481-493.

- 122) Slater TF. Free radical mechanisms in tissue injury. *J of Biochemical*. 1984; 222: 1-15.
- 123) Hinder RA, Stein HJ. Oxygen derived free radicals. *Arch Surg*. 1991; 126: 104-105.
- 124) Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry and role in human disease. *The Am J of Med*. 1991; 91: 14-22.
- 125) Zimmerman BJ, Granger DN. Reperfusion injury. *Surg Clin North Am*. 1992; 72: 65-69.
- 126) Vallyathan V, Shi X. The role of oxygen free radicals in occupational and environmental lung disease. *Environmental Health Perspectives*. 1997; 105(Suppl 1): 165-177.
- 127) Oredsson S, Plate G, Qvarfordt P. Experimental evaluation of oxygen free radical scavengers in the prevention of reperfusion injury in skeletal muscle. *Eur J Surg*. 1994; 160: 97-103
- 128) Mc Cord JM. Human disease, free radicals and the oxidant-antioxidant balance. *Clin Biochem*. 1993; 26: 351-357.
- 129) Halliwell B, Okezie IA. DNA damage by oxygen-derived species. Its mechanism and measurement in mammalian systems. *FEBS Lett*. 1991; 281: 9-19.
- 130) Welbourn CRB, Goldman G, Paterson IS, Valeri CR, Shepro D. Pathophysiology of ischemia reperfusion injury: central role of the neutrophil. *Br J Surg*. 1991; 78: 651-655.
- 131) Susman MS, Bulkey GB. Oxygen-derived free radicals in reperfusion injury. *Methods Enzymol*. 1990; 186: 711-723.
- 132) Carden DL, Smith JK, Korthuis RJ. Neutrophil-mediated microvascular dysfunction in postischemic canine skeletal muscle. (Role of granulocyte adherence). *Circulation Research*. 1990; 66: 1456-1440.

- 133) Lee C, Kerrigon CL. Neutrophil localization following reperfusion of ischemic skin flaps. *Plast Reconstr Surg.* 1992; 89: 910-916.
- 134) Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Mimoza Yayınları. 1995.
- 135) Yalçın AS. Serbest radikaller ve patolojik etkileri. *Sendrom.* Ekim 1992; 40-43.
- 136) Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem.* 1995; 41(2): 1819-1828.
- 137) Clarkson PM, Thompson HS. Antioxidants. What role do they play in physical activity and health. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72: 637-646.
- 138) Lee SH, Blair IA. Oxidative DNA damage and cardiovascular disease. *Trends Cardiovascular Medicine.* 2001; 11: 148-155.
- 139) Cuzzocrea S, Riley DP, Caputi AP, Salvemini D. Antioxidant therapy. A new pharmacological approach in shock, inflammation and ischemia/reperfusion injury. *Pharm Rev.* 2001; 53(1): 135-159.
- 140) Shringarpure R, Davies KJ. Protein turnover by the proteasome in aging and disease. *Free Radic Biol Med.* 2002; 32(11): 1084-1089.
- 141) Beckman KB, Ames BN. The free radical theory of aging matures. *Phy Rev.* 1998; 78: 547-581.
- 142) Schhoenberg MH, Beger HG, Focus MD. Reperfusion injury after intestinal ischemia. *Critical Care Med.* 1993; 21(9): 1376-1386.
- 143) Cross CE, Halliwell B, Borish ET. Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med.* 1987; 526-545.
- 144) Halliwell B, Gutteridge JMC. The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch of Bioch and Biophy.* 1990; 280(1): 1-8.
- 145) Sies H. Strategies of antioxidant defence. *Eur J Biochem.* 1993; 215: 1220-1224.

