

Deneysel Kolon Anostomuzu İyileşmesi Üzerine İskemi Reperfüzyon Hasarının Etkilerinin Önlenmesinde N – Asetilsistein'in Yeri

The Role Of N-Acetyl Cysteine At Preventing The Effects Of Ischemia-Reperfusion Injury Healing In An Experimental Colonic Anastomosis

Paşa DOĞAN¹, Zülfikar KARABULUT², Ümit KOÇ³, Kalbim ARSLAN⁴

ÖZET

Amaç: Genel cerrahide iskemi ve reperfüzyon hasarı önemli sorunlardan birisidir. İskemi ve reperfüzyon hasarı serbest oksijen radikalleri aracılığı ile olmaktadır. Bu çalışmamızda serbest oksijen radikallerinin olumsuz etkisini giderdiği bilinen N-asetil sisteinin (NAC) iskemi reperfüzyon hasarı modelinde yapılan kolon anastomozu üzerine etkisini araştırdık.

Method: Çalışmada ağırlıkları 180 ile 220 gr arasında değişen Wistar Albino cinsi 24 adet dişi rat kullanıldı. Grup 1 : Kolon anastomozu yapılan grup, Grup 2 : Kolon anastomozu ile beraber süperior mezenterik arter (SMA) ve dallarında 30 dakika süre ile iskemi ve sonrasında reperfüzyon uygulanan grup, Grup 3 : Kolon anastomozu ile beraber SMA ve dallarında 30 dakika süre ile iskemi ve sonrasında reperfüzyon uygulanan ve iskemin 15.dakikasında NAC verilen grup olarak ayrıldı. İlk operasyondan sonra 6. günde relaparotemi yapılarak anastomoz patlama basınçları ölçüldü, doku örnekleri alındı.

Sonuçlar: Gruplar anastomoz patlama basınçları açısından değerlendirildiğinde, Grup 2'de Grup 1'e göre anastomoz patlama basınç değerinde düşme gözlemlendi, ancak bu düşme istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Grup 3'te Grup 1'e göre anastomoz patlama basıncında artma gözlemlendi. Bu artış istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı bulundu ($p<0,05$). Grup 3'te Grup 2'ye göre anastomoz patlama basıncında artma gözlemlendi. Bu artış istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p<0,01$).

Tartışma: NAC'in serbest radikal giderici etkisi ve aktive nötrofillerden kaynaklanan süperoksit radikalini inhibe edici etkisi *in vitro* yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Birkaç deneysel çalışmanın sonucunda, intestinal iskemi reperfüzyon hasarı üzerinde NAC'in olumlu etkileri olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızın sonucunda da NAC'in iskemi reperfüzyon hasarında kolon anastomozu yara iyileşmesi üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Abdomen, İskemi, reperfüzyon

ABSTRACT

Objective: Ischemia and reperfusion injury is one of the most critical problems in general surgery. Ischemia and reperfusion injury occurs by free oxygen radicals. In this study, we investigated the effect of N-acetyl cysteine (NAC), which is known to eliminate the harmful effects of free oxygen radicals, in ischemia reperfusion injury model on colonic anastomosis.

Method: Twenty-four female Wistar Albino rats weighing 180 to 220 g were used in the study. Group 1: the group which was performed colonic anastomosis. Group 2: the group which was performed colonic anastomosis along with 30 minutes of ischemia to superior mesenteric artery (SMA) and its branches and subsequently reperfusion. Group 3: the group which was performed colonic anastomosis along with 30 minutes of ischemia to SMA and its branches and subsequently reperfusion and treated with NAC on the 15th minute of ischemia. On the 6th day after the first operation, Anastomotic bursting pressures were measured by performing relaparotomy, and tissue samples were taken and sacrificed.

Results: When the groups were evaluated in terms of anastomotic bursting pressures, a decrease in anastomotic bursting pressure was observed in Group 2 compared to Group 1, but this decrease was not statistically significant ($p> 0.05$). An increase in anastomotic bursting pressure was observed in Group 3 compared to Group 1. This increase was found to be significant when evaluated statistically ($p <0.05$). An increase in anastomotic bursting pressure was observed in Group 3 compared to Group 2. This increase was also statistically significant. ($p <0.01$).

