

T.C.  
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
FİZYOLOJİ (TIP)  
DOKTORA PROGRAMI

**İNCİR (*Ficus carica*) ÇEKİRDEĞİ YAĞININ DENEYSEL  
MEZENTERİK ARTER OKLÜZYONUNA BAĞLI İNCE  
BARSAK İSKEMİ REPERFÜZYON HASARI ÜZERİNE OLASI  
ETKİLERİ**

**CENK ORAK  
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Rauf Onur EK**

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TPF-18016 proje numarası ve Yükseköğretim Kurulu Öğretim Üyesi Yetiştirme Programı kapsamında 14009 proje numarası ile desteklenmiştir.

**AYDIN-2020**

## KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji (Tıp) Anabilim Dalı Doktora Programı çerçevesinde Cenk ORAK tarafından hazırlanan “İncir (*Ficus carica*) Çekirdeği Yağının Deneysel Mezenterik Arter Oklüzyonuna Bağlı İnce Barsak İskemi Reperfüzyon Hasarı Üzerine Olası Etkileri” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından oybirliği ile Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 15/01/2020

Ünvanı, Adı Soyadı	Kurumu	İmza
Üye(T.D.) : Prof.Dr.Rauf Onur EK	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi	
Üye : Prof.Dr.Gökhan CESUR	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi	
Üye : Prof.Dr.Recep ÖZMERDİVENLİ	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi	
Üye : Prof.Dr.Eser ÖZ OYAR	İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi	
Üye : Prof.Dr.Ahmet KOYU	İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi	

### ONAY:

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsünün ..... tarih ve ..... sayılı oturumunda alınan ..... nolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Cavit KUM  
Enstitü Müdürü

## TEŞEKKÜR

Doktora sürecimde ve tez çalışmalarım sırasında bilgisi ve tecrübesiyle yanımda olarak ilgi, yardım ve hoşgörüsünü esirgemeyen danışman hocam ve anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Rauf Onur EK 'e, eğitimim süresince büyük bir tevazu ile sunduğu akademik ve manevi desteğinden güç aldığım hocam ve ağabeyim Prof. Dr. Gökhan CESUR'a, anabilim dalımıza katıldığı andan itibaren güler yüzünü ve ilgisini eksik etmeyen Prof. Dr. Recep ÖZMERDİVENLİ'ye;

Asistanlık sürecimizin neredeyse her gününü birlikte geçirdiğimiz, hiçbir konuda desteğini esirgemeyen, tanımaktan büyük kıvanç duyduğum yol arkadaşım Fizyoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Ferhat ŞİRİNYILDIZ'a;

Çalışmamızın histolojik analizi vesilesiyle tanıma fırsatı bulduğum çok değerli arkadaşım Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Esra GÖKMEN YILMAZ'a, istatistiksel analiz sırasında kapısını çekinmeden çaldığım eskimeyen arkadaşım Biyoistatistik Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Fulden CANTAŞ TÜRKİŞ'e, yardım ve sevgisini hiç eksik etmeyen Anatomi Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Ayşe Gizem ŞAHMELİKOĞLU'ya;

2008 yılında tıp fakültesine girdiğim ilk günden itibaren tıp bilimini layıkıyla öğretmek ve iyi bir hekim yetiştirmek için her türlü karşılıksız emeği ve desteği sunan ve mesleği sevdiren tüm hocalarıma;

Her zaman ve her yerde yanımda olan, hayatımın ilk gününden beri hiçbir fedakarlığı yapmaktan çekinmeyen çok kıymetli annem, babam ve ağabeyime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak; her koşul altında manevi şahsından ilham ve güç aldığım, cumhuriyetimizin kurucusu Gazi Mustafa Kemal ATATÜRK'e şükran ve minnet duygularımı sunarım.

# İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR .....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	viii
RESİMLER DİZİNİ .....	x
TABLolar DİZİNİ.....	xi
ÖZET .....	xii
ABSTRACT .....	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. İnce Bağırsakların Anatomisi .....	4
2.1.2. Duodenum .....	4
2.1.3. Jejunum ve İleum .....	4
2.1.4. İnce Bağırsakların Arteryal Dolaşımı.....	5
2.2.2. İnce Bağırsaklarda Mikrosirkülasyon.....	9
2.3. İnce Bağırsak Dolaşımının Fiziopatolojisi .....	9
2.4. İskemik Hasar .....	13
2.5. Reperfüzyon Hasarı .....	15
2.5.1. No-Reflow Fenomeni .....	18
2.6. İntestinal İskemi ve Reperfüzyon Hasarı .....	19
2.6.1. Akut Mezenterik İskemi .....	19
2.6.1.1. Arteryal embolik form .....	20
2.6.1.2. Arteryal trombotik form .....	20
2.6.1.3. Nonokluziv form .....	22
2.6.1.4. Venöz trombotik form .....	22
2.6.2. Kronik Mezenterik İskemi.....	22
2.6.3. İskemik Kolit .....	23
2.7. İntestinal İskemik Sendromların Tarihçesi.....	23
2.8. İntestinal İskemik Sendromların Epidemiyolojisi .....	24
2.9. İntestinal İskemik Sendromların Tanısı ve Tedavisi .....	24

2.10. Serbest Radikaller ve Antioksidan Savunma Sistemleri .....	26
2.10.1. Serbest Radikaller.....	26
2.10.1.1. Süperoksit radikali.....	28
2.10.1.2. Hidroksil radikali.....	30
2.10.1.3. Singlet oksijen .....	30
2.10.1.4. Nitrik oksit.....	31
2.10.2. Serbest Radikallerin Kaynakları.....	31
2.10.2.1. Endojen kökenli kaynaklar .....	31
2.10.2.2. Ekzojen kökenli kaynaklar .....	32
2.10.3. Antioksidan Savunma Sistemi.....	33
2.10.3.1. Antioksidan enzimler.....	33
2.10.3.1.1. Süperoksit dismutaz.....	33
2.10.3.1.2. Katalaz .....	34
2.10.3.1.3. Glutasyon peroksidaz, redüktaz ve -S transferaz .....	34
2.11. Akut İnflamasyonun Fizyopatolojisi .....	35
2.11.1. Akut İnflamasyona Vasküler Yanıtlar.....	35
2.11.2. Akut İnflamasyona Hücresel Yanıtlar .....	36
2.12. <i>Ficus carica</i> ve Çekirdek Yağı.....	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	44
3.1. Etik Kurul Kararı.....	44
3.2. Deney Hayvanları.....	44
3.3. Deney Tasarımı.....	44
3.3.1. İskemi ve Reperfüzyon Prosedürü.....	44
3.3.2. <i>Ficus Carica</i> Çekirdek Yağı.....	45
3.3.3. Deney Grupları .....	45
3.3.3.1. NC grubu .....	46
3.3.3.2. Sham grubu.....	46
3.3.3.3. IR grubu.....	47
3.3.3.4. FC3 ve FC6 grupları .....	49
3.4. Biyokimyasal Analiz .....	51
3.4.1. Doku Malondialdehit Düzeyi Ölçümü .....	51
3.4.2. Doku Miyeloperoksidaz Düzeyi Ölçümü .....	52
3.4.3. Doku Katalaz Enzim Aktivitesi Ölçümü.....	52
3.4.4. Doku Glutasyon Düzeyi Ölçümü.....	53

3.4.5. Doku Süperoksit Dismutaz Aktivitesi Ölçümü .....	54
3.4.6. Doku Tümör Nekroz Faktör Alfa Düzeyinin Ölçümü.....	55
3.4.7. Doku İnterlökin 1- $\beta$ Düzeyinin Ölçümü.....	55
3.5. Histopatolojik Analiz.....	56
3.5.1. Hematoksilen&Eozin Boyama .....	57
3.5.2. Masson Trichrome Boyama.....	58
3.5.3. Periodic Acid Schiff Boyama.....	59
3.6. Histopatolojik Evreleme .....	61
3.7. İstatistiksel Analiz .....	61
3.8. Kullanılan Cihazlar.....	62
3.9. Kullanılan Sarf Malzemeler.....	62
4. BULGULAR .....	64
4.1. Biyokimyasal Bulgular .....	64
4.1.1. Doku Malondialdehit Düzeyi .....	64
4.1.2. Doku Miyeloperoksidaz Enzim Düzeyi .....	64
4.1.3. Doku Katalaz Enzim Düzeyi .....	66
4.1.4. Doku Glutasyon Düzeyi.....	66
4.1.5. Doku Süperoksit Dismutaz Enzim Düzeyi.....	68
4.1.6. Doku Tümör Nekroz Faktör Alfa Düzeyi.....	69
4.1.7. Doku İnterlökin 1 Beta Düzeyi.....	70
4.2. Morfolojik Bulgular.....	72
4.3. Histopatolojik Bulgular .....	72
5. TARTIŞMA.....	84
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	94
KAYNAKLAR.....	95
EKLER .....	110
Ek 1. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Onayı.....	110
ÖZGEÇMİŞ.....	111

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ALA</b>	: Alfa linolenik asit
<b>AMI</b>	: Akut mezenterik iskemi
<b>ATP</b>	: Adenozin trifosfat
<b>CAT</b>	: Katalaz
<b>CCK</b>	: Kolesistokinin
<b>CMI</b>	: Kronik mezenterik iskemi
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>FABP</b>	: Fatty acid binding protein
<b>FC3</b>	: Ficus carica 3ml/kg/gün
<b>FC6</b>	: Ficus carica 6ml/kg/gün
<b>GSH</b>	: Glutasyon
<b>GSH-Px</b>	: Glutasyon peroksidaz
<b>GSH-Rx</b>	: Glutasyon redüktaz
<b>GSSG</b>	: Okside glutasyon
<b>GST</b>	: Glutasyon s transferaz
<b>H&amp;E</b>	: Hematoksilen ve eozin
<b>IC</b>	: İskemik kolit
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	: İnterlökin 1 beta
<b>IR</b>	: İskemi ve reperfüzyon
<b>MDA</b>	: Malondialdehit
<b>MPO</b>	: Miyeloperoksidaz
<b>NaCl</b>	: Sodyum klorür
<b>NAD</b>	: Nikotinamid adenin dinükleotit
<b>NADPH</b>	: Nikotinamid adenin nükleotid fosfat
<b>NC</b>	: Negatif kontrol
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>PAS</b>	: Periodic acid shiff
<b>PBS</b>	: Fosfat tampon solüsyonu
<b>PNL</b>	: Polimorf nüveli lökosit
<b>RPM</b>	: Revolutions per minute

<b>SD</b>	: Standart deviasyon
<b>SOD</b>	: Süperoksit dismutaz
<b>TBA</b>	: Tiyobarbitürik asit
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	: Tumor nekroz faktör alfa
<b>VIP</b>	: Vazoaktif intestinal peptit





## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Jejunum ve İleum'un Abdomende Yerleşimi. ....	6
Şekil 2. İnce Bağırsakların Arteriyal Dolaşımı. ....	6
Şekil 3. Gastrointestinal Traktus Enine Kesitinde Histolojik Tabakalar.....	7
Şekil 4. İnce Bağırsak Sirküler Plikaları. ....	8
Şekil 5. İnce Bağırsak Villus Yapısı. ....	9
Şekil 6. Splanchnik Dolaşım. ....	10
Şekil 7. Villuslarda Yer Alan Ters Kan Akımı. ....	12
Şekil 8. İskemi Ve Reperfüzyon Süreçlerinde Doku Zedelenmesine Sebep Olan Faktörler. ..	14
Şekil 9. Hücresel Hasarda Geri Dönüşümlü Ve Geri Dönüşümsüz Değişimler. ....	16
Şekil 10. İskemi Ve Reperfüzyon Sürecinde Hücresel Enerji İhtiyacının Karşılanmasının Sonuçları.....	17
Şekil 11. İskemi Ve Reperfüzyon Hasarındaki Başlıca Mekanizmalar. ....	17
Şekil 12. Akut Mezenterik İskemide Lokal Ve Sistemik Yanıtlar.....	21
Şekil 13. Serbest Radikaller. Atomlarında ortaklanmamış elektron taşırlar. ....	27
Şekil 14. Süperoksit Kaynağı Olan NADPH Oksidaz İle Ksantin Oksidaz Enzimlerinin Katalizlediği Tepkimeler. ....	30
Şekil 15. Hidroksil Kaynağı Olan Fenton Ve Haber-Weiss Reaksiyonları. ....	31
Şekil 16. Oksijenin Oksidan Etkisi. Enerji üretiminin devamlılığı için vazgeçilmez olan oksijen, aynı zamanda çeşitli radikallerin üretimine de sebep olmaktadır. ....	32
Şekil 17. TNF ve IL-1 Başta Olmak Üzere Mediyatörlerin Akut İnflamasyondaki Rolü. ....	37
Şekil 18. Türkiye'de İncir Üretiminin İllere Göre Yüzdelerlik Dağılımı.....	39
Şekil 19. Glutatyon Analizinin Temel Prensibi. ....	53
Şekil 20. SOD Analiz Prensibi. ....	54
Şekil 21. Tüm Grupların Doku MDA Düzeyleri.....	65
Şekil 22. Tüm Grupların Doku MPO Düzeyleri. ....	65
Şekil 23. Tüm Grupların Doku CAT Düzeyleri.....	67
Şekil 24. Tüm Grupların Doku GSH Düzeyleri.....	67
Şekil 25. Tüm Grupların Doku SOD Düzeyleri.....	68
Şekil 26. Tüm Grupların Doku TNF $\alpha$ Düzeyleri. ....	69
Şekil 27. Tüm Grupların Doku IL-1 $\beta$ Düzeyleri.....	70

Şekil 28. Histomikrograf, Negatif Kontrol Grubu. (10X, H&E ) .....	74
Şekil 29. Histomikrograf, Negatif Kontrol Grubu. (20X, H&E) .....	74
Şekil 30. Histomikrograf, Negatif Kontrol Grubu. (20X, Masson Trichrome) .....	75
Şekil 31. Histomikrograf, Negatif Kontrol Grubu. (20X, PAS) .....	75
Şekil 32. Histomikrograf, Sham Operasyon Grubu. (10X, H&E) .....	76
Şekil 33. Histomikrograf, Sham Operasyon Grubu. (20X, H&E) .....	76
Şekil 34. Histomikrograf, Sham Operasyon Grubu. (20X, Masson Trichrome) .....	77
Şekil 35. Histomikrograf, Sham Operasyon Grubu. (20X, PAS) .....	77
Şekil 36. Histomikrograf, İskemi Reperfüzyon Grubu. (10X, H&E) .....	78
Şekil 37. Histomikrograf, İskemi Reperfüzyon Grubu. (10X, H&E boyama).....	78
Şekil 38. Histomikrograf, İskemi Reperfüzyon Grubu. (20X, Masson Trichrome) .....	79
Şekil 39. Histomikrograf, İskemi Reperfüzyon Grubu. (20X, PAS) .....	79
Şekil 40. Histomikrograf, FC3 Grubu. (20X, H&E).....	80
Şekil 41. Histomikrograf, FC3 Grubu. (20X, H&E).....	80
Şekil 42. Histomikrograf, FC3 Grubu. (20X, Masson Trichrome) .....	81
Şekil 43. Histomikrograf, FC3 Grubu. (20X, PAS) .....	81
Şekil 44. Histomikrograf, FC6 Grubu. (20X, H&E).....	82
Şekil 45. Histomikrograf, FC6 Grubu. (20X, H&E).....	82
Şekil 46. Histomikrograf, FC6 Grubu. (20X, Masson Trichrome).....	83
Şekil 47. Histomikrograf, FC6 Grubu. (20X, PAS).....	83

## RESİMLER DİZİNİ

<b>Resim 1.</b> Abdominal Orta Hat Laparotomi.....	47
<b>Resim 2.</b> Süperior Mezenterik Arter. ....	48
<b>Resim 3.</b> Klempaj.....	48
<b>Resim 4.</b> <i>Ficus carica</i> Çekirdek Yağı.....	49
<b>Resim 5.</b> İntragastrik Gavaj Uygulaması .....	50
<b>Resim 6.</b> İskemi + Reperfüzyon Prosedürü. ....	50
<b>Resim 7.</b> Microplate Üzerinde Renk Değişimi.. ....	56
<b>Resim 8.</b> Masson Trichrome Boyama Kiti.....	58
<b>Resim 9.</b> Periodic Acid Schiff Boyama Kiti.....	60
<b>Resim 10.</b> Grupların Temsilî Makroskopik Fotoğrafları. ....	72

## TABLULAR DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> İntestinal Kan Akımının Kontrolü.....	12
<b>Tablo 2.</b> Kapiller No-Reflow Fenomeninin Mekanizması. ....	20
<b>Tablo 3.</b> Mezenterik Sirkülasyonu Değiştiren Faktörler.....	21
<b>Tablo 4.</b> İntestinal İskeminin Tıbbi Literatürde Tarihsel Gelişimi.....	25
<b>Tablo 5.</b> Serbest Radikal Türleri.....	29
<b>Tablo 6.</b> İncir Çekirdeği Yağı, Yağ Asidi ve Tokoferol Kompozisyonu.....	39
<b>Tablo 7.</b> Endojen Ve Ekzojen Antioksidanlar. ....	40
<b>Tablo 8.</b> İntestinal İskemi Reperfüzyon Hasarına Karşı Etkileri Araştırılmış Bazı Antioksidanlar ve Antioksidan Etkili İçerikler.....	41
<b>Tablo 9.</b> Oneva İncir Çekirdeği Yağı, Yağ Asidi Kompozisyonu.....	45
<b>Tablo 10.</b> H&E Boyama İçin Kullanılan Prosedür. ....	57
<b>Tablo 11.</b> Masson Trichrome Boyama İçin Kullanılan Prosedür. ....	59
<b>Tablo 12.</b> Tablo PAS Boyama İçin Kullanılan Prosedür.....	60
<b>Tablo 13.</b> Akut Mezenterik İskemide Histopatolojik Evreleme. ....	61
<b>Tablo 14.</b> Biyokimyasal Parametreler. ....	71
<b>Tablo 15.</b> Histopatolojik Evreler.....	73

## ÖZET

### İNCİR (*Ficus carica*) ÇEKİRDEĞİ YAĞININ DENEYSEL MEZENTERİK ARTER OKLÜZYONUNA BAĞLI İNCE BARSAK İSKEMİ REPERFÜZYON HASARI ÜZERİNE OLASI ETKİLERİ

**Orak C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji (TIP)  
Programı, Doktora Tezi, Aydın, 2020.**

Akut mezenterik iskemi neticesinde gelişen iskemi reperfüzyon hasarındaki histopatolojik bozulmanın temel sorumlusu serbest oksijen radikalleri ve proinflamatuvar sitokinlerin artışıdır. *Ficus carica* ve çeşitli kısımlarının antioksidan ve antiinflamatuvar özellikler gösterdiği geçmiş çalışmalarda bildirilmiştir. Bu çalışmada da *Ficus carica* çekirdek yağının, sıçanlarda intestinal iskemi reperfüzyon hasarı üzerine etkilerini incelemek amaçlandı.

Çalışmamızda 50 adet Wistar albino sıçan 5 eşit gruba bölündü: Negatif control (NC), sham operasyon (Sham), iskemi ve reperfüzyon (IR), 3ml/kg/gün *Ficus carica* çekirdek yağı (FC3), 6ml/ kg/gün *Ficus carica* çekirdek yağı (FC6). IR, FC3 ve FC6 gruplarına iskemi ve reperfüzyon prosedürü 45 + 120 dakika boyunca uygulandı. Sham grubu sıçanlara 10 gün boyunca 6ml/kg serum fizyolojik verilip, yalnızca abdominal orta hat laparotominin ardından 165 dakika boyunca anestezi altında bekletildi.

IR grubuna kıyasla, doku IL-1 $\beta$  düzeyi FC3 ve FC6 gruplarının her ikisinde de düşük bulundu ( $p \leq 0,001$ ). TNF $\alpha$  seviyesi FC6 grubunda IR grubuna göre anlamlı derecede düşük saptandı ( $p \leq 0,01$ ). FC3 grubunun doku MPO ve MDA düzeyi IR grubuna kıyasla düşük bulundu (sırasıyla;  $p \leq 0,01$ ,  $p \leq 0,05$ ). Benzer şekilde FC6 grubunun doku MPO ve MDA düzeyinin de IR grubuna kıyasla düşük olduğu gösterildi ( $p \leq 0,001$ ). Hem MPO hem MDA için FC6 grubundaki düşüş FC3 grubundaki düşüşten fazlaydı ( $p \leq 0,05$ ). FC6 ve FC3 gruplarının her ikisinde de SOD ve GSH seviyeleri IR grubuna kıyasla düşük olup ( $p \leq 0,001$ ), FC3 ve FC6 grupları arasında anlamlı fark gösterilemedi. Doku CAT düzeyi FC6 ve FC3 gruplarının her ikisinde de IR grubundan yüksek saptandı ( $p \leq 0,05$ ). CAT düzeyi açısından FC3 ve FC6 grupları arasında anlamlı bir fark gösterilemedi. Histopatolojik olarak FC3 ve

FC6 gruplarının her ikisi de IR grubundan düşük ( $p \leq 0,001$ ), FC6 grubu ise FC3 grubundan daha düşük bir skorla evrelendi ( $p \leq 0,05$ ).

Sonuç olarak, incir çekirdeği yağının oral kullanımının, olasılıkla antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri sebebiyle, sıçanlarda akut mezenterik iskemi modeline bağlı gelişen iskemi reperfüzyon hasarındaki biyokimyasal ve histopatolojik bulguları tersine çevirdiğini söyleyebiliriz. Çalışmamız bulguları ışığında; insanlarda da incir çekirdeği yağının oral kullanımının iskemi reperfüzyon hasarındaki biyokimyasal ve histopatolojik sonuçları olumlu yönde değiştirebileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** Akut Mezenterik İskemi, Antioksidan, *Ficus carica*, İskemi Reperfüzyon Hasarı



## ABSTRACT

### POSSIBLE EFFECTS OF FIG (*Ficus carica*) SEED OIL ON ISCHEMIA-REPERFUSION DAMAGE, RESULTING FROM EXPERIMENTAL MESENTERIC ARTERIAL ISCHEMIA IN SMALL INTESTINE

**Orak C. Aydin Adnan Menderes University Health Sciences Institute of Physiology (Medical) Program, Doctoral Thesis, Aydin, 2020.**

The increase in free oxygen radicals and proinflammatory cytokines in the ischemia reperfusion injury caused by acute mesenteric ischemia are the key responsables of intestinal histopathological alterations. It has been reported that *Ficus carica* and its various parts contain antioxidant and anti-inflammatory compounds recently. Thus we aimed to investigate how *Ficus carica* seed oil effects on intestinal ischemia reperfusion injury in a rat model in this study.

50 male Wistar albino rats were randomly divided into 5 equal groups. Negative control (NC), sham-operated (Sham), ischemia and reperfusion (IR), 3ml/kg/day *Ficus carica* seed oil (FC3), 6ml/kg/day *Ficus carica* seed oil (FC6). IR, FC3 and FC6 groups underwent ischemia and reperfusion procedure for 45 + 120 min. Sham group rats were given 6ml / kg saline for 10 days. Only abdominal midline laparotomy was performed in Sham group, and after 165 minutes they were euthanized.