- 146) Guemuri L, Artur Y, Herbeth B, Jeandel C, Cuny G, Siest G. Biological variability of superoxide dismutase, glutathione peroxidase and catalase in blood. *Clin Chem.* 1991; 37(11): 1932-1937.
- 147) Zimmerman BJ, Granger DN. Mechanisms of reperfusion injury. 1994; 307(4): 234-292.
- 148) Dryden J. The threat of oxidant injury. Chapter 3. the ICU Book Second Edition, edited PL Morino Williams&Wilkins Comp. 1998; 32-49.
- 149) Demir S, Erden Mİ. Pentoxifylline and N-acetylcysteine in hepatic ischemia/ reperfusion injury. *Clinica Chemica Acta.* 1998; 275: 127-135.
- 150) Todisco T, Polidori R, Rossi F, Iannacci L, Bruni B, Fedeli L, Palumbo R. Effect of N-acetylcysteine in subjects with slow pulmonary mucociliary clearance. *Eur J Respir Dis Suppl.* 1985; 139: 136-41.
- 151) Forman MB, Puett DW, Cates CU, McCroskey DE, Beckman JK, Greene HL, Virmani R. Glutathione redox pathway and reperfusion injury. Effect of N-acetylcysteine on infarct size and ventricular function. *Circulation.* 1988 Jul; 78(1): 202-213.
- 152) Ursini F, Bindoli A. The role of selenium peroxidases in the protection against oxidative damage of membranes. *Chem Phys Lipids.* 1987; 44: 255-276.
- 153) Gupta R, Singh M, Sharma A. Neuroprotective effect of antioxidants on ischemia and reperfusion induced cerebral injury. *Pharmacol Res.* 2003; 46: 171-177.
- 154) Anderson RA, Polansky MMJ, Bryden NA. Effects of supplemental chromium on patients with symptoms of reactive hypoglycemia. *Metabolism.* 1987, 36: 351-355.
- 155) Levander. O.A. Burk, RF. Selenium. In. *Present Knowledge in Nutrition.* 7th ed. E.E. Zieeler, J.F. Filer, Jr. Eds. Washington, DC, ILSI Pres. 1996; 320-328.

- 156) Robberecht H. Deelstra. H. Factors influencing blood selenium concentration values: a literature review. *JTrace elem. Electrolytes Health Dis.* 1994; 8: 129-143.
- 157) Shamberger RJ. Selenium metabolism and function. *Clin Physiol Biochem.* 1986, 4: 42-49.
- 158) Spallholz JE. On the nature of selenium toxicity and carcinostatic activity. *Free Radic Biol Med.* 1994; 17: 45-64.
- 159) Stadtman TC. Selenium biochemistry selected topics. *Adv Inorg Biochem.* 1994;10: 157-175.
- 160) Stadtman. TC; Selenium biochemistry. *Ann Rev Biochem.*1996;65:83-100.
- 161) Mizutani T, Yamada K. Biosynthesis of selenocysteine the 21st amino acid, *Seikagaku.* 1994; 66: 525-530.
- 162) Gladyshev VN, Jeang KT, Stadtman TC. Selenocysteine, identified as the penultimate C-terminal residue in human T-cell thioredoxin reductase, corresponds to TGA in the human placental gene. *Proc Natl Acad Sci, USA,* 1996; 93: 6146-6151.
- 163) Levander OA, Burk RF. Selenium In Present Knowledge In Nutrition. 1996; 320-328.
- 164) Arthur J, Beckett GJ: Roles of selenium in type I iodothyronine 5'deiodinase and in thyroid hormone and iodine metabolism. In. RF. Burk, Ed.Selenium in biology and human health. New York, Springer-Verlag,1994; 93-115.
- 165) Pennington JA, Wilson BD, Newell R F. Selected minerals in foods surveys. *J Am Diet Assoc.* 1984;84:771-780.
- 166) Van Rij, Thompson CD, McKenzie JM, Robinson MF. Selenium deficiency in total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr.* 1982;28:2309-2311.

- 167) Daher R, Van Lente, F. Concanavalin. A bound selenoprotein in human serum analyzed by graphite furnace atomic absorption spectrometry. Clin Chem. 1994;40:62-70
- 168) Ejima. A, Watanabe C, Koyama H, et al.: Determination of selenium in the human brain by graphite furnace atomic absorption spectrometry. Biol Trace Elem Res. 1996; 54:9-21.
- 169) Navarro M, Lopez H, Ruiz M L. Determination of selenium in by hydride generation atomic absorption spectrometry for calculation of daily dietary intake. Total Environ. 1995;245-252.
- 170) Navarro M, Lope H, Lopez MC, Perez V. Determination of selenium in urine by hydride generation atomic absorption spectrometry. J A O A C. Int 1996;79:773-716.
- 171) Jacobson BE, Lockiwh G. Direct determination of selenium in serum by graphite fumade atomic absorption spectrometry with deuterium background correction and a reduced palladium modifier: Age-specific reference rangts. Clin. Chem. 1988;34:709-714.
- 172) Robberecht H, Deelstra H. Factors influencing blood selenium concentration values: a literature review J Trace Elem Electrolytes Health Dis. 1994;8:129-143.
- 173) lyengar GV, Woittiez J. Trace elements in human clinical specimens: Evaluation of literature data to identify reference values. Clin Chem. 1988;34:474-481.
- 174) Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. Clin Chem. 1988; 34: 497-500.
- 175) Aebi H. Catalase in vitro. Methods Enzymol. 1984; Vol. 105 page: 121-126.
- 176) Flohe L, Gunzler W A. Assays of glutathione peroxidase. Methods Enzymol. 1984;105:114-121.