¹ Op. Dr. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, pasadogan@gmail.com

² Doç. Dr. Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, zulfikar.karabulut@alanya.edu.tr

³ Doç. Dr. İstinye Üniversitesi Bahçeşehir Hastanesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, drumitkoc@gmail.com

⁴ Dr. Öğr. Üy. Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, kalbim.arslan@med.neu.edu.tr

Discussion: In vitro studies have demonstrated the free radical removing effects and the inhibitory effects on the superoxide radical from activated neutrophils of NAC. As a result of several experimental studies, NAC has a positive impact on intestinal ischemia-reperfusion injury. As a result of our research, NAC has been shown to have a positive effect on wound healing of colon anastomosis in ischemia-reperfusion injury.

Key words: Abdomen, ischemia, reperfusion

Cerrahi kliniklerinde intestinal iske mi sıkça karşılaşılan sorunlardan birisidir ve hücre hasarı yapıcı etkisi ile organ fonksiyonlarını bozar. İskemi sonrası gelişen reperfüzyonun ise iskemiden daha ciddi oranda bu hasarı yaptığı artık bilinmektedir (1). Yapılan çalışmalarda reperfüzyonun bu hasarı, açığa çıkan serbest oksijen radikalleri aracılığı ile yaptığı ortaya konulmuştur (2). İntestinal anastomoz iyileşmesi üzerine olumsuz etki eden birçok faktör tanımlanmıştır (2,3,4). Reperfüzyon sonrası açığa çıkan serbest oksijen radikalleri de bu faktörlerden birisidir. N – asetilsistein klinik kullanımında esas olarak mukoregülatör bir ajan olarak bilirse de, son yıllarda yapılan çalışmalarda serbest oksijen radikallerini giderici etkisi saptanmıştır (5). Bu bağlamda intestinal yara iyileşmesi üzerine olumlu etkilerinin olacağı düşünülmüştür.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 6. Genel Cerrah Kliniği'nde planlanarak uygulandı. Çalışma için gerekli olan biyokimyasal ve histopatolojik incelemeler de Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD'nda gerçekleştirildi. İstatiksel değerlendirmeler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik AD tarafından yapıldı. Deney, etik kurul onayı alınarak Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deney Hayvanları Laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışmada ağırlıkları 180 ile 220 gr arasında değişen Wistar Albino cinsi 24 adet dişi rat kullanıldı.

Tüm deney hayvanları 24 °C ortamda 12 saatlik gündüz gece periyodunda standart rat diyeti ve su ile beslendi. Anestezi intramusküler 30 mg/kg ketamin (Ketalar; Parke Davis, Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) + 5mg/kg xy lasine (Rompun; Bayer AG, Leverkusen, Germany) verilerek uygulandı. İşlemden hemen önce karın bölgesi tıraşı yapıldı, Povidon Iodine ile dezenfeksiyon sağladıktan sonra median insizyon ile laparotomi gerçekleştirildi. Tüm deney hayvanlarının inen kolonları ortaya konularak peritoneal refleksiyonun 2 cm üzerinden yaklaşık 0,5 cm segmental rezeksiyon uygulandı. Daha sonra 6/0 atravmatik polypropilene (Prolene Ethicon, UK) sütür materyali kullanılarak tek kat üzerinden uç uca devamlı teknikle anastomoz sağlandı. Karın 3/0 ipek materyal kullanılarak devamlı sütür tekniği ile tek kat üzerinden kapatıldı.

İskemi–reperfüzyon (İ-R) uygulanan gruplarda süperior mezenterik arter (SMA) ve dalları izole edilerek metalik klemp ile 30 dakikalık iske mi sağlandı. SMA ve dallarında nabızın olmadığı görülerek ve SMA'nın beslediği barsak bölümlerinde renk değişikliği izlenerek iskemiden emin olundu. İlaç verilen gruba iske minin 15. Dakikasında kuyruk veninden 150 µgr/kg dozunda NAC uygulandı. Damar

klemp açılıp SMA nabızı izlenerek barsak renginin normale döndüğü izlendikten sonra karın kapatıldı.