Tissue IL-1 $\beta$  levels were significantly lower in both FC3 and FC6 groups compared to the IR group ( $p\leq 0.001$ ). TNF $\alpha$  levels were significantly lower in the FC6 group than in the IR group ( $p\leq 0.01$ ). The tissue MPO and MDA levels of the FC3 group were lower than in the IR group ( $p\leq 0.01$ ,  $p\leq 0.05$ , respectively). Similarly, the tissue MPO and MDA levels of the FC6 group were lower compared to the IR group ( $p\leq 0.001$ ). For both MPO and MDA levels, the decrease in the FC6 group was statistically bigger than the decrease in the FC3 group ( $p\leq 0.05$ ). SOD and GSH levels were lower in both FC6 and FC3 groups compared to the IR group ( $p\leq 0.001$ ), with no significant difference between the FC3 and FC6 groups. Tissue CAT levels were higher in both FC6 and FC3 groups than in the IR group ( $p\leq 0.05$ ). There was no significant difference in CAT levels between FC3 and FC6 groups. Histopathologically, both FC3 and FC6 groups were staged with a lower score compared to

the IR group ( $p \leq 0.001$ ) and the FC6 group with a lower score compared to the FC3 group ( $p \leq 0.05$ ).

As a conclusion, peroral administration of fig seed oil may reverse biochemical and histopathological findings resulting from ischemia reperfusion injury in an experimental model of acute mesenteric ischemia in rats; probably because of its antioxidant and anti-inflammatory compounds. According to the results of our study; we think that oral use of fig seed oil in humans may positively alter the biochemical and histopathological results in ischemia reperfusion injury.

**Keywords:** Acute Mesenteric Ischemia, Antioxidant, *Ficus Carica*, Ischemia Reperfusion Injury





# 1. GİRİŞ

İntestinal iskemik sendrom; akut mezenterik iskemi, kronik mezenterik iskemi ve kolonik iskemi alt sınıflarından oluşan mortal seyirli bir sendromlar bütünüdür (Yasuhara, 2005). Superior mezenterik arter ve/veya superior mezenterik venin oklüzyonuyla ya da tıkaçıcı olmayan sebeplerle oluşan akut mezenterik iskemi Avrupa'da her 1000 acil servis başvurusunun birini oluşturmaktadır (Tilsed ve ark, 2016). Tıkaçıcı olmayan mezenterik iskemi ve tanı alamadan kaybedilen intestinal iskemili hastalar dahil edilmediğinde, intestinal iskemik sendromların Avrupa'daki insidansı kadınlarda 10.1/100.000, erkeklerde 7.1/100.000 olarak raporlanmaktadır (Acosta ve ark, 2004). AMI için spesifik bir biyokimyasal belirtecin ya da patognomonik bir bulgunun olmayışı sebebiyle tanısı ve dolayısıyla potansiyel tedavisi de gecikmekte ve zorlaşmaktadır. Zamanında ve doğru teşhis edilse bile AMI için henüz spesifik bir terapötik seçenek bulunmamaktadır (Prakash, 2019; Lauterbach ve ark, 2017). Son birkaç on yılda gelişen radyolojik ve invaziv yöntemlere, efektif antimikrobiyallere ve daha erken tıbbi müdahale şansına rağmen AMI hala yüksek oranda mortal seyretmektedir. Tüm gastrointestinal hastalıkların yalnızca yüzde 1-2'sini oluştursa da, %30-60'luk mortalitesi ile büyük önem arz etmektedir (Herbert ve Steele, 2007; Acosta ve Björck, 2014).

Kan akımının azalması ya da tamamen kesilmesi iskemik hasara neden olsa da, paradoksal olarak dokunun reperfüzyonu ve reoksijenizasyonu hücresel hasarın şiddetini daha da arttırmaktadır (Güven ve ark, 2008). Dolayısıyla iskeminin nekrotik sonuçlarından kaçmak için dokunun hızla reperfüzyonu şart olsa da, reperfüzyonun kendisi de lokal ve sistemik başka sorunlara yol açmaktadır. İskemi ve reperfüzyon hasarı olarak adlandırılan bu iki sürecin sorumluları olarak ATP'nin tükenmesi, serbest oksijen radikallerinin dokuda ve dolaşımında artması, çeşitli kemokinler, sitokinler, endotelinler, proteazlar ve intraselüler kalsiyum konsantrasyonunun artması gösterilmektedir (Parks ve ark, 1989). Ancak iskemi ve reperfüzyon hasarında doku hasarının temel sorumlusunun reaktif oksijen metabolitleri olduğu belirtilmektedir (Bilbao ve ark, 1999).

Bağırsak mukozası; iskemi ve reperfüzyon hasarına en duyarlı dokulardan biridir. Postiskemik süreçte permeabilitesindeki ufak değişimler bile bakteriyal translokasyon sonucunda sepsis ve çoklu organ yetmezliğine sebep olabilmektedir (Yamamoto ve ark, 2001). Mortalitesinin yüksekliği ve teşhis ve tedavisindeki güçlükler dolayısıyla iskemi ve reperfüzyon hasarından korunma stratejileri büyük önem taşımaktadır.

Dutgiller familyasının bir üyesi olan *Ficus* cinsi, 800'den fazla türü içerisinde barındırmaktadır. Bu türlerden en popülerleri olan ve meyveleri incir olarak da bilinen *Ficus carica*, Akdeniz havzasının önemli ve bilinen en eski tarım ürünlerinden biridir (Jeong ve Lachance, 2001). Gerektirdiği iklim koşulları nedeniyle sınırlı sayıda ülkede yetiştiriciliği yapılan bir bitki olan incirin üretiminde Türkiye lider ülke konumundadır. Kuru ve yaş incir ithalatından 2013-2018 yılları arasında ortalama yıllık 265 milyon Amerikan Doları gelir elde eden Türkiye'de; 2018 yılı verilerine göre incir üretiminin yaklaşık dörtte üçü Ege bölgesinde, bunun da %80'inden fazlası Aydın ilinde gerçekleşmektedir (TMMOB Ziraat Mühendisleri Odası, 2019; TC Tarım ve Orman Bakanlığı, 2019; TC Ticaret Bakanlığı, 2019).

Akdeniz beslenme tipinde yer alan diğer meyvelerle kıyaslandığında *Ficus carica* en yüksek kalsiyum ve potasyum değerlerini sunmanın yanı sıra, ikinci sırada en yüksek pantotenat, B<sub>1</sub> ve B<sub>6</sub> vitamin içeriğini de sağlamaktadır. Antioksidan aktivitesi bilinen bu B grubu vitaminlerin yanı sıra, antioksidan aktivitesi oldukça yüksek olan çeşitli polifenoller de incir içeriğinde yüksek oranda bulunmaktadır. İncirde rutin, kateşin, klorojenik asit, gallik asit ve epigallokateşin gibi antioksidan özellikler gösteren fenoller tanımlanmıştır. 100 gram incirin fenolik içeriği 1.1 gram düzeyine kadar ulaşabilmektedir. Antineoplastik aktivitesi bilinen ve klinik pratiğin yanı sıra deneysel kanser araştırmalarında da başarılı sonuçlar veren benzaldehit ve kumarin bileşikleri de incir içeriğinde bulunmaktadır. (Duman ve Yazıcı, 2018; Solomon ve ark, 2006; Vinson, 1999). Tıbbi literatürde *Ficus carica*'nın yaprak, kök, lateks ve meyve içeriğinde yer alan fitokimyasalların (fenolik bileşikler, antosiyaninler, fitosteroller, amino asitler, organik asitler ve yağ asitleri vb.) antikarsinojenik ve antineoplastik (Ali Mostafaie ve ark, 2011), antihepatotoksik (Gond ve ark, 2008), hipolipidemik (Asadi ve ark, 2006), antiinflamatuvar (Yang ve ark, 2009) ve antioksidan (Solomon ve ark, 2006) özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir.

*Nigella sativa* çekirdek yağı (Bayrak ve ark, 2008), zeytinyağı olarak bilinen *Olea europea* meyve yağı (Campolo ve ark, 2013), susam tohumu yağı (Ahmet ve ark, 2016) ve keten tohumu yağı (Jacobi ve ark, 2012) gibi tohum ve meyve yağlarının intestinal kaynaklı ve başka çeşitli organ iskemi ve reperfüzyon hasarı sendromu deneysel modellerinde antioksidan ve antiinflamatuvar etki göstererek hücrel hasarı azalttığı belirtilmektedir. Ancak gerektirdiği iklim koşulları sebebiyle *Ficus carica* üretiminin dar bir coğrafyada yapılması ve çekirdek ekstraksiyonunun diğer meyvelere nispeten daha zor olması sebebiyle pek popüler olamayan incir çekirdek yağının tıbbi literatürde izine rastlanılamamaktadır.

Çalışmamızda; daha önce literatürde çeşitli tıbbi endikasyonlarda olumlu sonuçlar vermiş *Ficus carica*'nın, yüksek tokoferol ve n-3 linolenik asit kompozisyonu içeren çekirdek

yağının sıçan intestinal iskemi reperfüzyon hasarında olası koruyucu etkilerini ve bunun patofizyolojik mekanizmalarını açığa çıkarmak ve ileri çalışmaların önünü açmak üzere bölgemizin ve ülkemizin bir değeri olarak incir çekirdeği yağını tıbbi literatüre kazandırmak amaçlandı.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. İnce Bağırsakların Anatomisi

Midenin pilor kısmından başlayıp kalın bağırsağın çekum kısmındaki birleşme yerine kadar uzanarak gastrointestinal kanal boyunca besin emiliminin primer yeri olan ince bağırsak sırasıyla; duodenum, jejunum ve ileum kısımlarının bir araya gelmesi sonucu oluşur (Moore, 2014). Abdominal boşluktaki en hareketli organdır ve 5 ile 7 metre arasındaki uzunluğu ile gastrointestinal kanalın en uzun parçası olarak abdomen hacminin büyük kısmını kaplar (Erimoğlu, 1990).

#### 2.1.2. Duodenum

Diğer ince bağırsak kısımlarının aksine oldukça hareketsiz olan duodenum, pankreasın başını 3 yönden C harfi şeklinde sarar. Mideden pilor kısmının anatomik sınırı ile, Treitz ligamanı sayesinde de jejunumun anatomik sınırından ayrılır. L1 omuru hizasında pilordan başlayıp önce L3-L4 omuru düzeylerine kadar inerek bir kavis yapar ve ardından L2 omuru hizasına yükselip *flexura duodenojejunalis* 'te sonlanır (Yıldırım, 2000). Birinci kısım olan ve peritonla örtülü ilk kısmına bulbus da denen *Pars superior*, ikinci kısım olan ve karaciğer ve safra salgılarının döküldüğü *Pars descendens*, üçüncü kısım olan *Pars horizontalis* ve son kısım olup Treitz ligamenti ile karın arka duvarına asılı *Pars ascendens* olmak üzere 4 kısımdan oluşur (Özkuş, 2005). *Pars superior* kısmının ampullası hariç sekonder retroperitoneal yerleşimli bir organdır (April, 1998).

#### 2.1.3. Jejunum ve İleum

Jejunum *Flexura duodenojejunalis* 'ten başlar ve ileum ise ileoçekal birleşme bölgesinde sonlanır. Jejunum ve ileum kesin bir sınırla birbirinden ayrılmasa da toplam uzunluğun beşte ikisini jejunum meydana getirirken, geri kalan beşte üçlük uzunluğu ileum oluşturur. Keskin sınırın varlığından söz edilememesi sebebiyle bu iki yapıya birlikte

“jejunioileum” adı da verilmektedir ve bir kural olarak abdomenin sol üst bölgesini jejunum, sağ alt bölgesini ise ileum doldurmaktadır. İleum çekumdan ileoçekal valv adı verilen bir anatomik bariyer yardımıyla ayrılmaktadır (Moore, 2014) .

#### 2.1.4. İnce Bağırsakların Arteryal Dolaşımı

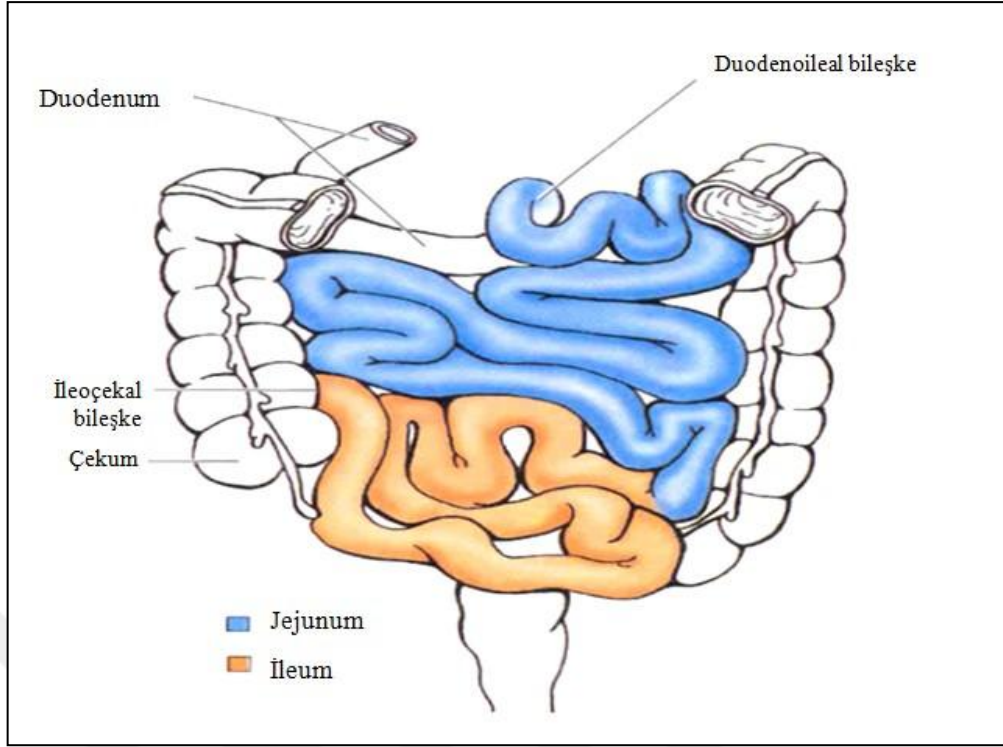
İntestinal organ sahalarının kanlanması temelde *aorta abdominalis*'in ön yüzünden çıkan *truncus coeliacus*, *a.mesenterica superior* ve *a.mesenterica inferior* adlı 3 arter ile sağlanmaktadır (Geboes, 2001).

Duodenumun kanlanması koledok kanalının açıldığı noktanın proksimalinde *truncus coeliacus*'tan çıkan *a. gastroduodenalis* ve onun bir dalı olan *a. pancreaticoduodenalis superior* ile sağlanır. Kanalın açıldığı yerin distalinde ise *a.mesenterica superior*'dan çıkan *a. pancreaticoduodenalis inferior* duodenumu beslemektedir. Jejunum ve ileum ise tamamen *a.mesenterica superior*'dan çıkan dallarla kanlanmaktadır (Moore, 2014).

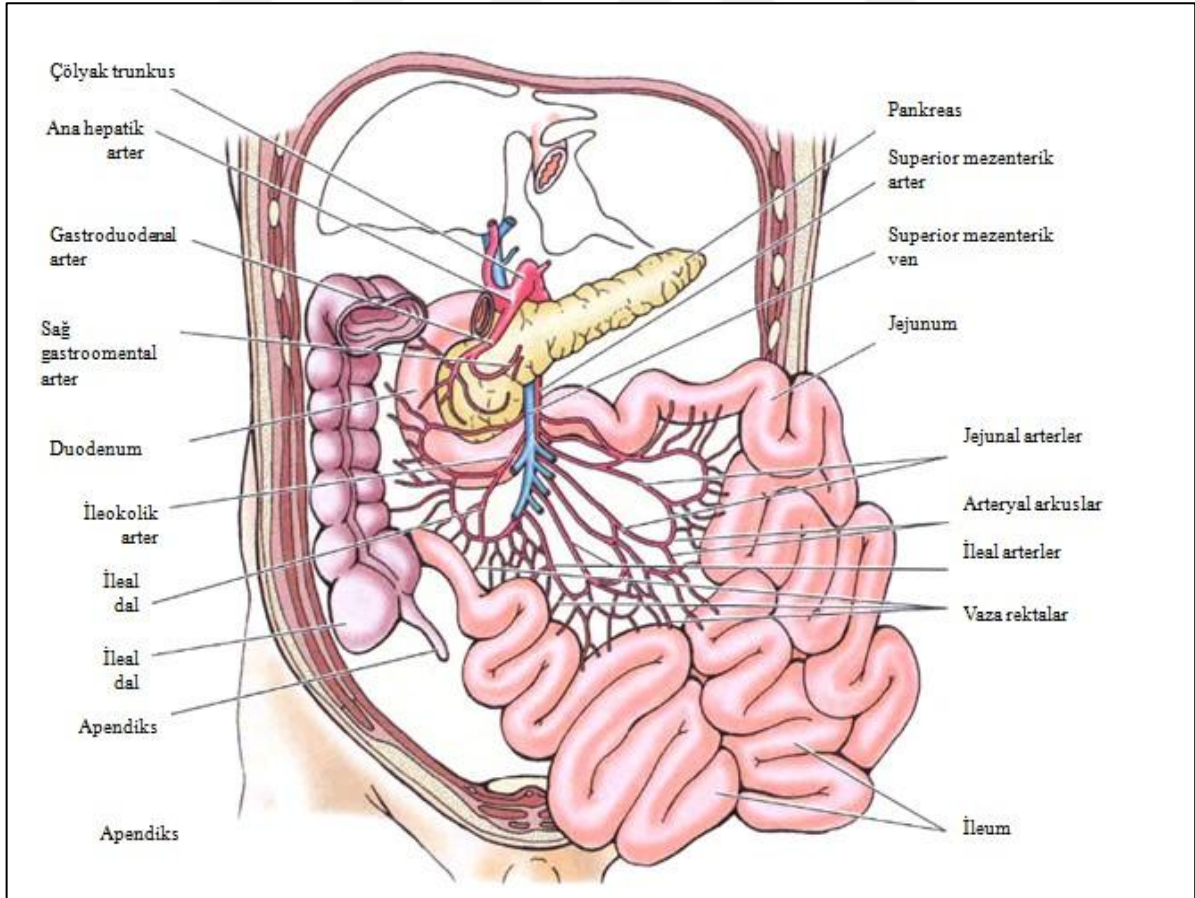
*A.mesenterica superior* hemen *truncus coeliacus*'un abdominal aortadan dallandığı yerin altından çıkarak mezenter içerisinden ilerler. Bu ilerleyiş esnasında jejunum ve ileum'a uzanan 15 ile 18 kadar dal verir. Bu dallar kendi içlerinde birleşerek arteryal arkusları oluşturur. Arkuslardan çıkan ince damarlar jejunum ve ileum duvarına girip submukozal arteryal bir pleksus yapan *vasa recta*'ları meydana getirir (Kalaycı, 2002). *A. mesenterica superior*'un ana dalları *a. pancreaticoduodenalis inferior*, *a. colica dextra et. media. ileocolica*, ve jejunum ile ileuma uzanan arterlerdir (Geboes, 2001).

*Vasa recta*'lar aynı zamanda kollateral damarlar oluşturmaktadır. Bu kollateral damarların varlığı, mezenterik arter dallarından birinin obstrüksiyonu sonucu iskemi oluşmasına engel teşkil etmektedir. Bir mezenterik arteryal dalın tıkanıklığının distalinde meydana gelen basınç düşüşüne cevaben bu kollateraller açılarak fonksiyonel dolaşıma dahil olmaktadır. Distalde arteryal hipotansiyon sürerse, kollateraller de açık kalmaya devam etmektedir (Törüner, 2004).

Mezenterik dolaşımdaki kollateraller *truncus coeliacus* ile *a.mesenterica superior* arasında, *truncus coeliacus*'un kendi verdiği dallar arasında, *a.mesenterica superior* ile *a.mesenterica inferior* arasında ve *a.mesenterica inferior* ile abdominal aortun son dalları arasında olabilmektedir (Rosenblum ve ark, 1997).



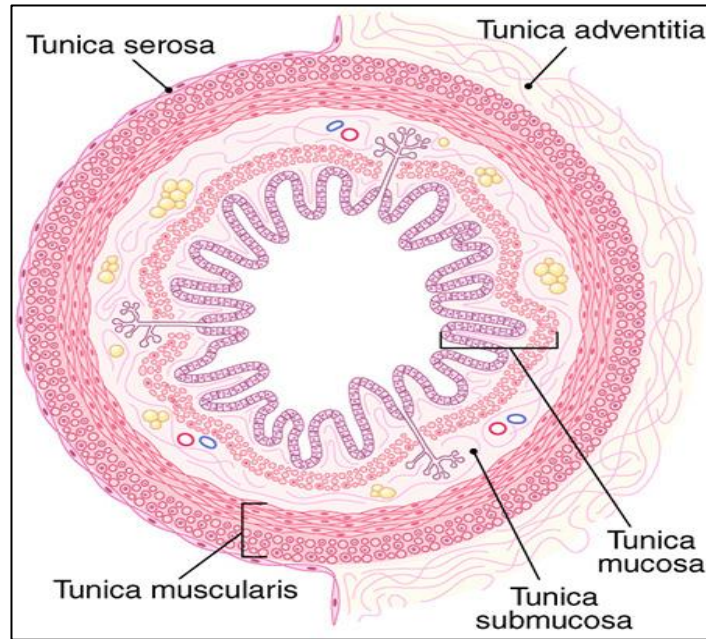
Şekil 1. Jejunum ve İleumun Abdomende Yerleşimi. (Moore, 2014'ten uyarlanmıştır.)



Şekil 2. İnce Bağırsakların Arteriyel Dolaşımı. (Moore, 2014'ten uyarlanmıştır.)

## 2.2. İnce Bağırsakların Histolojisi

İnce bağırsak duvarı lümeden dışa doğru kesitsel olarak dört ana histolojik kısma ayrılmaktadır; *tunica mucosa*, *tunica submucosa*, *tunica muscularis* ve *tunica serosa*. Lümene en yakın hatta bulunan *tunica mucosa*, fırçamsı kenar görünümünü oluşturan mikrovillus çıkıntılarını da barındıran basit prizmatik epitelle başlar. Bunun altında kapillerleri, lenfoid dokuları, düz kas hücrelerini, özelleşmiş bezleri içeren ve gevşek bağ dokusundan yoğun bir *lamina propria* bulunur. *Lamina propria*'nın hemen altında ise, *tunica submucosa* tabakasından *tunica mucosa*'yı ayıran ince bir düz kas hattı izlenir; *muscularis mucosa* (Junqueira, 1993). *Tunica mucosa*'da makroskopik olarak görülebilen iki önemli yüzeyel yapı bulunur; bağırsak lümeni boyunca halkasal tarzda sıralanan spiral kıvrımları olan sirküler plikalar ya da Kerkring valvülleri ile mukozanın parmakı uzantıları olan villuslar (Özkuş, 2005). Bağırsak duvarının en sağlam hattı olan *tunica submucosa*; kan kapillerlerini, lenfatikleri ve bağırsak duvarının özelleşmiş iki sinir ağından biri olan Meissner pleksusunu içerir (Schwartz, 2004). Sirküler ve longitudinal iki düz kas katmanı arasında, bağırsak duvarının bir diğer sinir ağı olan Auerbach pleksusunu barındıran *tunica muscularis* ise kan ve lenf damarlarını içeren bağ dokusudur (Junqueira, 1993). İnce bağırsağı çevreleyen ve altında bağ doku lifleri, kan damarları ve yağ hücrelerini barındıran visseral periton yaprağı *tunica serosa* adını alır (Eroschenko, 2016).