- 177) Kazez A, Demirbağ M, Üstündağ B, H.İbrahim Özercan, Sağlam. The Role of Melatonin İn Prevention of Intestinal Ischemia. Reperfusion Injury in Rats. J Pediatr Surg. 2000; 35: 1444-1448.
- 178) Bulkley GB. Free radical mediated reperfusion injury. a selective review. Br J Cancer Suppl 1987;8:66-73
- 179) Günel E, Çağlayan F, Çağlayan O, Dilsiz A, Duman S, Aktan M. Treatment of intestinal reperfusion injury using antioxidative agents. J Pediatr Surg. 1998; 33: 1536-1539.
- 180) Karaayvaz M, Öztürk S, Elgün S, Kaçmaz M, Canbolat O, Akgül H. Intestinal ischemia and free radical metabolism. T Klin J Med Sci. 1996; 16: 437-439.
- 181) Yağmurdur M, Özdemir A, Özenç A, Kılınç K. The effects of alfa tocopherol and verapamil on mucosal functions after gut ischemia/ reperfusion. Turk J Gastroenterol. 2003, 14: 26-32.
- 182) Wang P, Liu B, Ou H, Tong L, Yang J, Tang C. Nitric oxide synthase/nitric oxide pathway mediates intussusception pathogenesis in rats. Chin Med J. 1999;112:1016.
- 183) Türkyılmaz Z, Karabulut R, Gülen Ş, Demiroğulları B, Özen İ, Sönmez K, Başaklar A, Kale N. Role of nitric oxide and cyclooxygenase pathway in lipopolysaccharide-induced intussusception. Pediatr Surg Int. 2004; 20:598-601.
- 184) Spiro DM, Schimidt JM, Arnold DH, Cartner SC, Yagmurlu A. Antibiotic-induced mesenteric adenopathy in an intussusception mouse model. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005; 41: 39-43.
- 185) Gupta R, Singh M, Sharma A. Neuroprotective effect of antioxidants on ischemia and reperfusion induced cerebral injury. Pharmacol Res. 2003; 46: 171-177
- 186) Öztürk C, Dinçer A, Cinel İ , Cinel L,Ünlü A, Çamdeviren H, Atık U,Oral U. Selenium pretreatment prevents bacterial translocation İn rat intestinal ischemia / reperfusion model. Pharmacological Research. 2002, 46: 171-177.

- 187) Ansari MA, Ahmad AS, Ahmad M, Salim S, Yousuf s, Ishrat T, Islam F. Selenium protects cerebral ischemia in rat brain mitochondria. *Biol Trace Elem Res.* 2004; 101: 73-86.
- 188) Yousuf S, Atif F, Ahmad M, Hoda MN, Khan MB, Ishrat T, Islam F. Selenium plays a modulatory role against cerebral ischemia induced neuronal damage in rat hippocampus. *Brain Res.* 2007; 25: 218-25.
- 189) Avlan D, Erdoğan K, Cimen B, Düşmez Apa D, Cinel I, Aksöyek S. The protective effect of selenium on ipsilateral and contralateral testes in testicular reperfusion injury. *Pediatr Surg Int.* 2005 ; 21(4):274-8.
- 190) Karayaylalı I, Emre M, Seyrek N, Yıldız SM, Erdoğan S, Balal M, Paydas S, Tuncer Ö, Alparslan N. Nonsynergistic effects of trimetazidine and selenium combination therapy on renal ischemic-reperfusion injury in rats. *Adv Ther.* 2004 Jan-Feb; 21(1): 47-60.
- 191) Kaçmaz M, Öztürk S, Karaayvaz M, Güven C, Durak İ. Enzymatic antioxidant defence mechanism in rat intestinal tissue is changed after ischemia-reperfusion. effects of an allopurinol plus antioxidant combination. *Canadian J of Surgery.* 1999; 42: 427-431.