Anastomoz patlama basıncını ölçmek için anüsten anastomoz hattının 1 cm distaline kadar infüzyon kateteri ilerletildi. Kolon segmenti anastomoz hattının 2 cm proksimali ve 2 cm distalinden, infüzyon kateterini de tespit edecek şekilde 3/0 ipek materyal ile sütüre edildi. 5ml/dk hızında SF infüzyon pompası (Abbott lifecare 5000) yardımıyla kateterden verildi. Oluşan basınçları, eş zamanlı olarak basınç transduceri (Abbott Monitoring Kit, Tranpac II; Abbott Ireland, Sligo Ireland) yardımı ile basınç monitöründe (Petaş) görüntülendi. SF infüzyonu işlemi sürerken basınç değerleri takip edildi. Anastomoz hattından sıvının kaçtığı ve basıncın aniden düştüğü değer patlama basıncı olarak kaydedildi. İşlem, *in vivo* olarak yapışıklıklara dokunulmadan gerçekleştirildi.

Tüm ratlardan kolon anastomozunu içerecek şekilde 1 cm uzunluğunda kolon segmenti doku hidroksiprolin düzeyi tayini için rezeke edildi. Rezeke edilen doku örnekleri SF ile yıkayıp kuruladıktan sonra sütür materyali uzaklaştırıldı. Doku spesmenleri alüminyum folyoya sarılıp sıvı nitrojen içerisine konarak biyokimyasal inceleme için laboratuvara ulaştırıldı.

Tüm ratlardan histopatolojik inceleme için terminal ileumdan 1 cm uzunluğunda doku örneği alındı ve % 10 formol içerisinde patoloji laboratuvarına ulaştırıldı. % 10 formolde tesbit edilen doku örnekleri parafin bloklara konularak 5µm kalınlıkta kesitler alındı. Hematoksilen ve Eosin ile boyandıktan sonra tüm preparatlar ışık mikroskopunda kör olarak incelendi. Özellikle villuslar ve submukozadaki değişiklikler incelenmek istenildiğinden, Chiu ve arkadaşlarının (6) tanımladığı histopatolojik sınıflama modifiye edilerek kullanıldı. Bu incelemede, Chiu'nun hasar derecelemesinde belirlediği kriterler mutlak var-yok şeklinde değil, normal barsak dokusundaki görüntü "0", en fazla hasarla nma "4+" olacak şekilde preparatlara seri kantitatif hasar puanı verilerek değerlendirildi.

Chiu ve arkadaşlarının (6) tanımladığı histopatolojik sınıflandırma sistemi:

Grade 0:Normal mukozal villuslar

Grade 1 : Sıklıkla kapiller konjesyonla birlikte genelde villusların apeksinde subepitelyal Gruenhagen alanların oluşumu.

Grade 2 : Epitelyal tabakanın lamina propriandan orta derecede ayrılmasıyla subepitelyal alanların genişlemesi.

Grade 3 : Villuslarda masif epitelyal ayrılma.



Grade 4 : Epiteli dökülmüş villus ve lamina propria ile dilate kapillerler. Lamina propriada hücresel artış görülebilir.

Grade 5 : Lamina propriada düzensizlik ve parçalanma; hemoraji ve ülserasyon.

Her birinde 8 dişi rat olacak şekilde oluşturulan 3 grup üzerinde yapılan çalışmada gruplar ve uygulanan metodlar şu şekilde belirlendi;

Grup 1 : Kolon anastomozu yapılan grup

Grup 2 : Kolon anastomozu ile beraber SMA ve dallarında 30 dakika süre ile iskemi ve sonrasında reperfüzyon uygulanan grup

Grup 3 : Kolon anastomozu ile beraber SMA ve dallarında 30 dakika süre ile iskemi ve sonrasında reperfüzyon uygulanan ve iskemin 15.dakikasında NAC verilen grup.

Bütün gruplardaki ratlar ilk operasyondan sonra uygun şartlar sağlanarak postoperatif 6. güne kadar izlendi. Ratların ağırlıkları deney öncesi ve postoperatif 6. günde ölçülerek kaydedildi. İlk operasyondan sonra 6. günde relaparotomi yapılarak anastomoz patlama basınçları ölçüldü, doku örnekleri alındıktan sonra sakrifiye edildi. Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis ve Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon testleri kullanıldı.