Şekil 3. Gastrointestinal Traktus Enine Kesitinde Histolojik Tabakalar. (WEB\_1)



### 2.2.1. İnce Bağırsak Yüzey Değişimleri

İnce bağırsakların mukozası, mideden gelen içeriğin sindirilmesi ve besinlerin kılcallar veya lenfatik yapılar içerisine emilmesini sağlamak üzere yüzey alanını artıran dört özel yapıya sahiptir; sirküler plikalar (Kerkring valvuları), ince bağırsak bezleri, villuslar ve mikrovilluslar (Kierszenbaum, 2006).

Sirküler plikalar bağırsak lümenine doğru uzanan ve jejunumdan ileuma doğru ilerlerken sayıları giderek azalan mukoza katlantıları ya da kıvrımlarıdır. Villuslar ise tıpkı sirküler plikalar gibi makroskopik olarak görülebilen, yapsındaki yoğun düz kas içeriği sayesinde hareket edebilen, *lamina propria*'nın yaptığı parmaksı uzantılardır. Tek katlı prizmatik bir epitelle sarılı olan villuslar, normal kapillerlerin yanı sıra lakteal adı verilen özelleşmiş bir kapillere ve düz kas topluluklarına sahiptir. Villus lamina propriasının içeriğinde lakteal ve diğer kapillerlere ek olarak yerel doku makrofajları, lenfositler ve mast hücreleri gibi immun sistemin hücreleri de yer almaktadır. Mikrovilluslar ise bağırsak epitelinin üst yüzeyini kaplayan yalnızca mikroskopik olarak görüntülenebilen sitoplazmik çıkıntılardır. Bu çıkıntılar ince bağırsak epiteli üzerinde fırçamsı kenar olarak adlandırılan özelleşmiş bir mikroskopik hattı oluştururlar (Eroschenko, 2016).

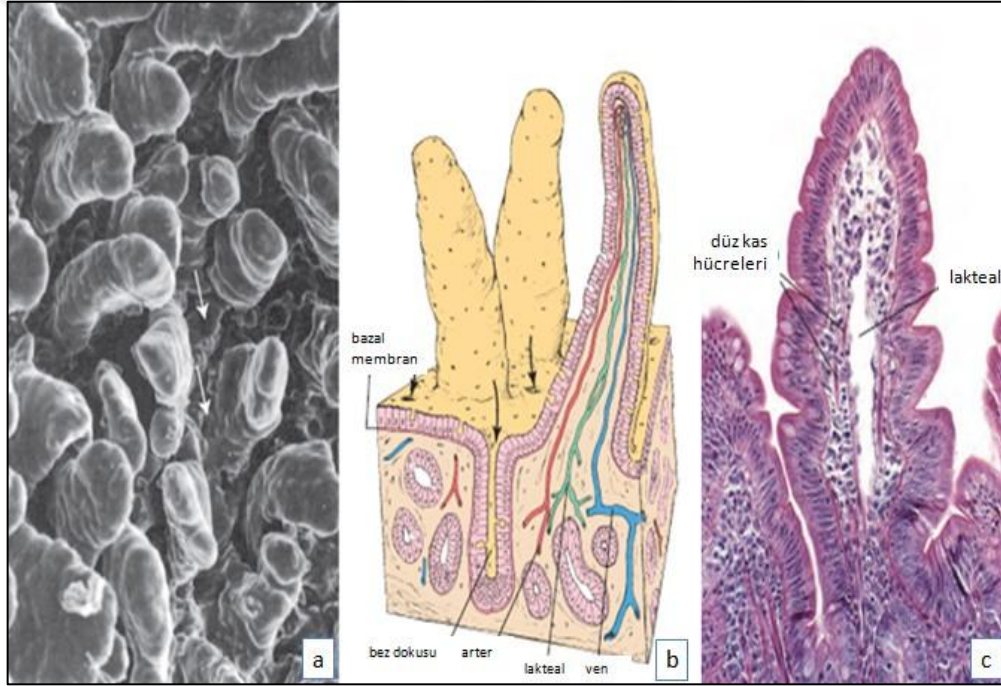


Şekil 4. İnce Bağırsak Sirküler Plikaları. (Ross, 2011)



## 2.2.2. İnce Bağırsaklarda Mikrosirkülasyon

İnce bağırsakta lenfatik ve kan akımı mideden farklı olarak *tunica submucosa*'dan köken almaktadır. Submukozadaki özelleşmiş damar ağları hem *tunica mucosa*'ya hem de *tunica muscularis*'e uzanan kapillerleri içermektedir. Submukozal pleksus olarak da adlandırılabilen bu özelleşmiş damar ağlarından kaynaklanan arteriyoller, *tunica mucosa*'da iki ayrı pleksusun daha oluşmasına neden olurlar: Liberkühn kriptalarının üstü ve villusu kanlandıran 'Villus Kapiller Pleksusu' ile kriptaların alt kısmını kanlandıran 'Perikriptal Kapiller Pleksus'. Villus yapısının orta kısmında yer alarak yine villusun apexinde sonlanan bir lenfatik damar olan 'lakteal' ise *tunica submucosa*'ya verdiği dallarla burada bir lenfatik pleksus oluşumuna neden olmaktadır (Kierszenbaum, 2006).



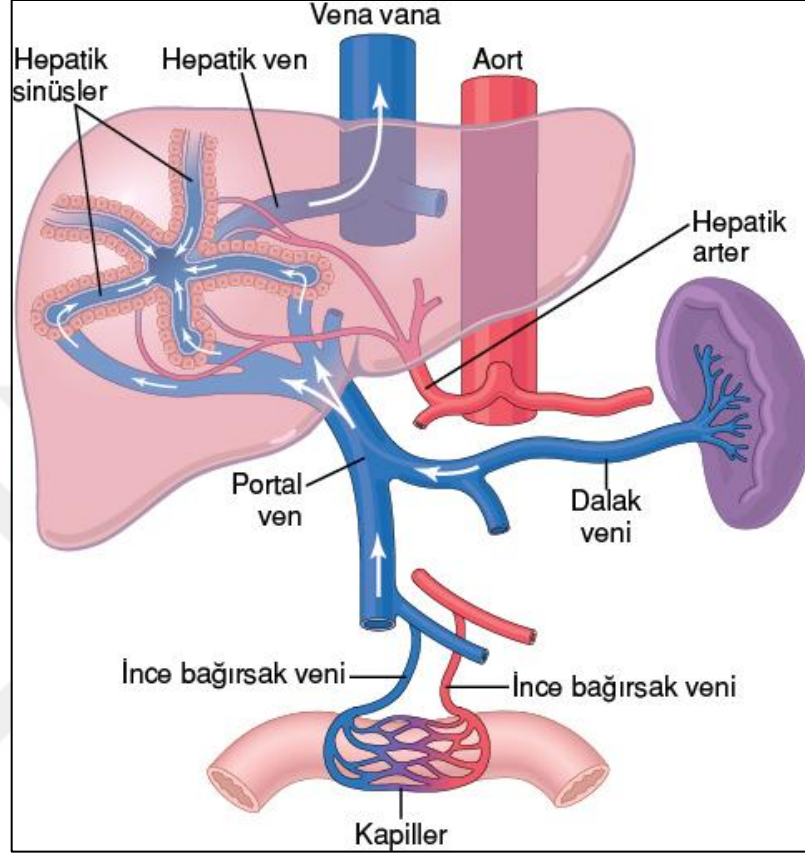
### Şekil 5. İnce Bağırsak Villus Yapısı.

a: Lümenin villuslarının elektronmikroskopik görünümü. b: Villusun temsili çizimi. c: Villusun ışık mikroskobunda görünümü (Ross, 2011)

## 2.3. İnce Bağırsak Dolaşımının Fiziopatolojisi

Mide, bağırsaklar, dalak, pankreas ve karaciğer splanknik dolaşım adı verilen özel bir dolaşım sisteminin elemanlarıdır. İnce ve kalın bağırsaklar ile dalak ve pankreastan venöz drenajla gelen kan *v.portae hepatis* ile karaciğere ulaşmaktadır.

Retikuloendotelyal sistem hücrelerince çevrelenmiş olan karaciğer sinüzoidlerinden geçerken çeşitli büyük partiküller ve bakterilerden arındırılan kan *v. hepatica* aracılığıyla önce büyük venlere daha sonra da kalbe ulaşarak genel dolaşıma katılır (Guyton ve Hall, 2007).



Şekil 6. Splanchnik Dolaşım. (Guyton ve Hall, 2007)

İstirahat durumunda kalp debisinin yaklaşık dörtte biri bu özel dolaşıma katılırken, bu oran postprandiyal dönemde kalp debisinin yaklaşık üçte birine kadar çıkabilmektedir. Dolaşımla ulaşan kanın da neredeyse dörtte üçlük kısmı *tunica submucosa* ve *mucosa* tabakalarına yönelmektedir (Vollmar ve Menger, 2011). Besinlerin mukozaya emilimi sırasında da bölgenin metabolik aktivitesinin artışıyla *tunica mucosa* tabakasının kan akımı sekiz kata kadar artabilmektedir. Bağırsak hareketlerinin ve bağırsak bezlerinin salgı aktivitesinin kontrolünde de fonksiyon gösteren gastrin, sekretin, CCK ve VIP gibi vazodilatasyon yapıcı ajanlar bu postprandiyal kan akımı artışında anahtar rol oynamaktadır. Bu artışın bir diğer sorumlusu ise kallidin ve bradikinin gibi bağırsak bezlerince salınan vazodilatasyon yapıcı çeşitli kininlerdir. Bağırsağın hipoperfüzyonu dolayısıyla meydana gelen iskemide azalmış oksijen parsiyel basıncı, bölge kan akımını iki katına kadar

arttırabilmektedir. Bu etkinin temel sorumlusu, hipokside salgılanması 4 kata kadar artan güçlü bir vazodilatatör olan adenozindir (Guyton ve Hall, 2007).

Gastrik ve kolonik parasempatik sinirlerin uyarılmasıyla splanknik dolaşımın kan akımı artarken, sempatik nöral uyarım tüm sindirim kanalı damarlarında güçlü bir vazokonstriksiyona sebep olmaktadır. Sempatik deşarjin devamındaki birkaç dakika sonra bu deşarja bağılı görülen vazokonstriksiyon kaybolarak lokal vazodilatasyon yapıcı faktörlerin etkisiyle bağırsak kan akımı normal haline dönmektedir. Bu mekanizmaya 'otoregülatuar kaçış' adı verilmektedir. Ağır egzersizden hemorajik şoka kadar uzanan çeşitli koşullar için, daha hayati organlara kanın yönlendirilmesinde, splanknik dolaşımın yaklaşık bir saate kadar durdurulabilmesi büyük önem arz etmektedir (Guyton ve Hall, 2007).

Postprandiyal kan akımı artışının hızı ve büyüklüğü tüketilen makrobesinin niteliğine göre de değişmektedir; en hızlı artış karbonhidrat tüketimini takiben gerçekleşirken, yağ ve protein tüketiminin ardından kan akımındaki hacmen en büyük artış meydana gelmektedir (Reilly ve Bulkley, 1993).

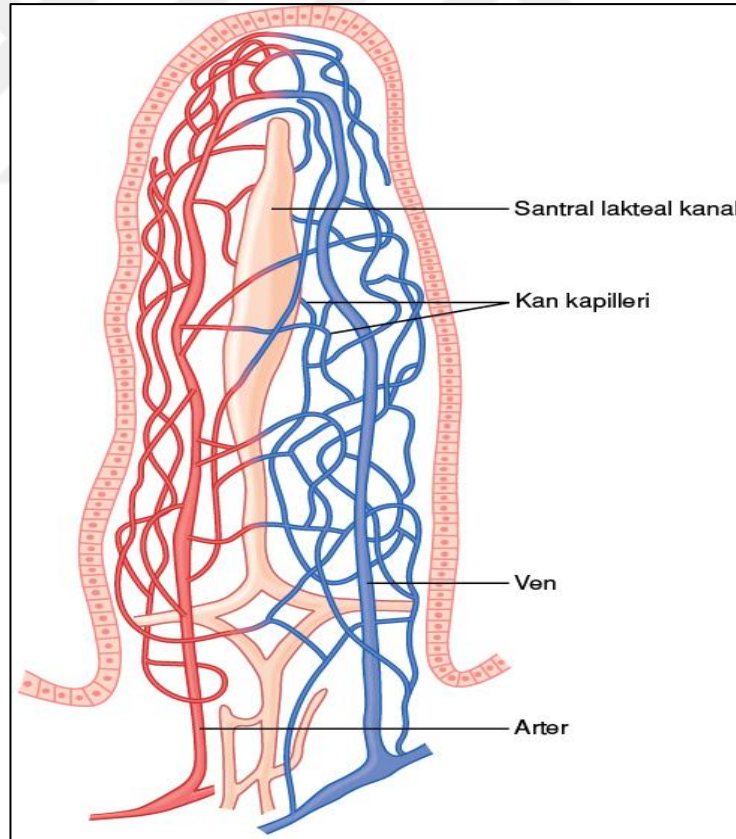
Bağırsak mikroyapısının önemli bileşenlerinden biri olan villuslar içerisindeki özel bir vasküler düzenleme dolayısıyla arteriyoler oksijenin çoğu villusun apeksine kadar taşınmayıp direkt olarak bir sonraki villus içerisine geçmektedir. Bu sebeple gelen oksijenin dörtte üçünden fazlası villusun kendi metabolizması için kullanılamamaktadır. Villuslardaki ters akım mekanizmasının sebep olduğu bu arteriyovenöz şant normal süreçte patolojik bir sorun teşkil etmese de, bölgenin gastrointestinal ya da sistemik kökenli bir hipoperfüzyonunda villusun apeksinin veya tamamının nekrozuna sebep olabilmektedir (Guyton ve Hall, 2007).

Kan akımının azaldığı olası bir senaryoda hem bağırsak mikroyapısının bütünlüğünün korunması hem de sindirim işlevlerinin sürdürülebilmesi için bağırsak kan akımı çeşitli yollarla otoregüle edilmektedir. Otoregülasyon; yukarıda da bahsi geçmiş olan metabolik ve myojenik yol teorilerini içeren intrensek yolla ya da sinirsel ve hormonal faktörleri barındıran ekstrensek yolla sağlanmaktadır (Rosenblum ve ark, 1997).

Metabolik teoriye göre bir dokunun metabolik aktivitesinin artışı ya da dokuya gelen akımı veya kandaki oksijenin parsiyel basıncı azaldığında lokal konsantrasyonu artan karbondioksit, hidrojen ve adenozin gibi moleküller arteriyoler vazodilatasyona sebebiyet vererek doku kan akımını artırmaktadır. Miyojenik teoriye göre, bir organın perfüzyon basıncındaki artış ile damar duvarına uygulanan basınç arttığında damar duvarı kasılarak vazokonstrikte olmakta ve perfüzyonu azaltmaktadır. Basınç azaldığında ise gevşeyerek vazodilatasyona sebep olmaktadır. Bu iki mekanizma kan akımının intrensek düzenleme yolunu oluşturmaktadır (Nygren ve ark, 2006).

**Tablo 1.** İntestinal Kan Akımının Kontrolü. (Vollmar ve Menger, 2011'den Türkçeleştirilerek uyarlanmıştır.)

İntestinal Kan Akımının Fizyolojik Kontrolünde Yer Alan Faktörler
Dolaşım hemodinamikleri
Doku metabolizması
Miyojenik faktörler
İntrensek sinirsel uyarı
Ekstrensek sinirsel uyarı
Otokrin uyarılar
Parakrin uyarılar
Gastrointestinal hormonlar
Dolaşımdaki hormonlar



**Şekil 7.** Villuslarda Yer Alan Ters Kan Akımı. (Guyton ve Hall, 2007)

*Ggl. caeliaca*'daki postganglionik adrenerjik sinirlerin deşarjı, splanknik dolaşımında yaygın vazokonstriksiyona sebep olmaktadır. Parasempatik deşarjın etkisi ise temelde vazodilatasyon olsa da, bu etki sempatik sistemin etkisine kıyasla çok daha sınırlıdır. Hücre dışı sıvı hacminin ve ozmolaritesinin azalması renin anjiyotensin aldosteron sisteminden son ürün olarak anjiyotensin II ve nörohipofizden de vazopressin salgılanmasına sebep olmaktadır. Anjiyotensin II ve vazopressin birlikte mezenterik arteriyel vazokonstriksiyon ve venöz dilatasyona sebebiyet vermektedir. Bu durum olası bir hemorajik şok durumunda mezenterik iskemiye ortam hazırladığı kadar hayati organların işlevlerinin korunması için kan akımının bunlara yönlendirilmesini de sağlamaktadır (Paterno ve Longo, 2008). Hormonal ve sinirsel düzenlemeleri içeren bu iki mekanizma da bağırsak kan akımının otonöregülasyonunda ekstremsel yolu oluşturmaktadır.

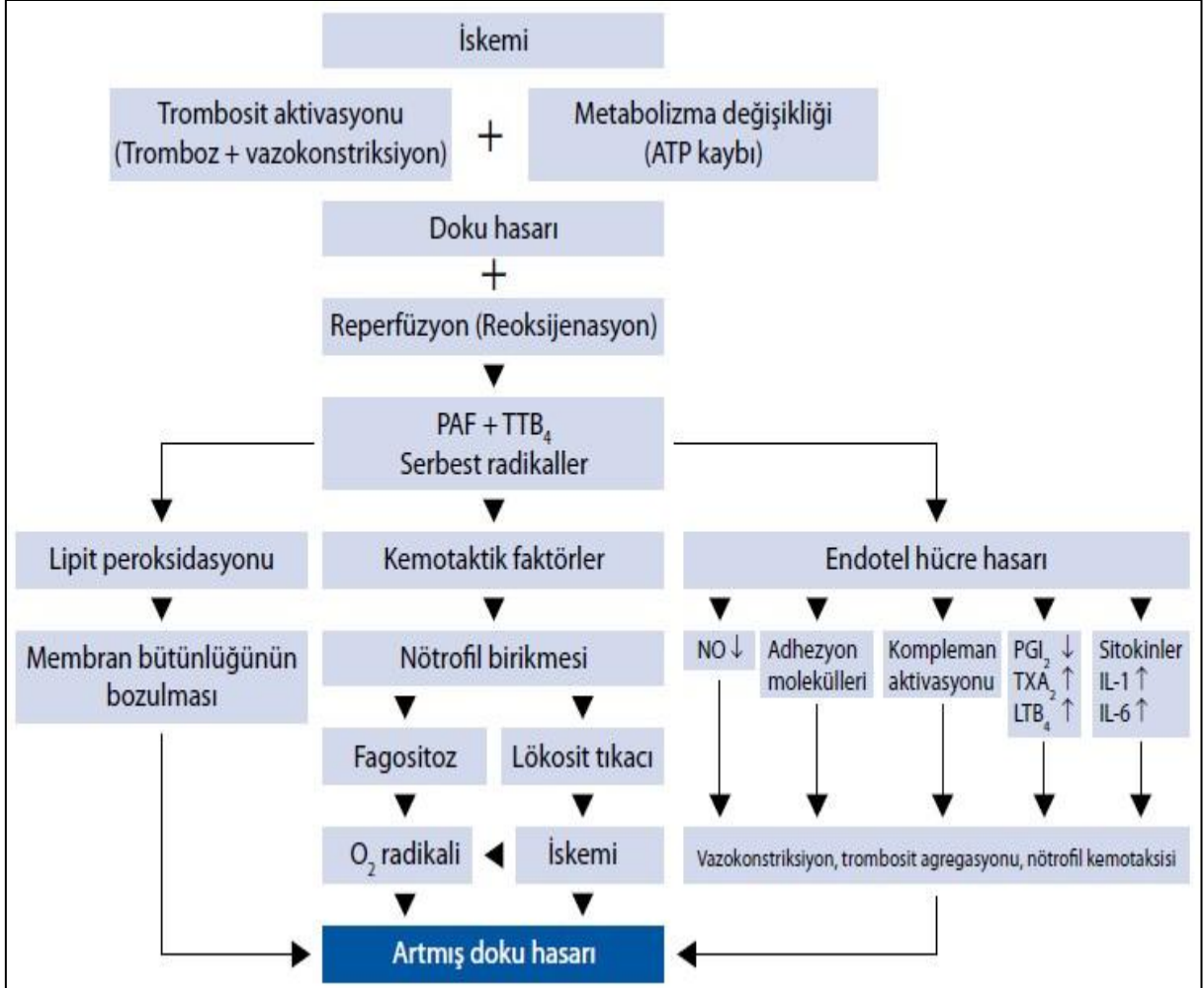
İntrensek mekanizmaların varlığı sayesinde sistolik kan basıncının 70 mmHg düzeyine, kan akımının ise dörtte birine kadar indiği durumlarda bile bağırsak kan akımının düzenlenmesi normal gastrointestinal işlevler ve mikroyapısal bütünlüğün korunmasına yetmektedir. Ancak 40 mmHg'nin altındaki sistolik kan basıncı düzeylerinde ya da şok varlığında bağırsak mikroyapısı ve fonksiyonları korunamamaya zaten azalmış olan kan akımı, ekstremsel düzenleyici mekanizmaların etkisiyle daha çok hayati organlara yönlendirilmektedir. Böylece bağırsak duvar geçirgenliği artmaya başlarken, villusların tepesinden itibaren mukozayı ve hatta tüm bağırsak duvarını etkileyen nekroz meydana gelmektedir (Haglund ve Bergqvist, 1999).

Meydana gelen bu iskemik periyodu, splanknik dolaşımdaki granülositlerden, trombositlerden ve endotel hücrelerinden kaynaklanan mediyatörlerin etkisi altında süren bir inflamatuvar yanıt takip etmektedir. İskemi kaynaklı nekrotik yıkım altındaki bağırsak duvarına inflamasyon da olumsuz katkıda bulunarak yıkımın hızını ve şiddetini artırmaktadır. Bağırsak duvarının bariyer fonksiyonunu yitirmesi ve açığa çıkan serbest oksijen radikalleri; septisemi, kalp ve böbrek yetmezliği ile dissemine intravasküler intrakoagülasyon ve nihayetinde çoklu organ yetmezliği tablolarının gelişimine katkıda bulunurlar (Stallion ve ark, 2005).

## **2.4. İskemik Hasar**

Sistemik ya da lokal sebeplerle, bir organa gelen arteriyel kan akımının ve/veya organdan dönen venöz akımın azalması veya durmasına bağlı olarak organın perfüzyonunun

engellenmesine iskemi adı verilmektedir. Dokunun hipoperfüzyonu temelde doku hipoksisi, toksik metabolitlerin birikmesi ve enerji ihtiyacının karşılanamaması sebebiyle hücre ölümüne yol açmaktadır (Grace, 1994).



**Şekil 8.** İskemi Ve Reperfüzyon Süreçlerinde Doku Zedelenmesine Sebep Olan Faktörler. (Şener ve Yeğen, 2009)

Hipoksi oksijenli solunumu engelleyerek hücre zedelenmesinin ve hatta hücre ölümünün en önemli sebeplerinden birini oluşturmaktadır ancak, bu durum iskemiden ayırt edilmelidir. Hipoksinin en sık sebebi iskemi olsa da, kardiyopulmoner patolojilerde kanın parsiyel oksijen basıncının düşmesi ya da karbonmonoksit intoksikasyonunda hemoglobininin oksijene afinitesinin azalması da iskemiden bağımsız olarak hipoksi sebebidir. Yalnızca oksijenin azalıp doku kanlanması sürdüğü durumlarda anaerobik glikoliz ile ATP üretimi sürdürülebilmektedir. Ancak iskemik hipokside, glikoliz için kullanılabilecek çeşitli substratların dokuya gelişi ve dokuda birikerek glikolizi inhibe edecek metabolitlerin



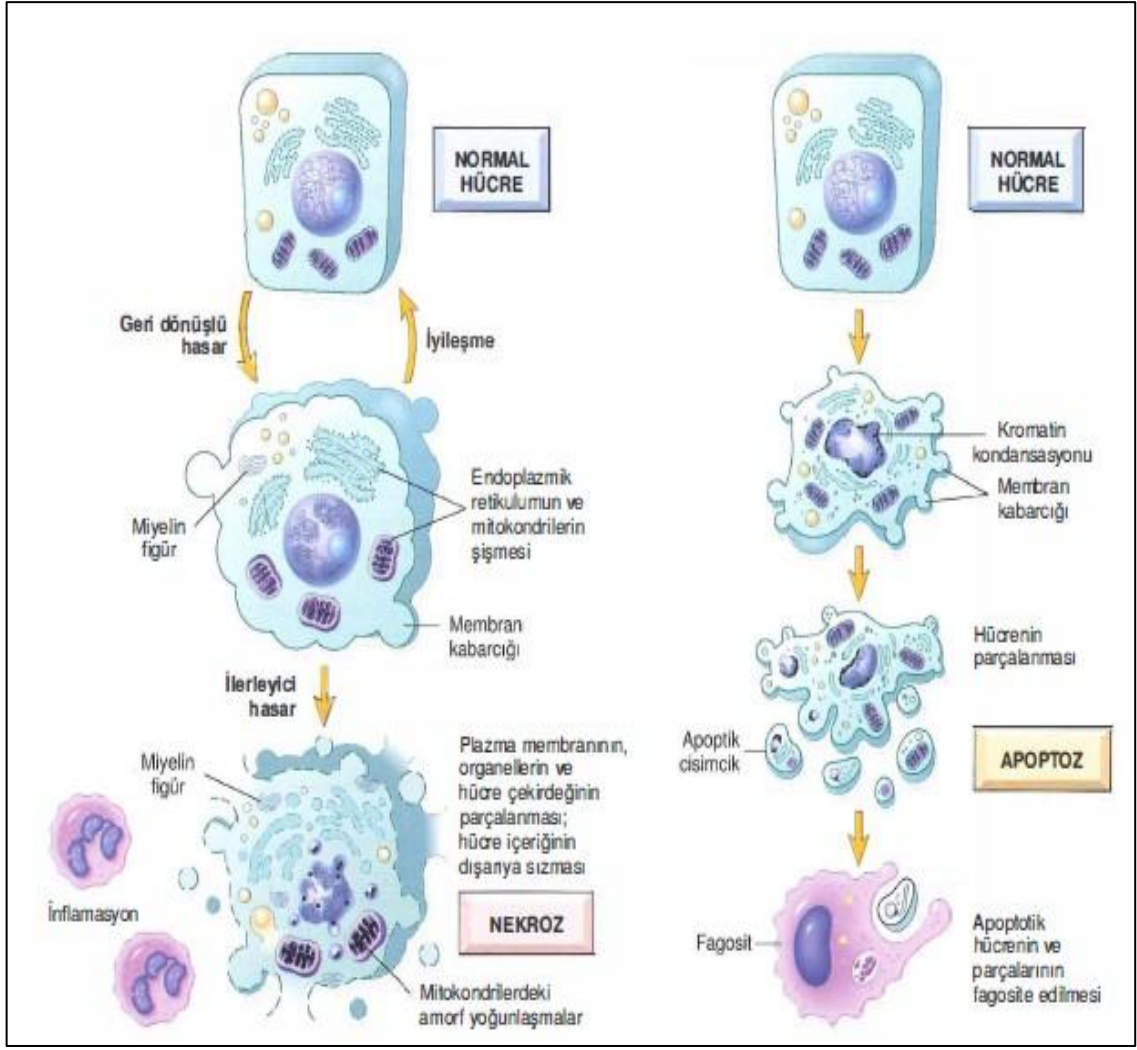
uzaklaştırılması sekteye uğradığından ATP üretimi anaerobik yolla da olsa gerçekleştirilememektedir. İskemik koşullarda hücrel enerji ihtiyacının karşılanamaması iyon kanallarından kalsiyum iyonunun girişine, tüketilen glikojen sebebiyle Periodic Acid Schiff gibi karbonhidrat boyalarıyla daha az boyanmaya, laktat artışı sebebiyle hücre içi asitliğin artmasına, yeni protein sentezinin durmasına yol açmaktadır.

İskeminin geri dönüşlü olduğu süre boyunca enerji ihtiyacının yerine konamaması belirtileri daha da arttırmaktadır. Hücre fırçamsı kenarları kaybolup hücre yüzeyinde şişkinlikler oluşurken bir yandan da hücre dışından hücre içerisine yoğun sodyum, klorür ve su girişi ile deplazmoliz meydana gelmektedir. Bu aşamaya kadar gerçekleşen tüm değişiklikler dokunun reoksijenizasyonu ile geri döndürülebilir ve hücrel ölüme sebebiyet vermeyen değişikliklerdir. Ancak iskemik periyodun uzun sürmesi halinde mitokondrilerden dışarı sızan apoptoz öncülleri ve lizozomlardan sızan litik enzimler ve en önemlisi de hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun artışıyla olay geri dönüşsüz bir hal almaktadır (Kumar ve ark, 2008).

## **2.5. Reperfüzyon Hasarı**

İskemik dokunun geri dönüşsüz zedelenme evresine geçmeden önce kan akışının yerine konmasıyla reoksijenizasyonu, hücrel iyileşmenin tek yolu gibi görünse de paradoksal olarak hücre zedelenmesinin hızını ve miktarını da arttırmaktadır. Reperfüzyon hasarı olarak adlandırılan bu durumdan temelde yerel ve migratuar lökositler ile epitelyal ve endotelyal hücrelerden kaynaklanan serbest oksijen radikali türevleri sorumlu tutulmaktadır (Zimmerman ve Granger, 1992).

Serbest oksijen radikallerinin artışının yanı sıra iskemik süreç boyunca hücrenin antioksidan savunmasının da hasar almış olma ihtimali hiç düşük değildir. İskemik hasarı takiben meydana gelen inflamatuar süreç de reperfüzyon ile bölgeye ulaşan inflamatuar hücre sayısının artışı ile agrave olmaktadır. Böylece inflamasyonu tetikleyen çeşitli mediyatörlerin de salgısı artarak daha fazla hasara zemin hazırlanmaktadır. Aynı şekilde reperfüzyon sırasında çeşitli kompleman proteinleri de iskemi sonrasında dokuda biriken antikorlara bağlanarak aktifleşip inflmasyon cevabını ve dolayısıyla hücrel hasarı arttırmaktadırlar (Kumar ve ark, 2008).

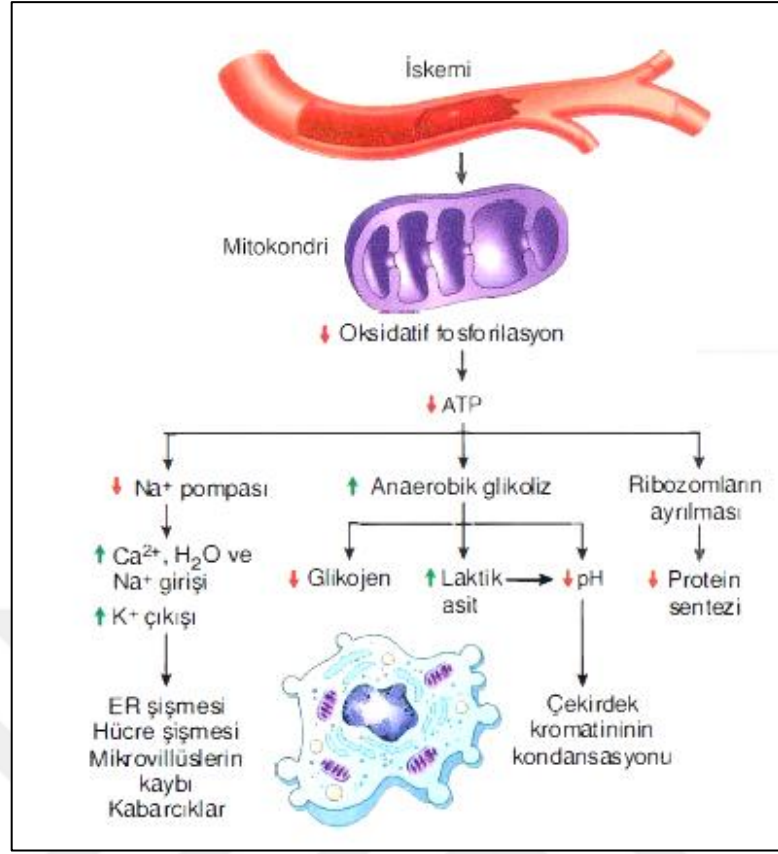


**Şekil 9.** Hüresel Hasarda Geri Dönüşlü Ve Geri Dönüşsüz Değişimlerin Mekanizması. (Kumar ve ark, 2008)

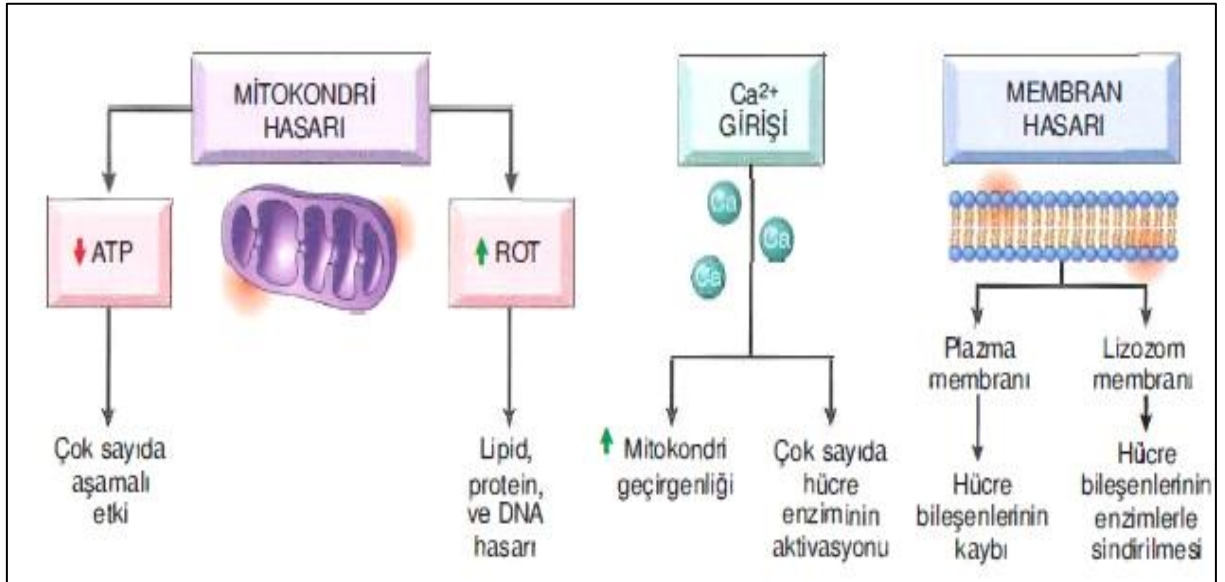
İskemi ve reperfüzyon hasarında hüresel zedelenmenin kaynakları şunlardır (Kumar ve ark, 2008);

1. ATP üretiminin sekteye uğramasıyla ATP bağımlı hüresel fonksiyonların bozulması.
2. Mitokondriyal hasara bağılı olarak ATP üretiminin hasarlanması ve mitokondriyal proapoptotik ajanların salınması.
3. İntraselüler kalsiyum iyon konsantrasyonunun artışı.
4. Serbest oksijen radikali türevlerinin artışı.
5. Hücre zarı bütünlüğünün ve bariyer fonksiyonunun bozulması.





**Şekil 10.** İskemi Ve Reperfüzyon Sürecinde Hüresel Enerji İhtiyacının Karşılanamamasının Sonuçları. (Kumar ve ark, 2008)



**Şekil 11.** İskemi Ve Reperfüzyon Hasarındaki Başlıca Mekanizmalar. (Kumar ve ark, 2008)

İskemi ve reperfüzyon hasarı bütüncül olarak ele alındığında hücrel ölümün temel tetikleyicileri; artmış serbest oksijen radikalleri, çeşitli kemokin ve sitokinlerin serbestlenmesi, endotelinler, proteaz ve fosfolipazlar, artmış hücreiçi kalsiyum konsantrasyonu, karşılanamayan enerji ihtiyacı ve nitrik oksit sentezinin inhibisyonudur (Bilbao ve ark., 1999). Ancak iskemi ve reperfüzyon hasarında doku ölümünün temel sorumlusu ve hasarın belirleyicisi olarak serbest oksijen radikalleri gösterilmektedir (Parks, 1989).

İskemi ve reperfüzyon hasarında oksitleyici ajanların, başta nötrofiller olmak üzere lökositlerin, endotelial hücreler ile kompleman proteinleri ve bu sistem içerisinde kalan çeşitli sitokinlerin etkili olduğu bilinmektedir. Lökositler, başta nötrofiller olmak üzere damarsal geçirgenliğin artışıdan, hipokloröz asit gibi toksik bileşikler ile oksitleyici ajanların salınmasından sorumludur. Lökosit aktivasyonunu takiben dokuya polimorf çekirdekli lökositlerin ulaşması için IL-1 $\beta$  ve çeşitli prostaglandinlerin salınımı gerekmektedir. Kemotaktik faktörlerin etkisi altındaki lökositler aynı zamanda TNF $\alpha$  salınımına da sebep olmaktadır (Frangogiannis 2007; Şener ve Yeğen, 2009). Lökosit endotel adhezyonu ile lökositlerin salgıladığı kemotaktik ajanların etkisiyle bölgede kümelenen plateletler ve diğer lökositler doku kapillerinde mikroembolilerin oluşmasına sebep olmaktadır (Zimmerman ve Granger, 1992). İskemi reperfüzyon sürecinde, hücrel zedelenmenin, daha çok reperfüzyon periyodunda açığa çıkan serbest oksijen radikalleri sebebiyle meydana geldiği düşünülmektedir (Yamamoto ve ark., 2009).

### **2.5.1. No-Reflow Fenomeni**

Geri dönüşlü iskemi sonrası kan akımının tekrar sağlanması reperfüzyon hasarına neden olurken aynı zamanda organın primer fonksiyonları ve uzak organ hasarlarının önüne geçilebilmesi için vazgeçilmez unsurdur. Ancak reperfüzyonu engelleyen primer sebep ortadan kaldırıldığında kan akımının ileri yönlü hareketi başlamış olsa bile dokunun bozulmuş kapiller mikrodolaşımı sebebiyle kanın etkili bir şekilde perfüze olması sağlanamamaktadır. Buna 'no-reflow fenomeni' adı verilmektedir ve iskemi sonrasında reperfüzyon hasarının yanı sıra önümüze çıkan ikinci bir engeldir (Menger, 1997).

Dokuda bozulan mikrodolaşımın sebepleri arasında kapillerlerin mikroyapısal bütünlüğünün bozulması, endotelial ödem, vazospazm, kapiller lümende trombosit

agregasyonuna bağlı mikroemboliler, aktifleşmiş lökositlerden salınan vazokonstriktör ajanlar gösterilmektedir (Kloner ve ark, 1974; Barroso-Aranda ve ark, 1988).

## 2.6. İntestinal İskemi ve Reperfüzyon Hasarı

Bağırsaklar, bağırsak mukozasının bariyer fonksiyonunun yitimine, bakteriyal translokasyona ve dolayısıyla sonuçta endotoksemiye kadar uzanan geniş bir yelpazeye yol açan iskemi ve reperfüzyon (IR) hasarına karşı en duyarlı organlardan biridir (Yamamoto ve ark, 2001). Bir abdominal acil olan intestinal iskemi mortal seyri oldukça yüksek bir sendromdur. Hastane içi mortalitesi %60 ile %80 arasında değişmektedir (Acosta ve ark, 2004; Yasuhara, 2005).

Amerikan Gastroenteroloji Birliğinin oluşturduğu sınıflamaya göre bağırsak iskemisi 3 majör sınıfa ayrılmaktadır; akut mezenterik iskemi (AMI), kronik mesenterik iskemi (CMI) ve iskemik kolit (IC) (Vollmar ve Menger, 2011). Tüm intestinal iskemik sendromların %60'ını kolonik form, %30'unu akut mezenterik form, %5'ini kronik mezenterik form oluştururken, %5'lik kısmını da diğer üçünden ayrılan fokal segmental formu oluşturmaktadır (Schwartz, 2004).

### 2.6.1. Akut Mezenterik İskemi

AMI, *a.mesenterica superior* embolisi, *a.mesenterica superior* trombozu, v. *mesenterica superior* trombozu ve nonokluziv iskemi kaynaklı olabilmektedir. Bunların %50'sini arteryal embolik form, %15-25'ini arteryal trombotik form, %20'sini nonokluziv form ve %5-15'ini de venöz trombotik form oluşturmaktadır (Tilsed ve ark., 2016).

AMI, torakoabdominal anevrizma cerrahisi ve kardiyopulmoner bypass cerrahisi gibi birçok major cerrahi girişime sekonder ortaya çıkabilmektedir. İnce bağırsak nakil cerrahisinde de AMI kaçınılmaz bir sonuç olarak meydana gelmektedir. Bunların yanı sıra aritmi, hipovolemi, hipotansiyon, konjestif kalp yetmezliği, aterosklerotik damar hastalığı, septisemi, derin ven trombozu, kollajen doku hastalığı veya arteryal emboli öyküsü olan hastaların hepsi intestinal iskemi riski altındadır (Vollmar ve Menger, 2011).

### 2.6.1.1. Arteryal embolik form

Akut mezenterik iskeminin %50'si emboli kaynaklıdır. Embolinin kökeni çoğunlukla atriyal fibrilasyonlu hastalarda sol atriyum iken, miyokard infarktına bağlı duvar trombüsü olan hastalarda ise sol ventriküldür. Endokarditler ve kapak hastalıklarına bağlı vejetasyonlar ya da trombüsler de koparak arteryal emboliye sebep olabilmektedir. Hastaların beşte birinin öyküsünde geçirilmiş emboli mevcuttur (Schwartz, 2004; Stoney ve Cunningham, 1993).

Embolilerin büyük kısmı, superior mezenterik arterin abdominal aortadan ayrıldığı bölgeye prezente olmaktadır (Stoney ve Cunningham, 1993).

Arteryal emboli kökenli akut mezenterik iskemili olgularda, akut başlangıç dolayısıyla zayıf kollateral gelişim hastalığın prognozuna olumsuz katkı yapmaktadır (Lock, 2001).

**Tablo 2.** Kapiller No-Reflow Fenomeninin Mekanizması. (Rezkalla ve Kloner, 2002'den uyarlanarak Türkçeleştirilmiştir.)

<b>No-Reflow Fenomenine Sebep olan Faktörler</b>	
<b>Hücrel Zedelenmenin Temel Süreçleri</b>	<b>Mikrodeğişiklikler</b>
Vasküler Oklüzyon	Endotelyal Hasar Doku Ödemi Trombosit Agregasyonu Fibrin
Reperfüzyon	Endotelyal Hasar Doku Ödemi Trombosit Agregasyonu Fibrin Serbest Oksijen Radikalleri Lökosit İlişkili Mediyatörler Nötrofil Artışı Vazospazm

### 2.6.1.2. Arteryal trombotik form

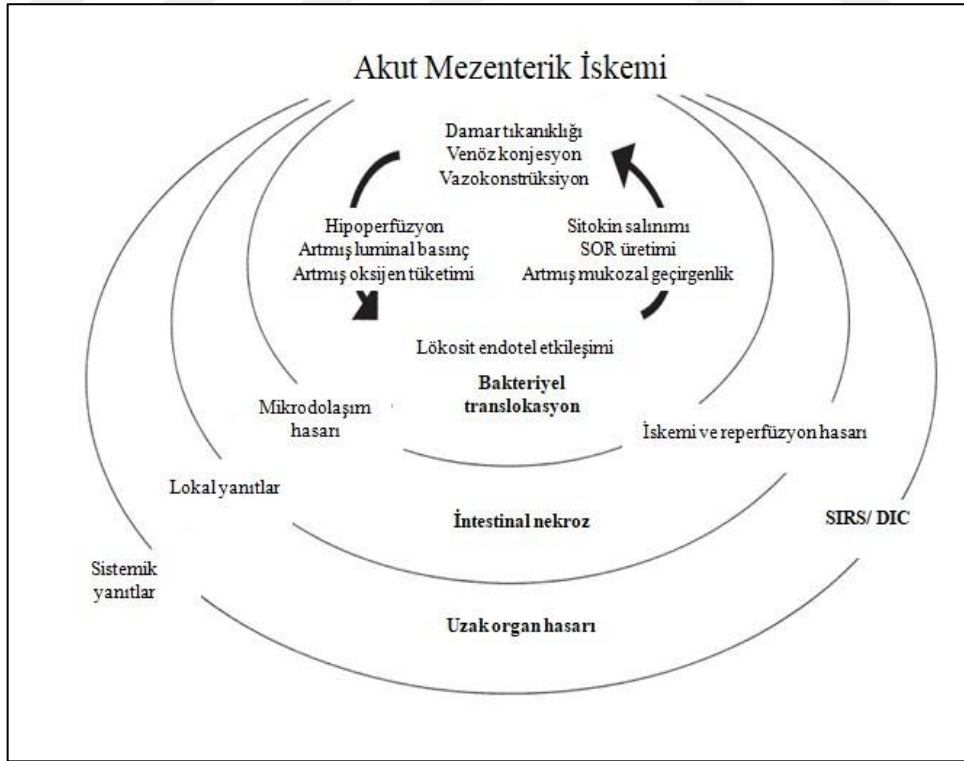
*A. mesenterica superior* trombozu tüm akut mezenterik iskemi olgularının yaklaşık %15-25'ini oluşturmaktadır. Trombozun kaynağı *a. mesenterica superior* kökenli

aterosklerozdur. Hastaların büyük kısmında sorun, kronik dönem üzerine binen akut ataktır (Schwartz, 2004).