SONUÇLAR

Tüm gruplardaki ratların hiçbirinde kanama, enfeksiyon, anastomoz kaçağı, fistül, apse gibi postoperatif komplikasyon gelişmedi. Postoperatif mortalite görülmedi. Tüm gruplardan postoperatif 6. günde elde edilen anastomoz patlama basınçları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1 : Tüm grupların anastomoz patlama basınçları (mmHg)

Grup 1 (kolon anastomozu grubu)	Grup 2 (İ-R+kolon anastomozu grubu)	Grup 3 (İ-R+kolon anastomozu+NAC)
99	80	191
88	78	128
118	64	124
65	61	115
78	90	118
30	165	120
103	39	119
100	95	110
Ortalama : 85,125	84	128

Gruplar anastomoz patlama basınçları açısından değerlendirildiğinde, Grup 2'de Grup 1'e göre anastomoz patlama basıncında düşme gözlemlendi, ancak bu düşme istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Grup 3'te Grup 1'e göre anastomoz patlama basıncında artma gözlemlendi. Bu artış istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı bulundu

($p<0,05$). Grup 3'te Grup 2'ye göre anastomoz patlama basıncında artma gözlemlendi. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,01$).

Tüm ratların anastomoz hattı doku örneklerinden elde edilen HP değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2 : Tüm grupların hidrokspirolin düzeyleri ($\mu\text{g}/\text{mg}$ doku)**

Grup 1 (kolon anastomozu grubu)	Grup 2 (İ-R+kolon anastomozu grubu)	Grup 3 (İ-R+kolon anastomozu +NAC)
0,128	0,142	0,191
0,119	0,151	0,136
0,096	0,191	0,19
0,16	0,132	0,165
0,164	0,156	0,111
0,142	0,132	0,126
0,3	0,119	0,124
0,198	0,185	0,19
Ortalama 0,163	0,151	0,154

Gruplar doku hidrokspirolin düzeylerine göre değerlendirildiğinde; Grup 2’de Grup 1’e göre rakamsal olarak düşme gözlemlendi ancak bu düşme istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Grup 3’de Grup 1’e göre rakamsal olarak azalma gözlemlendi ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Grup 3’de Grup 2’ye göre rakamsal

olarak artış gözlemlendi. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$)

Tüm ratların Park-Chiu(6) histopatolojik skorlaması Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3 : Park-Chiu(6) histopatolojik skorlaması

Grup 1 (kolon anastomozu grubu)	Grup 2 (İ-R+kolon anastomozu grubu)	Grup 3 (İ-R+kolon anastomozu+NAC)
0	0	0
0	0	2
3	0	0
0	0	0
0	0	0
2	0	0
1	0	0
0	0	0

Grupların Park-Chiu histopatolojik skorlamasına göre bulguları benzer bulundu.

Tablo 4 : Gruplardaki ağırlık değişimleri (gr)

Grup 1 (kolon anastomozu grubu)		Grup 2 (İ-R+kolon anastomozu grubu)		Grup 3 (İ-R+kolon anastomozu+NAC)	
Preop.ağırlık	6.gün ağırlık	Preop.ağırlık	6.gün ağırlık	Preop.ağırlık	6.gün ağırlık
240	228	240	172	221	197
190	166	230	197	224	198
200	169	220	180	228	193
190	190	220	189	224	198
200	178	205	193	203	179
240	185	225	198	226	200
210	180	190	170	207	174
220	181	208	170	190	164
Ort.211,25	184,62	217,25	183,62	215,37	187,87



Tüm grupların preoperatif ve postoperatif 6. gün ağırlıkları Tablo 4'de verilmiştir. Bu değerler incelendiğinde her grup içerisinde preoperatif ve postoperatif 6. gün ağırlıklarında azalma izlenmiş olup bu azalma istatistiksel olarak anlam taşımamaktadır. ($p>0,05$). Gruplar arasında ağırlıklardaki azalma bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

TARTIŞMA

Tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen iskemik barsak hastalığı gastrointestinal traktustaki en önemli sirkülatuar bozukluklardan biri olmaya devam etmekte ve önemli derecede morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Bu hastalarda etiyolojik faktörlere bağlı olarak çeşitli sonuçlara ulaşılmıştır. Hastalığın gidişatı barsak enfarktüsünün o anki durumu ve genişliği ile doğrudan orantılıdır(6). Akut mezenterik iskemideki tedavinin hedefi, gangrenli bölgedeki ve rezeke edilmiş gangrene segmentteki kan akımını yeniden sağlamaktır (7,8). İntestinal devamlılık, her iki barsak ucunun çok iyi bir şekilde perfüze edilmesi ve kan akımının sürekli sağlanması ile gerçekleştirilebilir.