**Tablo 3.** Mezenterik Sirkülasyonu Değiştiren Faktörler. (Clair ve Beach, 2016'dan Türkçeleştirilerek uyarlanmıştır.)

### Splanknik Dolaşımında Değişikliğin Sebepleri

Ateroskleroz  
Arteryal emboli  
Arter diseksiyonu  
Tromboz  
Vaskülitler  
Mezenterik venöz tromboz  
Mezenterik kan akımını düşürecek şiddetteki kalp debisi azalmaları  
Mezenterik akımı etkileyen inflamatuvar süreçler



**Şekil 12.** Akut Mezenterik İskemide Lokal Ve Sistemik Yanıtlar. (Yasuhara, 2005'ten Türkçeleştirilerek uyarlanmıştır.)

### **2.6.1.3. Nonokluziv form**

Nonokluziv akut mezenterik iskemi, intestinal iskemik sendrom olgularının yaklaşık %20'sine tekabül etmektedir. Akut kalp yetmezliği, akut miyokard infarktı, hemoraji ve sepsise sekonder hipoperfüzyon gibi durumlardan saatler veya günler sonra gelişen splanknik dolaşım damarlarında diffüz vazokonstriksiyona bağlı oluşmaktadır (Friedman ve ark, 2007).

Dijitaler, ergot alkaloidleri, kokain ve norepinefrin gibi farmakolojik ajanları kullananların nonoklüziv mezenterik iskemi riski altına oldukları bilinmektedir (Martinez ve Hogan , 2004)

### **2.6.1.4. Venöz trombotik form**

Tüm mezenterik venöz tromboz olguları akut mezenterik iskemilerin %5-15'ini kapsamaktadır. Mezenterik vende trombüs oluşumuna sebep veren hastalıklar genelde hiperkoagülasyonla ilişkili sendromlardır. Antitrombin III eksikliği, Faktör V Leiden mutasyonu, Protein C eksikliği, Protein S eksikliği gibi durumlarda mezenterik ven trombozu riski artmıştır. Polisitemi vera, miyeloproliferatif hastalıklar, gestasyonel ve neoplazilere eşlik eden pıhtılaşma bozukluklarında da venöz trombotik formun görülme olasılığı yükselmiştir. Hastaların yaklaşık onda birinde sebep oral kontrapsepsiyon yöntemleridir. Primer mezenterik venöz tromboz olarak da adlandırılan hastaların bir bölümünde altta yatan sebep belirlenmemektedir ve bu hastalar tüm mezenterik venöz tromboz olgularının yaklaşık beşte birine karşılık gelmektedir (Friedman ve ark, 2007; Schwartz, 2004).

### **2.6.2. Kronik Mezenterik İskemi**

Hastaların büyük çoğunluğunda en önemli ve belki de tek semptom postprandiyal abdominal ağrı olduğu için 'abdominal angina' ya da 'intestinal angina' olarak da adlandırılan kronik mezenterik iskeminin sebebi hemen daima aterosklerozdur. İleri yaşlı hastalarda ateroskleroz sebebiyle daralmış olan splanknik dolaşımın arterleri postprandiyal dönemde ekstrensek otoregülatuar mekanizmaların etkisiyle daha da daralarak iskemik ataklara sebep olmaktadır (Paterno ve Longo, 2008; Schwartz, 2004).

### 2.6.3. İskemik Kolit

En yaygın görülen intestinal iskemik sendrom, iskemik kolittir. Diğer iskemik formların aksine kalp debisinin azalmasıyla ya da mekanik tıkanmayla ilişkisi bulunmamaktadır. Çoğu olgunun bilinen bir sebebi yoktur ya da bulunmamaktadır. Vaskülitik bir sendromu olan, orak hücre anemili yada splanknik dolaşımı etkileyen farmakolojik veya narkotik ajanlar kullanan gençler haricinde, hastaların tamamına yakını 60 yaş üzeri yaşlılardır. Rüptüre olmuş *aorta abdominalis* anevrizması ameliyatı sonrasında olguların yarısından fazlasında iskemik kolit görülmektedir (Friedman ve ark, 2007).

İskemik kolitte, intestinal mukozaya sınırlı ya da mukoza altına kadar uzanabilen kanama odakları ile lokal mukozal hücre nekrozuna ödemin de eşlik ettiği bulgulara ülser de eklenebilmektedir. Hasarın sürekliliği halinde kolonun lümenine yakın tabakalarında yoğunlaşan granülasyon ve fibrozis meydana gelebilmektedir. Bu durum, 60 yaş üzerinde inflamatuvar bağırsak hastalıklarının histopatolojisini taklit ettiğinden yanlış teşhis de alabilmektedir. Daha şiddetli olgularda bağırsak lümenine doğru artan fibrozis ve granülasyon dokusu sebebiyle lümen tamamen tıkanarak striktür, gangren ve perforasyona uzanan komplikasyonlar zincirine neden olabilmektedir (Schwartz, 2004).

### 2.7. İntestinal İskemik Sendromların Tarihçesi

İlk kez 1507 yılında bugünkü İtalya topraklarında yaşayan hekim ve anatomist Antonio Beneviene tarafından, 8 yaşında mezenterik kistli bir erkek çocuğun otopsisinde tariflenmiştir (Giannos ve ark, 2017; Martinez ve Hogan, 2004). O tarihten sonra 1815'te Londra'da bir hastanenin tuttuğu kayıtlara kadar tıbbi literatürde başka intestinal iskemik sendrom olgusuna rastlanılmamıştır (Hodgson, 1815).

*A. mesenterica superior*'un ligasyonu ile oluşturulan ilk deneysel mezenterik iskemi çalışması 1875 yılında Litten tarafından gerçekleştirilmiştir (Litten, 1875). Literatürde Councilman tarafından 1894 yılında ilk kronik mezenterik iskemi, 1895 yılında Elliot tarafından ilk mezenterik venöz tromboz tanımlanmış olsa da 1958'te New England Journal of Medicine'de yayınlanan 'kalp yetmezliğinde kalın bağırsak enfarktüsü' isimli makalede bildirilene kadar nonoklüzif formlu mezenterik iskemi olgusuna rastlanmamaktadır (Councilman, 1894; Elliot, 1895; Ende, 1958). Almanya'da 1901 yılında postprandiyal ağrısı olan bir kadın hastanın sunumu yapılmış, 1957 yılında Mikkelson tarafından bu olgu için

intestinal anjina/kolonik iskemi terminolojisi kullanılmıştır (Schnitzler, 1901; Mikkelsen, 1957).

1970 yılında Chiu ve arkadaşları yayınladıkları deneysel cerrahi araştırmasında günümüzde de kullanılagelen bağırsak kan akımının azaldığı durumlarda mukozal hasarın histopatolojik evrenmesi için bir skorum sistemi önermişlerdir. Yirminci yüzyılın başından beri doku kan akımının çeşitli sebeplerle azalmasına bağlı gelişen iskemik hasarın morbid veya mortal seyirli olduğu bilinse de, kan akımının hızla yerine konulmasının da en az iskemik hasar kadar sorun teşkil ettiği 1986 yılında Parks ve Granger tarafından yayınlanan deneysel çalışmada ortaya konulmuştur. Parks ve Granger köpekler üzerinde yaptıkları çalışmada, dört saat süren bir iskeminin meydana getirdiği mukozal hasarın, üç saatlik bir iskemiyi takiben bir saatlik reperfüzyonun oluşturduğu mukozal hasardan daha az olduğunu göstermişler, böylece dokunun reoksijenizasyonunun da hücrel hasarı arttırdığını kanıtlamışlardır.

## **2.8. İntestinal İskemik Sendromların Epidemiyolojisi**

İntestinal iskeminin, nonoklüziv sebepler göz ardı edildiğinde, kadınlardaki insidansı 100.000'de 10,1 ve erkeklerdeki insidansı 100.000'de 7.1 olarak bildirilmiştir. Oniki yıllık bir postmortem analiz çalışmasında ise hastalığa spesifik ölüm oranı 1000 otopsi başına 6.9 olarak bildirilmiştir (Acosta ve ark, 2004).

Avrupa Travma ve Acil Cerrahi Birliği'ne göre yalnızca akut mezenterik iskemili olgular her 1000 acil servis başvurusunun 1'ini oluşturmaktadır (Tilsed, 2016). Akut mezenterik iskemi tüm gastrointestinal hastalıkların yalnızca %3-4'ünü oluştursa da mortalitesinin %60 ile 90 olduğu belirtilmektedir (Herbert ve Steele, 2007; Acosta ve Björck, 2014).

## **2.9. İntestinal İskemik Sendromların Tanısı ve Tedavisi**

İntestinal iskemik sendromlarda, karbonhidrat metabolizmasında görev alan ve kısaca transaminazlar olarak da bilinen enzimlerden aspartat aminotransferaz ve ya glutamik



oksaloasetik transaminaz (SGOT/AST) ile alanin aminotransferaz ve ya glutamik pirüvik transaminaz (SGPT/ALT)'ın serumda yükselmesi beklenmektedir (Caglayan F ve ark., 2002).

**Tablo 4.** İntestinal İskeminin Tıbbi Literatürde Tarihsel Gelişimi

Tarih	Yazar	Olgu
1507	Beneviene	İntestinal iskeminin postmortem analizi
1815	Hodgson	İntestinal iskemili olgu takdimi
1875	Litten	Deneysel mezenterik iskemi çalışması
1894	Councilman	Kronik mezenterik iskemili olgu takdimi
1895	Elliot	Mezenterik venöz trombozlu olgu takdimi
1901	Schnitzler	Postprandiyal iskemili olgu sunumu
1957	Mikkelson	İntestinal anjina/iskemik kolit kavramının kullanılışı
1970	Chiu ve ark.	İntestinal iskemide histopatolojik evreleme
1986	Parks ve Granger	Deneysel olarak reperfüzyon hasarı kavramının ortaya konuluşu

Bağırsak duvarı düz kaslarının hipoksik koşullar sebebiyle ortamda artan ADP ile kreatin fosfattan ATP üretmek için kullandığı kreatin fosfokinaz enziminin kanda artışı da intestinal iskemik hasarın belirlenmesinde önem arz etmektedir (Liao ve ark, 1994). Glikolitik yolda laktik asit ile pirüvik asitin dönüşümünde görev alan laktat dehidrogenazın artışı da hücrel hasarın gösterilmesine yardımcı olmaktadır (Akutsu ve ark, 2007). Antioksidan bir enzim olan glutatyon S-transferaz (GST)'ın serumda artması da bağırsak iskemisinin varlığına işaret etmektedir (Khurana ve ark, 2002).

Transaminazların, kreatin fosfokinazın, laktat dehidrogenaz ie glutatyon transferazın serum seviyelerinin yükselmesine ek olarak yağ asidi bağlayıcı protein (FABP), D-dimer, alkalen fosfataz ve lökositöz da mezenterik iskemik sendromların tanısında yardımcı

olabilecek diğ er laboratu ar testleridir. Ancak tüm bu biyokimyasal belirtiler tanıya yardımcı olsalar da, güvenilirlikleri ve özgüllükleri ş üpheye açıktır (Thompson, 1990).

Plazma sitokinlerinden özellikle TNF $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ 'nin intestinal iskemi reperfüzyon hasarında ilk on beş dakika içerisinde arttığı ve özellikle çoklu organ yetmezliğinin gelişmesinde önemli rol oynadığı da bilinmektedir (Karaagac ve ark, 2007).

Anjiyografik inceleme AMI tanısı için altın standart görüntüleme yönteme olsa da, kontrastlı bilgisayarlı tomografi, kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme, doppler ultrasonografi ve diğ er hastalıkların ekarte edilmesinde direkt grafi de tanı için kullanılmaktadır. AMI tanısının konulmasının ardından sıvı replasmanı ve bakteriyel translokasyona karşı geniş spektrumlu antibiyotik başlanmaktadır. Mezenterik venöz tromboz, arteriyel trombüs ve ya emboli söz konusuysa sistemik antikoagülasyon gereklidir. Bu süre içinde pozitif inotropiklerin kullanımı iskemiye ş iddetlendirebilmektedir. Tıkayıcı olmayan mezenterik iskemide intraarteriyel vazodilatatör ajanlar kullanılabilir. Arteriyel embolik formun standart cerrahi yaklaşımında SMA'nın proksimalinden transvers arteriotomi, embolektomi ve ardından arteriotominin kapatılması yolu izlenmektedir. Arteriyel trombotik formda SMA ile abdominal aort arasında bypass gerekmektedir. Mezenterik venöz trombozda ise nekrotik bağırsak kısımlarının rezeksiyonu ve ardından antikoagülasyona devam etmek önem arz etmektedir (Goktas, 2011; Schwartz, 2004).

## **2.10. Serbest Radikaller ve Antioksidan Savunma Sistemleri**

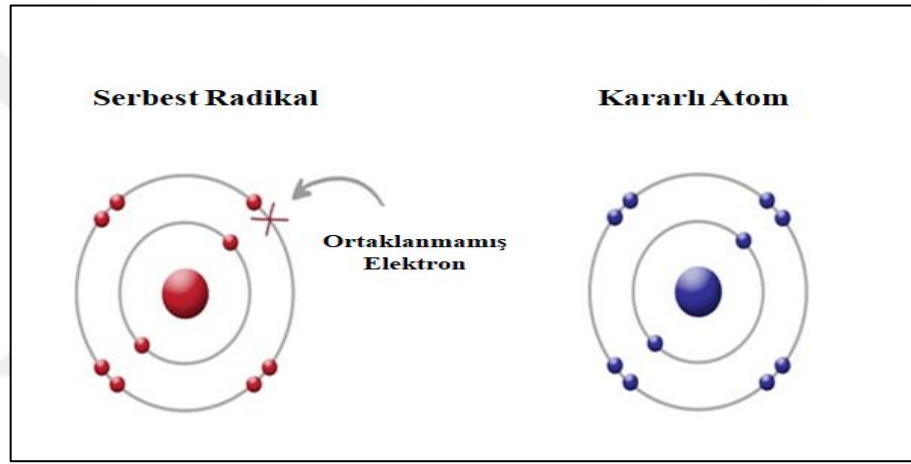
### **2.10.1. Serbest Radikaller**

Elektronlar atomik çekirdek etrafında orbital olarak adlandırılan yörüngelerde sahip oldukları enerji seviyelerine göre belirli bir nizamla uygun olarak hareket ederler. Bir orbitalde birbirine zıt yönde hareket eden iki elektron söz konusu olduğunda, oluşturdukları organik veya inorganik molekülü kararlı hale getirirler. Ancak bazı atomların son orbitalinde ortaklanmamış/eşlenmemiş bir elektron tek başına hareket halindedir. Bu tarz atomlara veya bu tarz atomların meydana getirdiği moleküllere serbest radikal adı verilir. Serbest radikaller pozitif ya da negatif yüklü olabileceği gibi aynı zamanda nötr halde de bulunabilmektedir. Serbest radikaller, radikal olmayanlara göre hem daha az kararlı hem de daha kısa ömürlüdürler. Organizmada normal fonksiyonel işleyiş sırasında ya da ekstremsel faktörler yoluyla oluşabilen serbest radikaller tüm hücre unsurlarıyla etkileşime girerek moleküllerin

yapısını değiştirmek suretiyle radikal olmayan molekülleri de radikal hale getirebilirler (Yöntem, 2018).

Aerobik metabolizmanın ana unsuru olan moleküler oksijen ve bunun yanında nitrik oksit, nitrojen dioksit, hidrojen, flor gibi halojenler en önemli serbest radikal kaynaklarıdır (Southorn ve Powis, 1988).

Oksijenin kullanıldığı metabolik tepkimelerin tamamına yakınında son ürün olarak su açığa çıkar. Bu tepkimeler sırasında tamamı radikal olmasa da çok yüksek oranda reaktif maddeler açığa çıkmaktadır. Bunlara reaktif oksijen türleri adı verilir. Çok daha az oranda ise, karbon, kükürt ve nitrojen kaynaklı serbest radikaller de organik metabolik işlevler sırasında ya da sonucunda oluşurlar. (Yöntem, 2018).



**Şekil 13.** Serbest Radikaller. Serbest radikaller, Atomlarında ortaklanmamış elektron taşırlar. (WEB\_2)

Hüresel yapının önemli bir bileşigi olan çoklu doymamış yağ asitleri serbest oksijen radikalleriyle tepkimeye girerek perokside olmaktadırlar. Hücre zarının yapısındaki bu doymamış yağ asitlerinin perokside olması fazla miktarda serbest oksijen radikali açığa çıkmasına sebep olacak tepkimelere neden olur. Hücre membranındaki fosfolipit tabakasının fosfolipaz A<sub>2</sub> adı verilen enzim ile peroksidasyonu araşidonik asit oluşumuna, sikloosijenaz ve lipoksijenaz adı verilen iki enzim de araşidonik asit metabolitlerinin oluşumuna sebep olmaktadır. Bu zincir reaksiyonlar ile inflamatuvar süreçlerin başlatılmasının yanı sıra yan ürün olarak serbest radikaller de açığa çıkmaktadır. Serbest radikallerin ve fizikokimyasal stresörlerin etkisiyle de membran lipitleri perokside olabilmektedir. Böylece lipit radikalleri, lipit peroksi radikali, lipit hidroperoksiradikali ve lipit alkoksil radikali adı verilen oldukça yüksek oksidan aktiviteye sahip yeni bileşikler oluşur. Bu şekilde membran lipitlerinin

peroksidasyonu ile açığa çıkan aldehitlerden biri olan malondialdehit (MDA) lipid peroksidasyonu göstergesi olarak kullanılmaktadır. Membran fosfolipitlerinin oksidasyonu yeterli antioksidan faktörün kontrolü altında iken hücre hasara sebep olmamaktadır. Minimal boyutlu zedelenmelerde katalaz gibi antioksidan enzimlerin kapasitesi artacağından bir sonraki hasara karşı koruyuculuk artacaktır. Ancak masif lezyonların oluşması ile önce apoptotik ve ardından nekrotik süreçler indüklenmektedir (Devasagayam ve ark, 2003; Yöntem, 2018; Valko ve ark, 2007).

Basit karbonhidratlar hidroksil gibi oksitleyici ajanların etkisiyle çeşitli peroksidlerin açığa çıkmasına sebep olmaktadır. Böylece önemli mukopolisakkaritlerin parçalanmasıyla bağ doku inflamasyonu meydana gelebilmektedir (Devasagayam ve ark, 2003).

Başta sülfhidril grubu taşıyan triptofan ve tirozin aminoasitleri olmak üzere çeşitli protein kaynakları, oksidanların varlığında çeşitli radikallerin oluşumuna öncülük edebilmektedir. Proteinlerin üç boyutlu katlanma özelliklerinin değişmesiyle başta sitozolik ve zar kaynaklı proteinler hasar görmektedir. Oksijen bağlı hemoglobin, yüksek düzeyli oksidanların varlığında methemoglobine dönüşebilmektedir. DNA sentezinde görevli protein yapılarının hasarı ise ikincil sorunların önünü açabilmektedir (Sarma ve ark, 2010).

DNA sentezi ile enzimlerin yanı sıra, nükleik asitlerin oksidanlara maruziyeti çift sarmal yapısının üç boyutlu düzenini bozabilmekte ve hatta çekirdekte DNA fragmentasyonuna sebep olabilmektedir. Membran fosfolipitlerinin oksidasyonunun son ürünleri ise protoonkogenleri aktifleyerek neoplastik oluşumlara yol açabilmektedir (Yöntem, 2018; Fang ve ark, 2002).

### **2.10.1.1. Süperoksit radikali**

Oksijenli solunum sırasında oksijenin bir negatif yük kazanmasıyla, organizmanın en önemli oksidan kaynağı olarak da kabul gören süperoksit radikali açığa çıkmaktadır. Süperoksit iyonları hem redüksiyon hem oksidasyon yapabilme kapasitesine sahip olarak, hidrojen peroksidin açığa çıkmasına ve demir ile bakır gibi bazı elementlerin redüksiyonuna sebep olduğu için en önemli serbest radikallerden sayılmaktadır (Rodriguez ve ark, 2004; Cadenas, 1989).

Süperoksit radikallerinin ana üretim kaynağı aerobik solunumun da merkezi olan mitokondriyedir (Cadenas ve Sies, 1998). Oksijenli solunum sırasında mitokondriyal ATP üretilirken az miktarda da olsa sitozolik ortama elektron sızmaktadır. Aynı şekilde endoplazmik retikulum kökenli sızıntılar da söz konusudur. Böylece normalde suya

katalizlenmesi gereken serbest oksijen, bu dönüşüme katılmayarak süperoksit radikalının oluşumuna neden olmaktadır. Aslında kuvvetli bir oksitleyici olmasına rağmen organizmada yoğun bir toksik etki ettiğinden bahsedilememektedir (Muller ve ark, 2004).

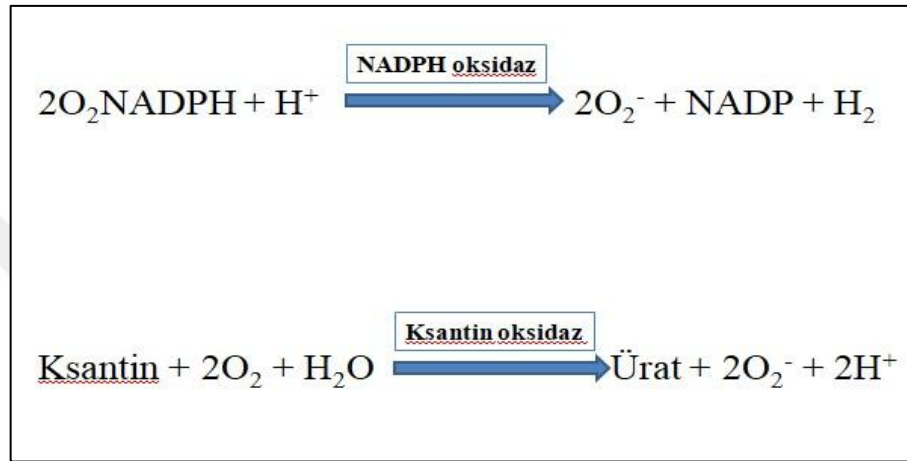
Süperoksit, organizmada hidrojen peroksit oluşumunda da rol almaktadır. Süperoksit dismutaz adı verilen bir enzimle, gerektiğinde başka bir faktörle suya kadar indirgenebilecek olan hidrojen peroksitin oluştuğu reaksiyona substrat olmaktadır. Fagositoz yapan bağışıklık sistemi hücrelerinde meydana gelen solunumsal patlama sırasında ve ksantin oksidazın etkisiyle de süperoksit radikali meydana gelebilmektedir (Çakır, 2012; Yöntem, 2018).

**Tablo 5.** Serbest Radikal Türleri. (Yöntem, 2018)

<b>Reaktif Oksijen Türevleri</b>			
<b>Radikal</b>		<b>Non-Radikal</b>	
Süperoksit	$O_2^-$	Hidrojenperoksit	$H_2O_2$
Hidroksil	$OH^-$	Hipokloröz asit	$HOCl$
Hidroperoksit	$HO_2^-$	Ozon	$O_3$
Peroksil	$ROO^-$	Hipobromöz asit	$HOBr$
Alkoksil	$RO^-$	Singlet Oksijen	
Lipid Peroksil	$LOO^-$		
<b>Reaktif Nitrojen Türevleri</b>			
<b>Radikal</b>		<b>Non-Radikal</b>	
Nitrik oksit	$NO^-$	Nitrozil	$NO^-$
Nitrojen dioksit	$NO_2^-$	Nitröz asit	$HNO_2$
		Nitroksit	$NO$
		Dinitrojen tetroksit	$N_2O_4$
		Dinitrojen trioksit	$N_2O_3$
		Peroksinitrit	$ONOO^-$
		Alkil peroksinitrit	$ROONO$
		Nitril	$NO_2^-$
		Peroksinitröz asit	$ONOOH$
		Nitril klorid	$NO_2Cl$

### 2.10.1.2. Hidroksil radikali

Hidrojen peroksitin negatif yük kazanmasıyla oluşan hidroksil radikali, Fenton reaksiyonu olarak da adlandırılan bu tepkime için demir ve bakır gibi geçiş metallerine ihtiyaç duymaktadır. Fenton reaksiyonu sırasında değeriği değışen demir ve bakır atomlarının dönüşümünün gerçekleştiği başka bir tepkime ile Fenton reaksiyonuna birlikte 'Haber – Weiss' reaksiyonu adı da verilmektedir (Betteridge, 2000; Halliwell, 1999).



**Şekil 14.** Süperoksit Kaynağı Olan NADPH Oksidaz İle Ksantin Oksidaz Enzimlerinin Katalizlediği Tepkimeler.

Hidroksil iyonlarının ömrü çok kısa olsa da; protein materyaller, nükleik asitler, çoklu doymamış yağ asitleri ve neredeyse tüm biyolojik materyallerle reaksiyona girebildiğinden büyük toksik risk taşımaktadır (Şener ve Yeğen, 2009).

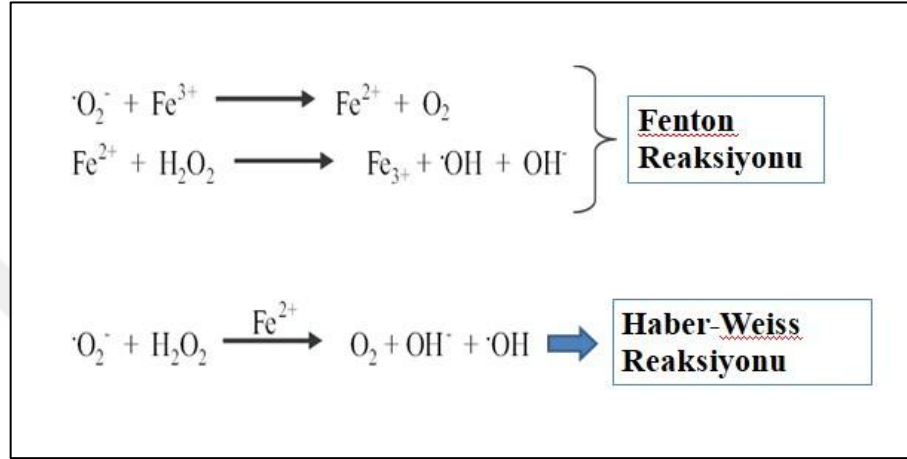
Organizmada hidrojen peroksit oluşumunu sağlayan temel enzim süperoksit dismutazdır. Hidrojen peroksitin suya indirgenerek ortadan kaldırılmasını sağlayan en önemli enzim ise katalazdır. Glutasyon peroksidaz enzimi de, glutasyonun da aracılığıyla hidrojen peroksidin indirgenmesinde önemli görev üstlenmektedir (Karabulut ve Gülay, 2016).

### 2.10.1.3. Singlet oksijen

Serbest elektronu olmaması sebebiyle bir radikal olarak değerlendirilemeyen singlet oksijen, serbest radikallerin oluşmasına sebep olmaktadır. Singlet oksijen aynı zamanda miyeloperaksidaz enzimi ile hipokloröz asit oluşumunda da rol almaktadır (Yöntem, 2018).

#### 2.10.1.4. Nitrik oksit

Normal şartlar altında vazodilatatör etkisi sebebiyle damarın endotelial bütünlüğünün korunmasına yardımcı olan nitrik oksit, süperoksit radikalinin varlığında, oldukça toksik bir bileşik olan peroksinitritin oluşumuna sebep olmaktadır. Dolayısıyla nitrik oksit hem hücrel mikroyapıların bir koruyucusu hem de patolojik şartlar altında bir sitotoksik ajandır (Delibaş ve Özcankaya, 1993; Yöntem, 2018).



Şekil 15. Hidroksil Kaynağı Olan Fenton Ve Haber-Weiss Reaksiyonları.

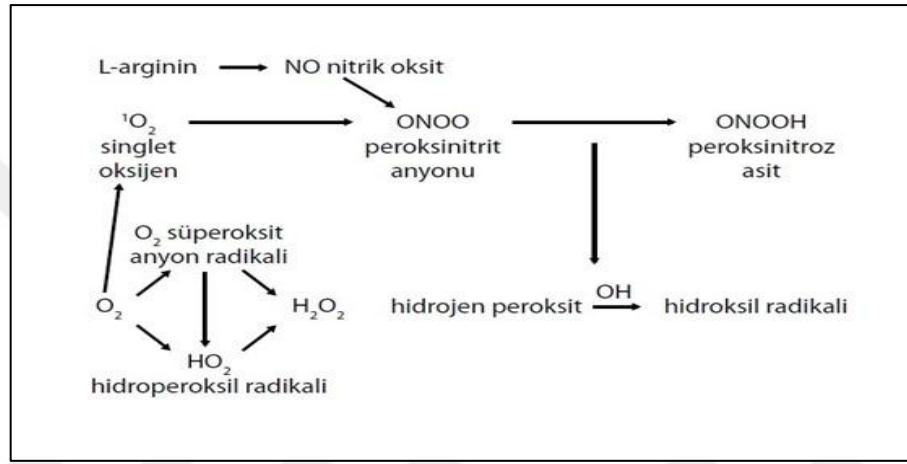
#### 2.10.2. Serbest Radikallerin Kaynakları

##### 2.10.2.1. Endojen kökenli kaynaklar

1. Aerobik solunum gerçekleşirken mitokondriyal elektron taşıma zincirinin enzimatik olayları sırasında oksijenin küçük bir kısmı radikallere dönüşebilir.
2. Fagositlerin bakterisidal etkinliği için gerekli olan reaktif oksijen türevleri aynı zamanda ototoksik aktivite de gösterebilmektedir.
3. İskemi ve bunu takip eden reperfüzyon, fiziksel ve psikojenik travma, toksik maruziyet gibi oksidan stres etkenleri.
4. Hücrel kökenli flavanoidler, tioller ve kateşolaminler gibi bazı bileşiklerin otooksidasyonu sırasında serbest radikaller açığa çıkar.
5. Hücre membran lipitlerinden fosfolipaz enzimi ile araşidonik asit üretilmesi ve bunu takiben oluşan araşidonik asit metabolitlerinin meydana gelmesi sırasında serbest radikaller açığa çıkmaktadır. Bu olaya aynı zamanda enzimatik lipit

peroksidasyonu adı da verilmektedir. Enzimatik olmayan lipid peroksidasyonuna ise diğer serbest oksijen radikalleri direkt olarak sebebiyet vermektedir.

6. NADPH oksidaz, aminoasit oksidaz, ksantin oksidaz gibi bazı enzimlerin katalizlediği reaksiyonlar sırasında serbest radikaller açığa çıkmaktadır. Oksidazların yoğun biçimde yer aldığı peroksizomlar bu açıdan önemli bir serbest radikal kaynağıdır (Delibaş ve Özcankaya, 1993; Süleyman ve ark. 2018; Karabulut ve Gülay, 2016)



**Şekil 16.** Oksijenin Oksidan Etkisi. Enerji üretiminin devamlılığı için vazgeçilmez olan oksijen, aynı zamanda çeşitli radikallerin üretimine de sebep olmaktadır (Şener ve Yeğen, 2009).

#### 2.10.2.2. Ekzojen kökenli kaynaklar

1. Sigaranın yanmasıyla açığa çıkan oksidan bileşiklerin duman inhalasyonu ile direkt etkisi ve dumanın uyardığı inflamatuvar hücrelerin faaliyetleri sonucu açığa çıkan serbest oksijen radikalleri.
2. İyonlaştırıcı radyasyon hidroksil gibi serbest radikalinin oluşumuna sebep olmaktadır.
3. Morötesi ışınlar süperoksit ve hidroksil iyonları başta olmak üzere deride çeşitli serbest oksijen radikallerinin oluşumunu indüklemektedir.
4. Antimikrobiyaller ve antikanser ajanlar gibi çeşitli sitotoksik farmakolojik ürünler serbest oksijen radikallerinin üretimini hızlandırabilirler.



5. Fiziksel ve psikolojik strese katekolaminerjik aktivasyonun süperoksit radikali oluşturduğu bilinmektedir.
6. Demir ve bakır gibi metaller serbest radikallerin etkilerini hızlandırmaktadırlar.
7. Yüksek ısıya maruz kalan organik bileşikler.
8. Benzen, alkilleyici ajanlar ve asbest maruziyeti (Karabulut ve Gülay, 2016).

### **2.10.3. Antioksidan Savunma Sistemi**

Dokularda oksidanlar ile antioksidanlar arasındaki dengenin korunması patolojik süreçlerin başlamasını engellemedeki önemli yollardan birisidir. Metabolik aktivitelerin yan ürünleri olarak açığa çıkan ya da ekzojen olarak maruz kalınan oksitleyici ajanlar, endojen olarak üretilen antioksidan enzimler ya da bileşikler ve dışarıdan alınan antioksidanlar ile ortadan kaldırılabilmekte ya da etkileri azaltılabilmektedir. Bu sebeple iskemi reperfüzyon hasarından korunmada antioksidanların kullanımı ilk sıralarda yer almaktadır (bkz. Tablo 8).

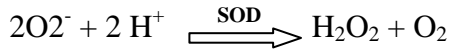
İskemi reperfüzyon hasarından korunma stratejileri içerisinde antioksidan kullanımının yanı sıra hipoksik önkoşullandırma bulunmaktadır. Gerçek bir iskemi kadar uzun süreli olmayan kısa iskemi periyotlarının ardından dokunun reperfüze edilmesine hipoksik önkoşullandırma denmektedir. Hipoksik önkoşullandırma dokuları uzun süreli iskemik koşullarda oluşabilecek etkilerden, başta antioksidan savunma sistemini güçlendirerek korumaktadır (Eltzschig ve Collard, 2004). Antilökosit tedaviler, antikompleman tedaviler, ve genel olarak antiinflamatuvar terapiler iskemi reperfüzyon hasarından korunma stratejileri içerisinde sayılabilir (Mallick ve ark, 2004).

#### **2.10.3.1. Antioksidan enzimler**

##### **2.10.3.1.1. Süperoksit dismutaz**

Süperoksit dismutaz (SOD), süperoksit radikalının iki hidrojen atomuyla birlikte, oksijene ve hidrojen peroksitine dönüşümünü sağlamaktadır. Aerobik glikolizinin mitokondriyal basamaklarında açığa çıkan süperoksit iyonlarının bir kısmı sürekli olarak sitoplazmaya sızsa da bu enzim sayesinde sürekli olarak hidrojen peroksitine indirgenmektedir. Ortamda demir ve bakır gibi metallerin varlığında hidrojen peroksitten yine bir radikal olan hidroksil iyonu

katalizlenebileceği için katalaz ve glutatyon peroksidaz ile sürekli olarak suya indirgenmesi gerekmektedir (Karabiga, 2007; Rodriguez ve ark, 2004).



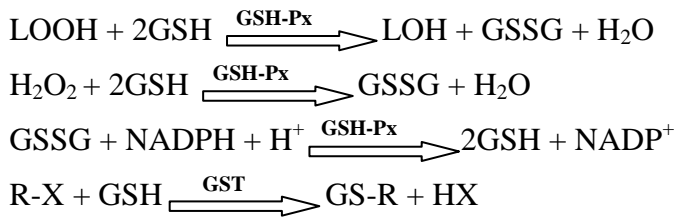
### 2.10.3.1.2. Katalaz

Katalaz (CAT) enzimi temel olarak oksijenli solunumun sonucunda sitozole sızan süperoksit radikalinin süperoksit dismutazla katalizlendiği hidrojen peroksiti, başka bir radikal olan hidroksil anyonuna dönüşmeden önce suya ve moleküler oksijene dönüştürmektedir (Rodriguez ve ark, 2004).



### 2.10.3.1.3. Glutatyon peroksidaz, redüktaz ve -S transferaz

Glutatyon peroksidaz (GSH-Px), lipit peroksidlerini ve selenyumun da etkisiyle lipit peroksidlerinin yanı sıra hidrojen peroksiti de suya dönüştürmektedir. Bu tepkime sırasında glutatyon kullanılmaktadır. Lipit peroksidleri veya hidrojen peroksit, okside glutatyon (GSSG) ve suya dönüştürülmektedir. GSSG ise glutatyon redüktaz (GSH-Rx) enzimi ile tekrar indirgenmiş glutatyonla dönüştürülmektedir. Glutatyon -S transferaz (GST) ise sülfidril içeriği sayesinde toksik maddeleri bağlayarak hidrofilik forma kavuşmalarını sağlamak suretiyle atılımlarını arttırmaktadır (Masella ve ark., 2007).



Her üç enzimin de substratı olarak kullanılan glutatyon (GSH), antioksidan savunma sisteminin önemli bir parçasıdır. Glutamat, sistein ve glisin aminoasitleri kullanılarak sentezlenerek peroksidasyon ve redüksiyon tepkimelerinde elektron verici olarak kullanılmaktadır (Ross, 1988).

## **2.11. Akut İnflamasyonun Fizyopatolojisi**

Akut inflamasyon, çeşitli patojenlerin yanı sıra iskemi ve reperfüzyon sürecinin etkisiyle oluşan hücrel hasara cevaben lökositlerin ve akut faz reaktanı olarak da bilinen plazma proteinlerinin sorunlu bölgeye hızla ulaşmasını sağlamaktadır. Bu süreç, vazodilatasyon ve damar geçirgenliğinin artışıyla içeren vasküler yanıtlar ile lökositlerin hasar alanında toplanmasını içeren hücrel yanıtları kapsamaktadır.

### **2.11.1. Akut İnflamasyona Vasküler Yanıtlar**

Akut inflamasyona verilen ilk vasküler cevap hızla gelişen vazokonstriksiyondur. Ancak bunu takiben saniyeler içerisinde vazodilatasyon ve dolayısıyla kan akımının artışı meydana gelmektedir. Böylece başlıca hasarın olduğu bölgede kapiller yatak belirginleşmektedir. Vazodilatasyonla birlikte damar duvarı geçirgenliğinin de artması, kapillerlerden dokuya proteince zengin plazma sıvısının sızmasına ve intravasküler sıvının hücrel kompartman oranının artışı dolayısıyla daha viskoz hale gelerek kan akımının yavaşlamasına neden olmaktadır. Kan akımındaki bu yavaşlama, marjinaliyasyon olarak da bilinen, kapiller endoteli boyunca lökositlerin damar duvarına yaklaşmasına ve bu bölgede birikmesine yol açmaktadır (Kumar ve ark, 2004).

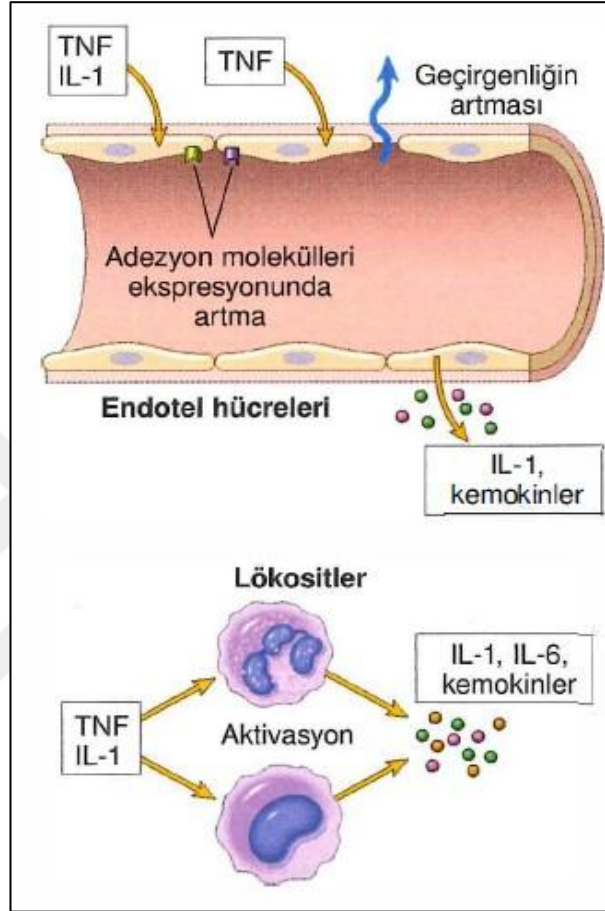
Anlık vazokonstriksiyonu takiben kapiller yataktaki belirgin dilatasyon başlangıçta kan akım hacmini arttırarak intravasküler hidrostatik basıncı arttırarak proteinden fakir transüda sıvısının ekstrasvaze olmasına sebep olmaktadır. Ancak damar duvar geçirgenliğinin artmasıyla beraber başlıca plazma proteinlerinin ve beraberinde elektrolitlerin de interstisyel alana geçişi inflamasyona özgü eksüda sıvısının dokuda birikmesine sebep olmaktadır (Kumar ve ark, 2004).

Akut inflamasyonda vasküler geçirgenliğin artışından en çok endotel hücrelerinin kontraksiyonu sorumlu tutulmaktadır. İlk birkaç dakikada histamin ve bradikinin ile çeşitli araşidonik asit metabolitlerinin sebep olduğu bu durum, saatlere varan daha uzun vadede TNF ve IL-1 etkisiyle sürdürülmektedir. Aktive olmuş lökositlerin sebep olduğu damar duvarı zedelenmesi ve iskemiye bağlı direkt endotelyal hasar da damar geçirgenliği artışının diğer sebepleridir (Lentsch ve Ward 2000; Kumar ve ark, 2004).

### 2.11.2. Akut İnflamasyona Hücresel Yanıtlar

İnflamatuar akut yanıtta vasküler işlevlerin yeniden organize edilmesinin ardından en önemli ikinci işlev lökositlerin hasarlı bölgeye toplanmasını ve aktive olmasını sağlamaktır. Kanın kapiller yatakta laminer akımla akışı sırasında hücresel büyüklüklerinin daha fazla olması sebebiyle eritroistler akımın merkezinde ilerlerken lökositler akım merkezinin periferinde ve gerisinde kalmaktadır. Damar duvarı dışına proteinden zengin doku sıvısının kaçıışı (eksüdasyon) kan akımında yavaşlamaya neden olurken, lökositlerin akımın periferine yani damar duvarına daha fazla itilmesine sebep olmaktadır. Bu duruma marjinyasyon adı verilir. Marjinyasyonu, lökositlerin endotel duvarına geçici bağlanması sonrası yuvarlanma olarak adlandırılan süreç izlemektedir. Geçici bağlanmayı normalde intraselüler kompartmanda bulunan ancak TNF ve IL-1 gibi proinflamatuvar sitokinlerin etkisiyle endotel hücre yüzeyine çıkan selektinler sağlamaktadır. Adezyon olarak adlandırılan sonraki adımda lökosit hücre membranında yer alan integrinler, endotel hücre membranındaki ligandlarına bağlanır. TNF ve IL-1 endotel hücre membranındaki intraselüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1) ve vasküler adezyon molekülü 1 (VCAM-1) gibi integrin ligandlarının sayısını arttırmaktadır. Adezyonu takiben lökositler diapedez olarak adlandırılan bir sürecin sonunda salgıladıkları kollajenazların da etkisiyle hücreler arası bağlantılardan dokuya geçmektedirler. Lökositlerin ekstrasvazyonunu, kemotaksi denilen hücresel hasarın olduğu bölgeye ulaşmaları süreci izlemektedir. Hücresel hasarın olduğu bölgeye kemotaksiyi arttıran kemotaktik ajanlar; sitokinler, C5a başta olmak üzere çeşitli kompleman proteinleri, lökotrien B<sub>4</sub> başta olmak üzere araşidonik asit metabolitleridir. Akut inflamasyonun ilk saatlerinde nötrofil göçü hakim iken, 24 saat itibarıyla monosit hakimiyeti meydana gelmektedir. Hücresel hasar alanına toplanan lökositler çeşitli mediyatörlerin ve hasarlı hücrelerin çeşitli kısımlarının etkisiyle aktive olarak; ölü dokuların ya da patojenlerin fagositozunu, lizozomal enzimler ile reaktif oksijen ve nitrojen radikallerinin yapımını, çeşitli sitokinler ve araşidonik asit metabolitleri ile inflamatuvar mediyatörlerin yapımını uyarır. Fagositoz ile oksijen tüketiminin aşırı artışını glikojenin hızla yıkılarak kullanılması ve serbest oksijen radikallerinin üretimi izler ki, bu olaya solunumsal patlama adı verilmektedir. Bu süreçte NADPH oksidaz enzimi ile NADPH okside edilerek süperoksit anyonu oluşturulur. Süperoksit anyonu ise süperoksit dismutaz enzimi ile hidrojen peroksite katalizlenir. Oluşan hidrojen peroksite kendisi de bir miktar sitotoksik olsa da esas etkisini nötrofillerin azurofilik granüllerinde depo edilmiş miyeloperoksidazın etkisiyle hipokloröz asit üzerinden göstermektedir. Miyeloperoksidaz hedef hücrede lipit peroksidasyonu yapmak suretiyle etki

etmektedir. Daha sonra çeşitli lizozomal enzimlerin etkisiyle ölü dokular ve mikroorganizmalar parçalanmaktadır. Lökositlerdeki bu etkiler intraselüler alana sınırlı kalmayıp reaktif oksijen türleri ve lizozomların enzimlerin hücre dışına çıkışıyla interstisyel alana da yayılmaktadır (Ley ve ark, 2007; Muller, 2011; Kumar ve ark, 2004).