Anastomoz iyileşme sürecini olumlu veya olumsuz etkileyen bir çok faktör vardır. Anostomoza kan ve oksijen sunumu hayati önemde olup esas olarak intrinsek damarlanmaya bağlı olarak şekillenir(9). İntestinal reperfüzyondan açığa çıkan çok sayıda vazoaktif mediatörler, sitokinler, endotelin peptidler, toksik serbest oksijen radikalleri ve lökosit aktivasyonları; endotelial bozukluk, doku ödemi ve no-reflow fenomenine yol açmaktadır (1,10). Bütün bu faktörler anastomotik perfüzyona zarar verebilir. Daha da fazlası, anastomotik bölgede reperfüze dokudaki serbest kalan mediatörler bu durumun daha da kötüleşmesine sebep olur. İskemik barsakların reperfüzyonu, iskeminin kendi kendine sebep olduğu hasardan daha tehlikelidir. Doku iskemisinin yara iyileşmesi üzerine olan etkisi iyi bilinmesine rağmen, reperfüzyonun anostomoz iyileşmesi üzerine olan etkisi henüz netleşmemiştir. Nekrotik barsak segmentinin rezeksiyonundan sonra barsak ve uçlarının canlılığının iyi olması ve doku perfüzyonunda iyi olması bu periyotta hayati önem taşımaktadır. İskemik dokuda kan dolaşımının yeniden sağlanması, yeterli seviyede enerjinin sağlanabilmesi ve toksik metabolitlerin yok edilebilmesi için çok önemlidir. Buna rağmen yeniden akım fenomeni, kaçınılmaz olarak bir seri metabolik gelişmelere sebep olmakta ki bu da paradoksal olarak doku hasarını arttırmaktadır(1,10,11,12).

Sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS) hemen her zaman aktive lökositler, trombositler, mast ve splanknik sirkülasyondaki endotelial hücrelerden mezenterik reperfüzyon sonrası açığa çıkan mediyatörlerden dolayı gelişmektedir (13,14). Splanik şoktan dolayı bazı hastalar kardiak arrest'e bağlı çok hızlı bir şekilde kaybedilebilmekte veya multisistem organ yetmezliği ile karşı karşıya kalabilmektedir. Bu zararlı klinik bulgular iskemik barsağın genişliğine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Yapılan bir çalışmada bu bağlamda SMA tıkanıklığının tek başına ratlardaki ölüm oranını önemli derecede arttıracak bir unsur olmadığını göstermiştir. Buna rağmen derin iskemik

gruplarda reflow döneminde yüksek derecede morbidite ve mortaliteye rastlanmıştır (15).

İntestinal İ-R modeli oluşturulmasında en sık kullanılan yöntem SMA ve dallarının bağlanmasıdır. Biz de yaptığımız çalışmada bu modeli oluşturmak için SMA ve dallarını klempe etme yöntemini seçtik (Megison yöntemi)(16,17). İ-R modellerinde sadece SMA'nın klemplenmesi ile nabızın olmamasına rağmen, barsaklarda renk değişikliği gözlenmez ve etkilenen barsak segmenti genellikle ayırdedilemez. Ancak Megison (17) tarafından oluşturulan bu model ile kollateral damarlar bağlanarak, solukluk, nabızsızlık, ve perfüze olan veya olmayan segmentlerde demarkasyon hattı kolayca açığa çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda da bu yöntemin etkili olması nedeniyle kullandık ve deney süresince olumsuz bir durumla karşılaşmadık.