**Şekil 17.** TNF ve IL-1 Başta Olmak Üzere Mediyatörlerin Akut İnflamasyondaki Rolü. (Kumar ve ark, 2004).

## 2.12. *Ficus carica* ve Çekirdek Yağı

*Moraceaea* ailesinin bir üyesi olan *Ficus* cinsi, 800'den fazla türü içerisinde barındırmaktadır. Bu türlerden en popüler olan ve meyveleri incir olarak da bilinen *Ficus carica*, Akdeniz havzasının önemli ve bilinen en eski tarım ürünlerinden biridir (Jeong ve Lachance, 2001).

Gerektirdiği iklim koşulları nedeniyle sınırlı sayıda ülkede yetiştiriciliği yapılan bir bitki olan incirin üretiminde %26'lık oranla Türkiye lider iken, Türkiye'yi %15 ile Mısır, %12 ile Fas ve %11 ile Cezayir izlemektedir. Dünya kuru incir üretiminde de %56'lık pay ile

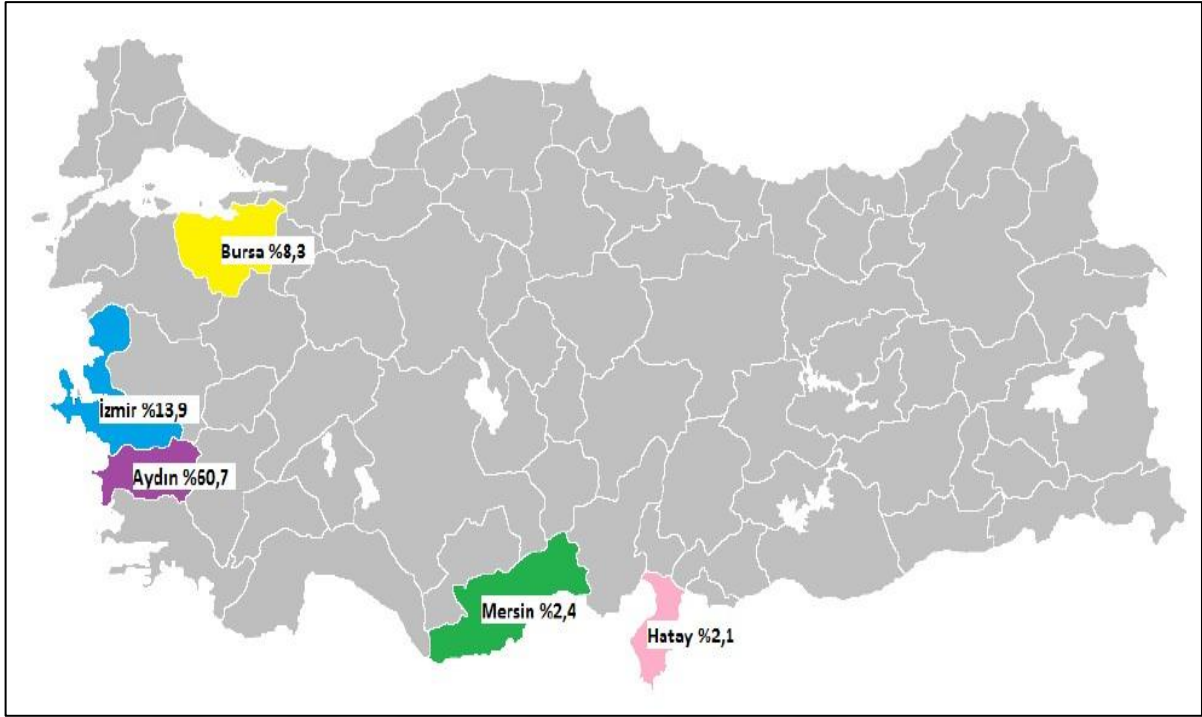
Türkiye liderdir. Kuru ve yaş incir ithalatından 2013-2018 yılları arasında ortalama yıllık toplam 265 milyon Amerikan Doları gelir elde eden Türkiye’de 2018 yılı verilerine göre incir üretiminin yaklaşık dörtte üçü Ege bölgesinde, bunun da %80’inden fazlası Aydın ilinde gerçekleşmektedir (TMMOB Ziraat Mühendisleri Odası, 2019; TC Tarım ve Orman Bakanlığı 2019; TC Ticaret Bakanlığı, 2019).

Akdeniz beslenme tipinde yer alan diğer meyvelerle kıyaslandığında *Ficus carica* en yüksek kalsiyum ve potasyum değerlerini sunmanın yanı sıra, ikinci sırada en yüksek pantotenat, B1 ve B6 vitamin içeriğini de sağlamaktadır. Antioksidan aktivitesi bilinen bu B grubu vitaminlerin yanı sıra, antioksidan aktivitesi oldukça yüksek olan çeşitli polifenoller de incir içeriğinde oldukça yüksek orandadır. İncirde rutin, kateşin, klorejenik asit, gallik asit ve epigallokateşin gibi antioksidan özellikler gösteren fenoller tanımlanmıştır. 100 gram incirin fenolik içeriği 1.1 gram düzeyine kadar ulaşabilmektedir. Antineoplastik aktivitesi bilinen ve klinik pratiğin yanı sıra deneysel kanser araştırmalarında da başarılı sonuçlar veren benzaldehit ve kumarin bileşikleri de incir içeriğinde bulunmaktadır. (Duman ve Yazıcı, 2018; Solomon ve ark, 2006; Vinson, 1999).

40 insan denekle yapılan bir araştırma sonucuna göre 40 gramlık *Ficus carica* meyvesi tüketiminin ardından plazma total antioksidan kapasitesinin 4 saat içerisinde %35’e kadar arttığı bulunmuştur. Bu artışın incir meyvesinin içerdiği yoğun fenolik bileşiklerle ilişkili olduğu; yapılan analizde, deney için kullanılan 100 gram yaş incir meyvesinin 486 mg, kuru incir meyvesinin ise 326 mg total fenol içerdiği de belirtilmiştir (Vinson ve ark, 2005).

*Ficus carica* meyveleri olgunluklarına ve büyüklüklerine göre değişen çok sayıda çekirdek içermektedir. Bu çekirdeklerin yağ asidi kompozisyonunun en büyük kısmını omega-3 türevi olan alfa linolenik asiti (ALA) de barındıran linolenik asit oluşturmaktadır. Linolenik asidi takiben sırasıyla, linoleik, oleik, palmitik ve daha az oranda da stearik asit barındırmaktadır (Kolesnik ve ark, 1986). İncir çekirdeği yağının yağ asitleri kompozisyonu ve tokoferol içeriği Tablo 6’da verilmiştir. Deney prosedüründe kullanılan Oneva incir çekirdeği yağının üretici tarafından temin edilen içerik analizi Tablo 9’da sunulmuştur.

İncirin ve çeşitli kısımlarının antianjiyogenik (Ali Mostafaie ve ark, 2011), antihepatotoksik (Gond ve ark, 2008), hipolipidemik (Asadi ve ark, 2006) ve glisemik düzenleyici etkisi (Perez ve ark, 1998), antineoplastik etkisi (Rubnov ve ark,2001), antibakteriyal ve antifungal etkisi (Jeong1 ve ark, 2009; Houda ve ark, 2010), antipiretik etkisi (Patil ve ark, 2010), antiinflamatuvar etkisi (Yang ve ark, 2009) ve antioksidan etkisi (Solomon ve ark, 2006) literatürde bildirilmiştir.



**Şekil 18.** Türkiye’de İncir Üretiminin İllere Göre Yüzdelerle Dağılımı. (TC Tarım ve Orman Bakanlığı, 2019)

**Tablo 6.** İncir Çekirdeği Yağı, Yağ Asidi ve Tokoferol Kompozisyonu. (İcyer ve ark, 2017)

<b>İncir Çekirdeği Yağı, Yağ Asidi Kompozisyonu</b>	
<b>İçerik</b>	<b>Miktarı</b>
Asidite	0,95 (%FFA)
Peroksit	3.7 meq. g O <sub>2</sub> /kg
<b>Tokoferoller</b>	
Alfa tokoferol	46 mg/kg
Gamma tokoferol	3918 mg/kg
Delta tokoferol	76.50 mg/kg
Total tokoferol	4 g/kg
<b>Yağ asitleri</b>	
Linolenik (n-3) C18:3	% 41,1
Linoleik (n-6) C18:2	%30,93
Oleik (n-9) C18:1	%17.13
Palmitik C16: 0	%7.16
Stearik C18: 0	%2.90

**Tablo 7.** Endojen Ve Ekzojen Antioksidanlar. (Karabulut ve Gülay, 2016; Şener ve Yeğen, 2009; Yöntem, 2018'den uyarlanmıştır.)

<b>ENDOJEN ANTIÖKSİDANLAR</b>		
<b>Antioksidan Enzimler</b>	<b>Enzim dışı antioksidanlar</b>	
Katalaz (CAT)	Albümin	Seruloplazmin
Glutasyon redüktaz (GRx)	Melatonin	Selenyum
Süperoksit dismutaz (SOD)	Bilirubin	Transferrin
Glutasyon peroksidaz (GPx)	Glutasyon	Koenzim Q 10
Glutasyon S-transferaz (GST)	Ürik asit	$\alpha$ -lipoik asit
Sitokrom oksidaz	Miyoglobin	Metiyonin
Hidroperoksidaz	Laktoferrin	Hemoglobin
<b>EKZOJEN ANTIÖKSİDANLAR</b>		
<b>Vitaminler</b>	<b>Farmakolojik ajanlar</b>	
$\beta$ -karoten	Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopürinol vb.)	
Folik asit	Rekombinant süperoksit dismutaz	
$\alpha$ -Tokoferol	NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezipler, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar)	
Askorbik asit	Trolox-C (vitamin E analogu)	
	Endojen antioksidan aktiviteyi artıranlar (GSH-Px aktivitesini artıran ebselen ve asetilsistein)	
	Demir redoks döngüsü inhibitörleri (desferroksamin)	
	Nötrofil adezyon inhibitörleri	
	Nonenzimatik serbest radikal toplayıcılar (mannitol, albümin)	
	Barbitüratlar	



**Tablo 8.** İntestinal İskemi Reperfüzyon Hasarına Karşı Etkileri Araştırılmış Bazı Antioksidanlar ve Antioksidan Etkili İçerikler.

Antioksidan	Yazar	Etki
Agmatin	Turan ve ark. 2017	Histolojik hasarın azaltılması, MDA'nın azaltılması, MPO'nun azaltılması, IL-1'in azaltılması, GSH'nin artırılması
Allopurinol	Kulah ve ark. 2004	Histolojik hasarın azaltılması, MDA'nın azaltılması, LDH'nin azaltılması, GSH'nin artırılması
Astragalus membranaceus	Hei ve ark. 2005	Histolojik hasarın azaltılması, NO/SOD/GSH'nin artırılması
Bal	Koltuksuz ve ark. 1999	Histolojik hasarın azaltılması, MDA'nın azaltılması
Bilirubin	Ceran ve ark. 2001	Histolojik hasarın azaltılması, MDA'nın azaltılması
Captopril	Buyukgebiz ve ark. 1994	Histolojik hasarın azaltılması, MDA'nın azaltılması
Desferroksamin	Balogh ve ark. 2002	MDA'nın azaltılması
Edaravone	Tomatsuri ve ark. 2004	Histolojik hasarın azaltılması, MPO'nun azaltılması
Fullerenol	Lai ve ark. 2000	Histolojik hasarın azaltılması, MDA'nın

Gingerol (zencefil komponenti)	Li, 2017	azaltılması, GSH'nin artırılması MPO'nun azaltılması, TNF $\alpha$ 'nın azaltılması, IL-1 $\beta$ 'nin azaltılması, occludin'in artırılması, zonulin'in artırılması
Ginsenosid (ginseng komponenti)	Jiang, 2015	Histolojik hasarın azaltılması, TNF $\alpha$ 'nın azaltılması
Glutamin	Harward ve ark. 1994	GSH'nin artırılması
Mannitol	Gunel ve ark. 1998	Histolojik hasarın azaltılması, MDA'nın azaltılması, GSH'nin artırılması
Melatonin	Ates ve ark. 2004	GSH-Px/SOD/CAT'ın artırılması, MDA'nın azaltılması
Metilprednizolon	Gunel ve ark. 1998	GSH'nin artırılması
Myrtus communis yağı	Jabri ve ark. 2016	MPO'nun azaltılması, MDA'nın azaltılması, GSH'nin artırılması, SOD ve CAT'ın artırılması
N-Asetilsistein	Cuzzocrea ve ark. 2000	MDA/MPO'nun azaltılması
Nigella sativa oil	Terzi ve ark. 2010	Histolojik hasarın azaltılması, MDA'nın azaltılması, CAT'ın artırılması
Piruvat	Cicalese ve ark. 1996	Histolojik hasarın azaltılması
Quercetin	Toth 2017	Histolojik hasarın azaltılması
Resveratrol	Borges 2016	Histolojik hasarın azaltılması, Enterik sinir sisteminde nöroproteksiyon

Selenyum	Ozturk ve ark. 2002	Histolojik hasarın azaltılması, MDA'nın azaltılması
Sesamin / Susam yağı	Seyhan ve ark, 2019	Histolojik hasarın azaltılması
Sukralfat	Sencan ve ark. 2003	Histolojik hasarın azaltılması
Verapamil	Mocan ve ark. 1995	Histolojik hasarın azaltılması
Vitamin C	Nakamura ve ark. 1997	Histolojik hasarın azaltılması, lipit peroksidasyonunun azaltılması
Vitamin E	Gunel ve ark. 1998	GSH'nin artırılması
Yeşil Çay	Abdeen ve ark. 2011	Histolojik hasarın azaltılması, SOD ve CAT'ın artırılması

---

## 3. GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1. Etik Kurul Kararı

Bu deneysel çalışma ve içeriğindeki deneysel müdahalelerde, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun (ADÜ-HADYEK) 64583101/2017/044 sayılı ve 22.05.2017 tarihli kararı ile etik yönden sakınca bulunmadığı onaylandı (EK1).

### 3.2. Deney Hayvanları

Çalışmada Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarında yetiştirilmiş, ağırlıkları 200-250 gram arasında değişen, 50 adet Wistar albino erkek sıçan kullanıldı. Tüm sıçanlar deney boyunca 12 saat karanlık 12 saat aydınlık sirkadiyen ritimde, 24°C sıcaklık ve %50 bağıl nem oranında tutuldu. Deney süresi boyunca sıçanlar standart pellet yem ile ad libitum beslenmiş olup, içme suyu olarak serbest erişimli şehir şebeke suyu verildi. Hayvanların oral beslenmesi cerrahi prosedürün uygulanmasından 12 saat önce kesilerek, su tüketimlerine müdahalede bulunulmadı.

### 3.3. Deney Tasarımı

#### 3.3.1. İskemi ve Reperfüzyon Prosedürü

*Ketamine* 50 mg/kg (Ketalar; Parke Davis, Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) ve *xylazine* 10 mg/kg (Rompun; Bayer AG, Leverkusen, Almanya) anestezisi altında abdomen tüyleri tıraş edildikten sonra batın orta hattı cilt ve cilt altı kesilerinin ardından abdomene girildi. Mezenterik dokuların ekarte edilmesinin ardından, *aorta abdominalis*'ten dallandığı bölgede *a. mesenterica superior* etraf dokulardan dikkatlice temizlenerek disseke edildi. SMA, aortadan dallandığı yerin hemen distalinden atravmatik mikrovasküler klemp ile oklude edildi. İskemi periyodunun başladığına emin olmak için süperior mezenterik arterde pulsasyonun palpe edilemediği ve intestinal pallorun başladığı gözlemlendikten sonra cilt ve cilt altı geçici sütur ile kapatıldı. 45 dakika süren iskemi periyodunun ardından atravmatik

mikrovasküler klemp çıkarılıp, reperfüzyon periyodunun başladığına emin olmak için süperior mezenterik arterde pulsasyon palpe edilerek, intestinal pallorun kaybolmaya başladığı gözlemlendi. Cilt ve cilt altı dokular tekrar dikilerek 120 dakikalık reperfüzyon süreci başlatıldı. Böylece toplam 165 dakikanın sonunda örneklerin alınmasını takiben hayvanlar anestezi altında servikal dislokasyon ile sakrifiye edildi.

### 3.3.2. *Ficus carica* Çekirdek Yağı

Soğuk preslenmiş incir çekirdeği yağı ONEVA (İstanbul, TÜRKİYE) isimli üreticiden temin edildi. Üreticinin temin ettiği majör tespit edilebilen yağ asitleri kompozisyon analizi tablo 9’da sunuldu. FC3 grubu sıçanlar ile FC6 grubu sıçanlara 10 gün boyunca sırasıyla 3ml/kg ve 6ml/kg (bir hayvan için maximum 1,5 ml hacim orogastrik gavaj ile verilmiştir) incir yağı uygulandı.

**Tablo 9.** Oneva İncir Çekirdeği Yağı, Yağ Asidi Kompozisyonu. (WEB\_5)

İÇERİK	MİKTARI
Asitlik (%FFA)	0,96 – 1.96
Linolenik (n-3) C18:3	% 45.3-48.3
Linoleik (n-6) C18:2	% 33-38
Oleik (n-9) C18:1	% 7.3-8.2
Palmitik C16: 0	% 6-8.3
Stearik C18: 0	% 3.1-4.6

### 3.3.3. Deney Grupları

50 adet Wistar cinsi albino sıçan, eşit sayıda hayvan içeren 5 gruba rastgele ayrıldı (n=10); negatif kontrol grubu (NC), sham operasyon grubu (Sham), iskemi reperfüzyon grubu (IR), *Ficus carica* 3ml/kg/gün grubu (FC3), *Ficus carica* 6ml/kg/gün grubu (FC6). Sıçanlar deney boyunca her kafeste 5 hayvan olacak şekilde toplam 10 kafeste barındırıldı.

### 3.3.3.1. NC grubu

NC grubu hayvanlara herhangi bir farmakolojik ve girişimsel müdahalede bulunulmadı. Deneyin sonlandırılmasından 12 saat önce besin alımları kesildi ancak su tüketimleri sınırlandırılmadı.

Operasyon günü *ketamine* 50 mg/kg (Ketalar; Parke Davis, Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) ve *xylozine* 10 mg/kg (Rompun; Bayer AG, Leverkusen, Almanya) anestezisi uygulamasının ardından batın, cilt ve cilt altı orta hat insizyonu ile açılarak ince bağırsağın son 10 santimetrelik kısmı alındı. Alınan örnekler serum fizyolojik ile nazikçe yıkanarak 5cm'lik kısmı biyokimyasal inceleme için daha sonra kullanılmak üzere -80°C'de, diğer 5cm'lik kısım ise %10'luk formaldehit solüsyonuna alınarak histopatolojik inceleme için saklandı. Hayvanlar anestezi altında servikal dislokasyonla sakrifiye edildi.

### 3.3.3.2. Sham grubu

Sham operasyon grubu hayvanlara farmakolojik bir müdahalede bulunulmadı. 10 gün boyunca 6ml/kg serum fizyolojik intragastrik gavaj aracılığıyla verildi. Deney gününden 12 saat önce besin alımları kesildi ancak su tüketimleri sınırlandırılmadı.

Operasyon günü *ketamine* 50 mg/kg (Ketalar; Parke Davis, Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) ve *xylozine* 10 mg/kg (Rompun; Bayer AG, Leverkusen, Almanya) anestezisi altında batın, cilt ve cilt altı orta hat insizyonu ile açıldı. Superior mezenterik arter, abdominal aortadan dallandığı noktanın hemen distalinden yağ ve diğer etraf dokulardan dikkatlice diseksiyon edildi fakat bunun dışında bir cerrahi prosedür uygulanmadı. 45 dakika iskemi periyodunu temsil eden ve 120 dakika reperfüzyon periyodunu temsil eden toplamda 165 dakika boyunca sıçanlar anestezi altında bekletildi. Ancak travmatik mikrovasküler klemple ile oklüzyon oluşturulduğu gerçek bir iskemi reperfüzyon prosedürü uygulanmadı. 165 dakikanın sonunda ince bağırsakların son 10 santimetrelik kısmı alınıp serum fizyolojik ile dikkatlice yıkandı. Alınmış olan örneklerin son 5cm'lik kısmı biyokimyasal inceleme için daha sonra kullanılmak üzere -80°C'de soğutucuda, kalan kısım ise %10'luk formaldehit solüsyonuna alınarak histopatolojik inceleme için saklandı. Hayvanlar tüm işlemlerin ardından anestezi altında servikal dislokasyonla sakrifiye edildi.



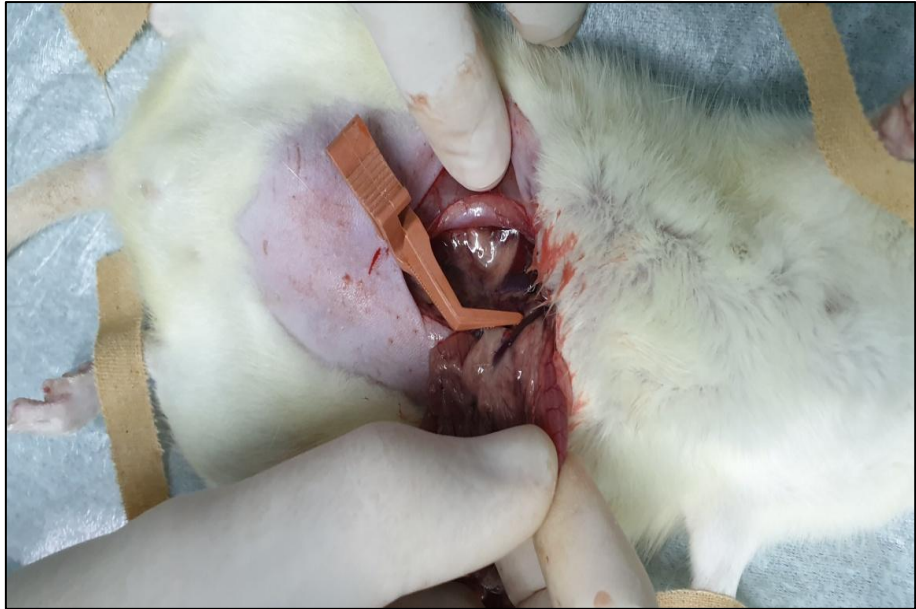
**Resim 1.** Abdominal Orta Hat Laparotomi. Operasyon öncesi abdominal sahadaki tüyler tıraşlandı. Sıçanlara uygun postür verildikten sonra cilt ve ciltaltı sırasıyla kesilerek abdomene girildi.