NAC'in serbest radikal giderici etkisi ve aktive nötrofillerden kaynaklanan süperoksit radikalini inhibe edici etkisi *in vitro* yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ek olarak *in vivo* endojen antioksidan mekanizmalarda (GSH metabolizması gibi) sülfidril donörü olarak, endojen biyoprotektif enzimlerin düzeyini artırarak reperfüzyon hasarını azaltır (17). NAC, sülfidril donörü olarak intravenöz uygulanan nitrogliserinin vazodilatör ve antiplatelet etkilerini artırıp nitrogliserine karşı oluşan toleransı azaltır. Oksidatif stresi ve reperfüzyon hasarının yayılmasını engeller. Birçok mekanizma ile etkilerini gösteren ajan kısaca, okside GSH'un artmasına neden olacak GP enzimini ve süperoksit radikalini gidericisi olan SOD enziminin aktivitesini artırarak ve ayrıca direkt olarak radikalleri gidererek etkisini gösterir (18). Yapılan bir kaç çalışmanın sonucunda, intestinal İ-R hasarı üzerinde NAC'in olumlu etkileri olduğu saptanmıştır (19,20,21,22,23,24). Ajanın kullanıldığı reperfüzyon grubunda lipid peroksidasyonunun daha az olması ve ajanın SOD enzimini artırıcı özelliğinin olması bu görüşü desteklemektedir. Çalışmamızı yaparken barsak iyileşmesinin değerlendirme parametreleri olarak kolon anostomoz patlama basıncı değerleri ve anostomoz hattından alınan doku parçasından hidrokisprolin düzeyi ölçümünü kullandık. HP düzeyinin kolon anostomoz iyileşmesinde önemli bir parametre olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (25,26,27,28,29). Bizde çalışmamızda objektif bir parametre olan HP düzeyi tayinini literatürdeki gibi kullandık. Anostomoz iyileşmesinin önemli parametrelerinden biri olan doku HP düzeylerinde bakıldığında bu iki grup arasında düşüş yönünde fark gözlemlendi ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yine de hidrokisprolin düzeyleri karşılaştırıldığında tedavi grubunda olumlu yönde iyileşmeler görülmüştür.

İntestinal anastomoz reperfüzyon hasarından dolayı oluşacak kaçakla karşı karşıya kalabilir (16). Reperfüzyon hasarı intestinal anostomoz iyileşmesini geciktirmektedir ve bu durum iskemik şiddetinin yoğunluğuyla bağlantılıdır. Anostomoz patlama basıncı önemli derecede düşmekte ve postoperatif 7. günde patlama daha sık anostomoz hattının yanında olmaktadır. Bu durum ise doku iyileşmesinin objektif bir şekilde değerlendirmesini engellemektedir. Yapılan çalışmalarda anostomozun 6. gününde bakılan patlama basıncı değerlerinin uygun olacağı gösterilmiştir ve bizde bu yüzden anostomoz patlama basıncı değerlerine



postoperatif 6. güne baktık. Çalışmamızda intestinal İ-R uygulanan Grup 2'deki anostomoz patlama basıncı değerleri, sadece anostomoz yapılan Grup 1 deki değerlere göre düşük çıkmıştır. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Çalışmamızda İ-R'un intestinal anostomoz üzerine olumsuz etkisini ortadan kaldırmak amacıyla, İ-R hasarı üzerine olumlu etkileri olan NAC'in kullanıldığı Grup III'de, anostomoz patlama basıncı değerlerinde Grup II'ye göre anlamlı bir fark saptandı. Son derece karmaşık fizyopatolojisi olan İ-R hasarını azaltmak ve dolaylı olarak intestinal anostomoz iyileşmesi üzerine olumlu bir etki yaratmak için NAC'in uygun bir ajan olduğunu düşünüyoruz.

KAYNAKÇA

- 1) Schoenberg MH, Beger HG, Facs MD: Reperfusion injury after intestinal ischemia. Crit Care Med 21(9): 1376-1386, 1993
- 2) Bilbao G, Contreras JL et al: Reduction of ischemia-reperfusion injury of the liver by *in vivo* adenovirus – mediated gene transfer of the antiapoptotic Bcl-2 gene Ann Surg 230(2): 185-193, 1999.
- 3) Haglund Arabam, Bergqvist D: İntestinal ischemia- The basics Langenbeck's Arch Surg 384:233-238, 1999
- 4) Praks DA Granger DN: Ischemia-induced vascular changes: role of xanthine oxidase and hydroxyl radicals. Am Phys Soc 285-289, 1983.
- 5) Molnar Z, Shearer E, Lowe D: N-acetylcysteine treatment to prevent the progression of multisystem organ failure: a protetive, randomized, placebo-controlled study. Crit Care Med 27(6): 1100-1104, 1999.
- 6) Chiu CJ, McArdle AH et al: Experimental surgery intestinal mucosal lesion in low-flow states a morphological, hemodynamic and, metabolic reappraisal. Arch Surg 101: 478-483, 1970.
- 7) Boley SJ, Brandt LJ, Sammartano RJ: History of mesenteric ischemia: The evolution of a diagnosis and management. Surg Clin N Am 77: 275-288, 1997.
- 8) Bradbury AW, Brittenden J, McBride K, Ruckley CV: Mesenteric ischemia: a multidisciplinary approach. Br J Surg 82: 1446-1459, 1995.
- 9) Kaleya RN, Sammartano RJ, Boley SJ. Aggressive approach to acute mesenteric ischemia. Surg Clin N Am 72: 157-182, 1992.
- 10) Thomton FJ, Barbul A. Healing in the gastrointestinal tract. Surg Clin N Am 77:549-573, 1997.
- 11) Lucchesi BR: Complements, neutrophils and free radicals: mediators of reperfusion injury. Drug Res. 44: 420-431, 1994.
- 12) Zimmerman BJ, Granger DN: Reperfusion injury. Surg Clin N Am 72:65-83, 1992.
- 13) Korthuis RJ, Smith JK, Corden DL: Hypoxic reperfusion attenuates postischemic microvascular injury. Am J Physiol. 256: 315-319, 1989.
- 14) Biffi WL, Moore EE: Splanchnic ischemia-reperfusion and multiple organ failure. Br. J Anaesth. 77: 59-70, 1996.
- 15) Aranow JS, Fink MP: Determinants of intestinal barrier failure in critical illness. Br. J Anaesth. 77: 71-81, 1996.
- 16) Kuzu MA. Köksoy C et al: Reperfusion injury delays healing of intestinal anastomosis in a rat. Am J Surg 176:348-351, 1998.
- 17) Megison SM, Horton JW, Chao H, Walker PB: A new model for intestinal ischemia in the rat. J Surg Res. 49: 168-173, 1990.
- 18) Arstall MA, Yang J et al: N-acetylcysteine in combination with nitroglycerin and streptokinase fort he treatment of evolving acute myocardialinfarction safety and biochemical effects. Circulation 92(109) :2855-2862, 1995.
- 19) Stewart S, Ryan C, Propat S: Managing patients with acute myocardial ischemia and reperfusion injury with N-acetylcysteine Applied Pharmacology. Dim Clic Care Nur 16(3): 122-131, 1997.
- 20) Yaşar M, Erdi L, Kaya B. The preventive effects of atorvastatin and N-acetyl cysteine in experimentally induced ischemia-reperfusion injury in rats. Bratisl Med J 2018;119(3):167-174.
- 21) Kostopanagiotou G, Avgerinos DE, Markidou E, Voinioidis P, Chondros C, Theodoraki K, Smyrniotis V, Arkadopoulos N. Protective effect of NAC preconditioning against ischemia-reperfusion injury in piglet small bowel transplantation:Effects on plasma TNF, IL-8,hyaluronic acid, and No. Journl of Surg Res2011:168;301-305.
- 22) Azeredo MAI, Azeredo LAI, Eleutherio ECA, Schanaider A. Propofol and N-acetylcysteine attenuate oxidative stress induced by intestinal ischemia/reperfusion in rats. Protein carbonyl detection by immunoblotting. Acta Chir Bras 2008;23(5):425-428.
- 23) Tunç T, Öter Ş, Güven A, Topal T, Kul m, Korkmaz A, Öngürü Ö, Sarıcı Ü. Protective effect of sulfhydryl-containing antioxidants against ischemia/reperfusion injury of prepubertal rat intestine. J of Gastr Hep 2009;24:681-687.
- 24) Kabalı B, Girgin S, Gedik E, Ozturk H, Kale E, Buyukbayram H. N-acetylcysteine prevents deleterious effects of ischemia/reperfusion injury on healing of colonic anastomosis in rats. Eur Surg Res 2009;43:8-12
- 25) Hazinedaroğlu SM, Dülger F, Kayaoğlu HA et al: N-acetylcysteine in intestinal reperfusion injury: An experimantal study in rats ANZ J Surg 74: 676-678, 2004.
- 26) Hendriks T, Mastboom WJB: Healing of experimental intestinal anastomoses. Dis Colon Rectum 33:891-901, 1990.
- 27) Jibom H,Ahonen J, Zederfelt B: Healing of experimental colonic anastomoses I: Burtng strength of the colon after left



colon resection and anastomosis, Am J Surg 136: 587-594, 1978.

28)Irvine TT, Hunt TK: Reappraisal of the healing process of anastomosis of the colon. Surg Gynecol Obstet. 138: 741-746, 1974.

29) Jiborn H, Ahonen J, Zederfeldt B: Healing of experimental colonic anastomosis III. Collagen metabolism in the colon after left colon resection. Am J Surg 139:398-405, 1980.