### 3.3.3.3. IR grubu

IR grubu hayvanların da operasyon öncesi gıda alımı 12 saat boyunca durduruldu ancak su tüketimlerine müdahalede bulunulmadı. Operasyon günü *ketamine* 50 mg/kg (Ketalar; Parke Davis, Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) ve *xylazine* 10 mg/kg (Rompun; Bayer AG, Leverkusen, Almanya) anestezisi altında batın, orta hat insizyonu ile açıldı. Superior mezenterik arter, abdominal aortadan dallandığı noktanın hemen distalinden yağ ve diğer etraf dokulardan nazikçe diseke edildikten sonra atravmatik mikrovasküler klemp ile oklüde edildi. İskemi periyodunun başladığına emin olmak için süperior mezenterik arterde pulsasyonun palpe edilemediği ve intestinal pallorun başladığı gözlemlendi. 45 dakika süren iskemi periyodunun ardından atravmatik mikrovasküler klemp çıkarıldı. Reperfüzyon periyodunun başladığına emin olmak için süperior mezenterik arterde pulsasyonun palpe edilemediği ve intestinal pallorun kaybolmaya başladığı gözlemlendi. 45 dakikalık iskemi ve takiben 120 dakika süren reperfüzyon periyodunun ardından ince bağırsakların son 10 santimetrelilik kısmı alınıp serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra 5cm'lik kısmı biyokimyasal inceleme için daha sonra kullanılmak üzere  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de, kalanı ise %10'luk formaldehit solüsyonuna alınarak histopatolojik inceleme için saklandı. Hayvanlar anestezisi altında servikal dislokasyonla sakrifiye edildi.



**Resim 2.** Süperior Mezenterik Arter. Batın içerisinde abdominal aortadan dallandığı yerin hemen distalinde çevre dokular disseke edilerek SMA açığa çıkarıldı.



**Resim 3.** Klempaj. SMA, abdominal aorttan dallandığı yerin hemen distalinde atravmatik mikrovasküler klemp ile klempe edildi.

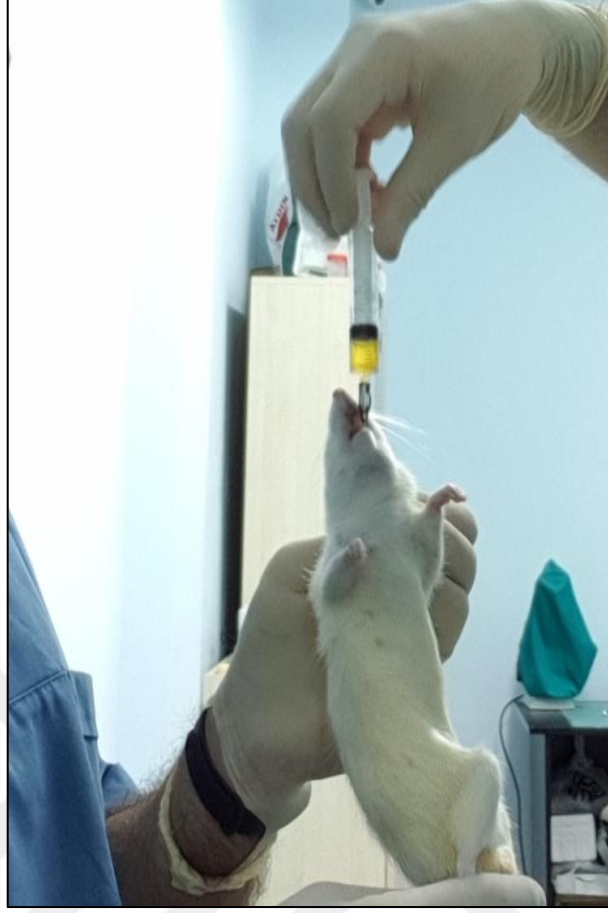


### 3.3.3.4. FC3 ve FC6 grupları

FC3 grubu sıçanlara 10 gün boyunca 3ml/kg/gün, FC6 grubu sıçanlara ise 10 gün boyunca 6ml/kg/gün *Ficus carica* çekirdek yağı (Oneva, İstanbul, Türkiye) intragastrik gavaj ile verildi. Operasyondan 12 saat önce oral alımları su haricinde kesildi. Operasyon öncesi *Ketamine* 50 mg/kg (Ketalar; Parke Davis, Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) ve *xylazine* 10 mg/kg (Rompun; Bayer AG, Leverkusen, Almanya) anestezisi verildi. Ardından abdominal orta hat laparotomiyle batına girilerek superior mezenterik arter, abdominal aortadan ayrıldığı yerin hemen distalinden etraf dokulardan nazıkçe diseke edildi ve atravmatik mikrovasküler klemp ile klempe edildi. İskemi periyodunun başladığına emin olmak için süperior mezenterik arterde pulsasyonun palpe edilemediği ve intestinal pallorun başladığı gözlemlendi. 45 dakika süren iskemi periyodunun ardından atravmatik mikrovasküler klemp çıkarılmıştır. Reperfüzyon periyodunun başladığına emin olmak için süperior mezenterik arterde pulsasyonun palpe edilebildiği ve intestinal pallorun kaybolmaya başladığı gözlemlendi. 45 dakikalık iskemi ve takiben 120 dakika süren reperfüzyon periyodunun ardından ince bağırsakların son 10 santimetrelilik kısmı alınıp serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra 5cm'lik kısmı biyokimyasal inceleme için daha sonra kullanılmak üzere -80°C'de, kalanı ise %10'luk formaldehit solüsyonuna alınarak histopatolojik inceleme için saklandı. Hayvanlar anestezi altında servikal dislokasyonla sakrifiye edildi.



**Resim 4.** *Ficus carica* Çekirdek Yağı. (Oneva, İstanbul, Türkiye)



**Resim 5.** İnteragastrik Gavaj Uygulaması



**Resim 6.** İskemi + Reperfüzyon Prosedürü. NC grubu hariç tüm gruplar 165 dakika boyunca ketamin+ksilazin anestezisi altında bekletildi.

### 3.4. Biyokimyasal Analiz

İnce bağırsak örnekleri % 0.9'luk NaCl çözeltisinde yıkandıktan sonra 50mM pH 7.0 fosfat buffer içerisinde +4°C'de doku homojenizatörü (Ultra Turnax, IKA-WERKE, Almanya) ile homojenize edildi. Homojenatlar 15000 rpm'de 15 dakika santrifüje edildikten sonra süpernatantlar biyokimyasal analiz için kullanıldı.

Biyokimyasal analizler, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında yapıldı.

#### 3.4.1. Doku Malondialdehit Düzeyi Ölçümü

Doku MDA düzeyinin ölçümü için lipid peroksidasyonu kolorimetrik analiz kiti (Cat. No. #K739, BioVision, Milpitas, CA, ABD) kullanılmıştır.

Patofizyolojik süreçlerde oksidatif stresin değerlendirilmesi için lipid peroksidasyonu önem arz etmektedir. Lipid peroksidasyonu sırasında malondialdehit (MDA) ve 4-hidroksinonenal (4-HNE) oluşmaktadır. Örnek dokudaki MDA, yüksek sıcaklık ve düşük pH ortamda tiyobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyona girerek, kolorimetrik olarak (OD 532 nm) ölçülebilen MDA-TBA bileşiğini oluşturmaktadır. MDA seviyesinin kolorimetrik olarak saptama limiti 1 nmol / kuyucuk (well) olarak belirtilmiştir.

Kit ile birlikte sağlanan TBA, 7,5 ml glasiyal asetik asit ile karıştırılarak çözelti hazırlanıp distile su eklenerek çözeltinin son hacmi 25 ml'ye çıkarılmıştır. 0,1 M MDA standardından 10 µl, 407 µl distile su ile seyreltilmiş; ardından bu standarttan 20 µl alınarak 980 µl distile su ile karıştırılmıştır. 2 nM MDA standardından 0, 2, 4, 6, 8, 10 µl alınarak ve her biri distile su ile 200 µl'ye tamamlanmıştır. Böylece 0, 4, 8, 12, 16 ve 20 nmol MDA standartları oluşturulmuştur.

20 µl doku süpernatantı kapaklı cam tüplere konulduktan sonra üzerine 600 µl TBA çözeltisi eklenmiştir. 60 dakika boyunca 95°C'de inkübe edilen cam tüpler, buzlu suda soğutulmuştur. Her bir cam tüpteki içerikten 200 µl alınarak mikropate üzerindeki kuyucuklara yerleştirilmiştir. Mikropate OD 532 nm'de plak okuyucuda (ELx 800, BioTek Instruments Inc, ABD) okunmuştur.

### 3.4.2. Doku Miyeloperoksidaz Düzeyi Ölçümü

Doku MPO düzeyinin ölçümü için kolorimetrik analiz kiti (Cat. No. #K744, BioVision, Milpitas, CA, ABD) kullanılmıştır.

Nötrofillerin azurofilik granüllerinde depolanan bir lizozoomal protein olan mieloperoksidaz (MPO), bu hücrelerde bolca eksprese edilen bir peroksidazdır. MPO, nötrofilce zengin püye ve bazı muköz sıvılar gibi salgıların yeşil rengini veren bir hem molekülü içermektedir. MPO, klor ve hidrojen peroksitten, hipokloröz asitin sentezini katalizlemekte ve ayrıca, oksitleyici ajan olarak hidrojen peroksit kullanarak tirozini, tirozil radikale oksitlemektedir. Kit protokolünde, klorür ve hidrojen peroksitten üretilen hipokloröz asit; önce taurin kloramin üretmek üzere taurinle reaksiyona girmekte ve daha sonra oluşan rengi elimine etmek üzere kit içeriğindeki TNB probu ile reaksiyona girmektedir (OD 412 nm).

Mikroplate üzerindeki 6 kuyucuğa 150, 140, 130, 120, 110 ve 100 µl MPO analiz buffer eklenmiştir. Prosedürdeki inkübasyon süresinin sona erdiğinde kuyucuklara sırasıyla 0, 10, 20, 30, 40, 50 µl standart eklenerek karıştırılmıştır. Doku süpernatantları bire dört oranında MPO buffer ile karıştırılıp 50 µl kuyucuklara konulmuştur. Pozitif kontrol kuyucuklarına 5 µl süpernatant, diğer kuyucuklardaki hacim MPO analiz buffer ile desteklenerek 50 µl'ye tamamlanmıştır. Kuyucuklara, kit içeriğinde temin edilen reaksiyon karışımından 50 µl eklenerek 25°C'de 120 dakika inkübe edilmiştir. Inkübasyonun ardından, kit içeriğinde temin edilen stop solüsyonundan 2 µl tüm kuyucuklara eklenmiştir. 10 dakikalık inkübasyonun ardından 5 µl TNB probun eklenmiş mikroplate okuyucuda 412nm'de okunmuştur.

### 3.4.3. Doku Katalaz Enzim Aktivitesi Ölçümü

Doku CAT aktivitesi ölçümü için kolorimetrik analiz kiti (Cat. No. #K773, BioVision, Milpitas, CA, ABD) kullanılmıştır.

Neredeyse tüm canlı organizmalarda bulunan katalaz, hidrojen peroksitin su ve oksijene parçalanmasını katalizleyen antioksidan bir enzimdir. Kit prosedüründe katalaz ilk olarak hidrojen peroksit ile su ve oksijen üretmek üzere reaksiyona girmektedir. Ancak bu reaksiyona giremeyen hidrojen peroksit kit içeriğinde temin edilen OxiRed™ probu ile

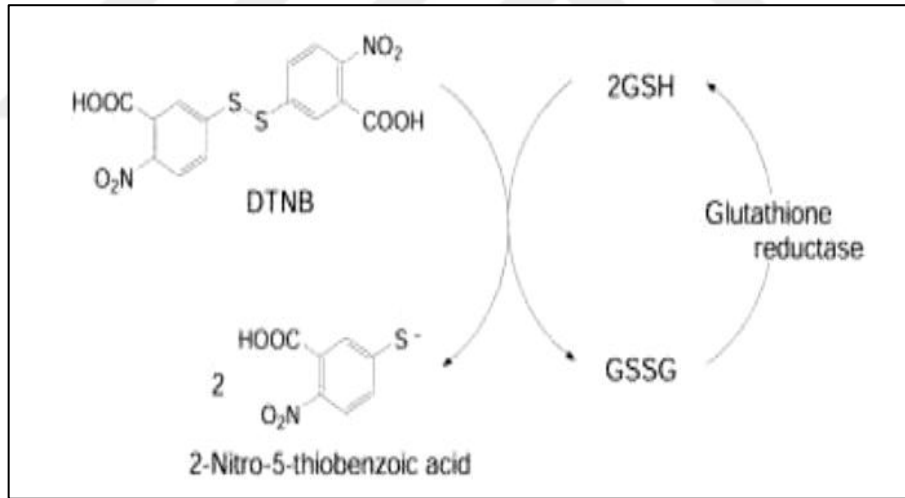
reaksiyona girerek 570 nm'de kolorimetrik olarak ölçülebilen bir ürün üretmektedir. Katalaz aktivitesi bu ürünün ölçüm sonucu ile ters orantılıdır.

. Plate üzerindeki kuyucuklara 78 µl örnek ve 12 µl 1mM hidrojen peroksit konularak mikropipet yardımıyla karıştırılmıştır. 25°C'de 30 dakikalık inkübasyonun ardından kit içeriğinde temin edilmiş olan 10µl stop solüsyonu eklenmiştir. Yine kit içeriğinde temin edilmiş olan develop mixten 50 µl eklenerek 10 dakika 25°C'de inkübe edilmiştir. Mikroplate okuyucuda 570 nm'de absorbans ölçülmüştür.

### 3.4.4. Doku Glutasyon Düzeyi Ölçümü

Doku GSH düzeyi ölçümü için glutasyon kolorimetrik analiz kiti (Cat. No. #K264, BioVision, Milpitas, CA, ABD) kullanılmıştır.

Glutasyon (GSH), memeli hücrelerinde oksidatif strese karşı hücrel savunmada görev alan ana düşük moleküler ağırlıklı bir tiyoldür. GSH analizi yönteminin temeli, DTNB ve glutasyon redüktazın glutasyon geri dönüşüm sistemine dayanmaktadır (bkz. şekil 1).



**Şekil 19.** Glutasyon Analizinin Temel Prensi. (WEB\_3)

DTNB ve glutasyon (GSH), sarı renkli bir bileşik olan 2-nitro-5-tiyobenzoik asit oluşturmak üzere reaksiyona girmektedir. Böylece GSH konsantrasyonu 412 nm'de absorbans ölçülerek belirlenebilmektedir.

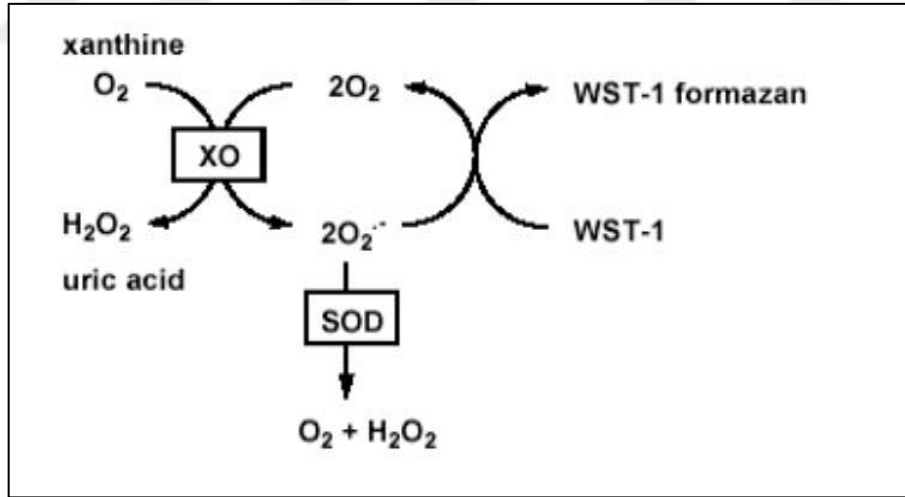
Total glutasyon ölçümü yerine indirgenmiş glutasyonun ölçülmesi, duyarlılığı oldukça artırmaktadır.

Kit içeriğinde sağlanmış olan 20 µl NADPH Generating Mix, 20 µl Glutathione Reductase ve 120 µl Glutathione Reaksiyon Buffer kuyucuklara konulmuştur. NADPH oluşumu için oda sıcaklığında 10 dakika inkübe edilmiştir. 20 µl örnek, kuyucuklara eklendikten sonra oda sıcaklığında 10 dakika daha inkübe edilmiştir. 20 µl substrate solüsyonu eklenerek 10 dakika daha bekletilmiştir. Mikroplate okuyucuda 415 nm dalga boyundaki absorptans okutulup standart kalibrasyon eğrisi kullanılarak GSH düzeyi ölçülmüştür.

### 3.4.5. Doku Süperoksit Dismutaz Aktivitesi Ölçümü

Doku SOD aktivitesi ölçümü için kolorimetrik analiz kiti (Cat. No. #K264, BioVision, Milpitas, CA, ABD) kullanılmıştır.

Antioksidan enzimlerin en önemlilerinden biri olan süperoksit dismutaz (SOD) süperoksit anyonunun hidrojen peroksit ve moleküler oksijene ayrışmasını katalize etmektedir. SOD analiz prosedüründe, süperoksit anyonuyla indirgenerek suda çözünür bir formazan boyası üreten WST-1 kullanılmaktadır (bkz. Şekil 2.)



Şekil 20. SOD Analiz Prensibi. (WEB\_4)

Süperoksit anyonuyla indirgeme oranı, ksantin oksidaz (XO) aktivitesi ile doğrusal olarak ilişkilidir ve SOD ile inhibe edildiğinden, SOD'un inhibisyon aktivitesi, WST-1 üzerinden kolorimetrik yöntemle belirlenebilmektedir.

### 3.4.6. Doku Tümör Nekroz Faktör Alfa Düzeyinin Ölçümü

Doku TNF $\alpha$  düzeyinin ölçülmesi için sıçan TNF $\alpha$  elisa kiti (Cat. No. EK0525, Sciencell Laboratories, CA, ABD) kullanılmıştır.

Tümör nekroz faktör alfa (TNF $\alpha$  veya TNF), enflamasyon, enfeksiyon ve kansere cevap olarak makrofajlar tarafından salgılanmaktadır. Sıçan Tümörü Nekroz Faktörü (TNF) ve Lenfotoksin (TNF $\beta$ ), benzer biyolojik aktiviteye sahip olan ve % 30 amino asit homolojisi gösteren sitotoksik proteinlerdir. TNF $\alpha$ , tümör hücrelerine zarar veren, ancak normal hücreler üzerinde etkisi olmayan çözülebilir bir proteindir. TNF $\alpha$  ELISA Kiti, standart sandviç enzim bağlı immün-sorbent analiz yöntemini kullanmaktadır. TNF $\alpha$  özgül monoklonal antikoları, 96 kuyucuğa önceden kaplanmıştır. Doku örnek süpernatantları ve biyotinlenmiş saptama antikoları kuyucuklara eklenmiş ve daha sonra PBS tamponu ile yıkanmıştır. Avidin Biotin-Peroxidase kompleksi eklendikten sonra, bağlanmamış konjugatlar PBS tamponu ile yıkanmıştır. HRP enzimatik reaksiyonunu gösterebilmek için kit içeriğindeki TMB solüsyonu kullanılmaktadır. TMB, asidik durdurma çözeltisi eklendikten sonra sarıya dönüşen ancak başlangıçta mavi renkli olan bir ürün üretmek üzere HRP ile katalize edilmektedir. Mikroplate reader ile ölçülebilen sarı renk yoğunluğu TNF $\alpha$  ile doğru orantılı olduğundan absorbans değerleri ölçülerek kalibrasyon grafiği ile doku TNF $\alpha$  düzeyleri bulunmuştur.

### 3.4.7. Doku İnterlökin 1- $\beta$ Düzeyinin Ölçümü

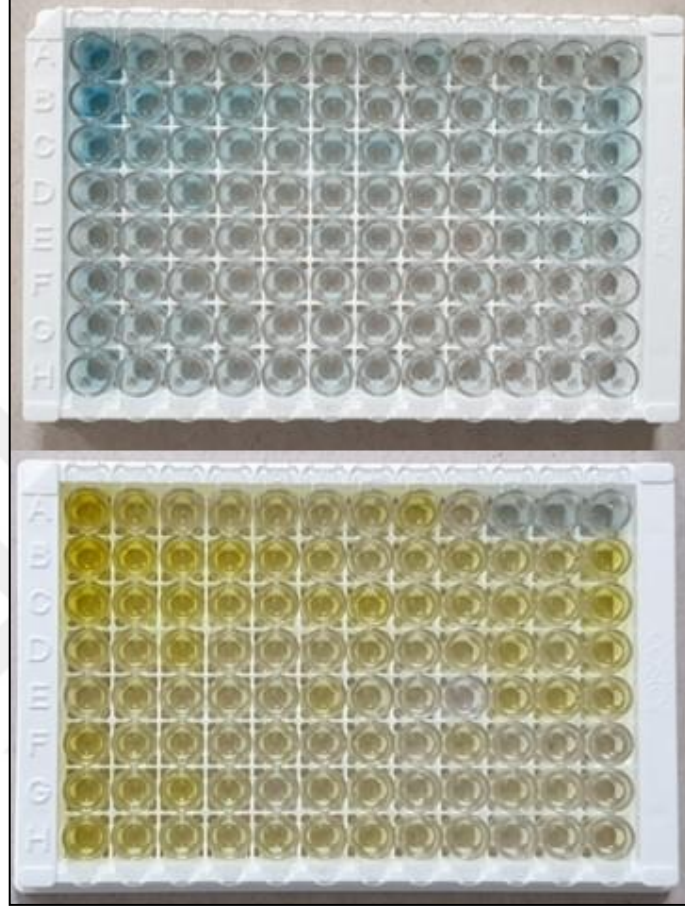
Doku IL-1 $\beta$  düzeyinin ölçülmesi için sıçan IL-1 $\beta$  elisa kiti (Cat. No. EK0393, Sciencell Laboratories, CA, ABD) kullanılmıştır.

İnterlökin 1 (IL-1) ailesi, 11  $\beta$  trefoil sitokinlerinden bir grup olarak, temelde monositlerce üretilip akut faz yanıtının yoğunluğunu belirlemektedir. Bir proinflamatuvar sitokin olan IL-1 $\beta$  kanser hücrelerinin migrasyonunda da rol oynamaktadır.

IL-1 $\beta$  ELISA Kiti, standart sandviç enzim bağlı immün-sorbent analiz yöntemini kullanmaktadır. IL-1 $\beta$  monoklonal antikoları, her kuyucuğa önceden kaplanmıştır. Doku örnek süpernatantları ve biyotinlenmiş saptama antikoları kuyucuklara eklenmiş ve daha sonra PBS tamponu ile yıkanmıştır. Avidin Biotin-Peroxidase kompleksi eklendikten sonra, bağlanmamış konjugatlar PBS tamponu ile yıkanmıştır. HRP enzimatik reaksiyonunu gösterebilmek için kit içeriğindeki TMB solüsyonu kullanılmaktadır. TMB, asidik durdurma çözeltisi eklendikten sonra sarıya dönüşen ancak başlangıçta mavi renkli olan bir ürün



üretmek üzere HRP ile katalize edilmektedir. Mikroplate reader ile ölçülebilen sarı renk yoğunluğu IL-1 $\beta$  ile doğru orantılı olduğundan absorbans değerleri ölçülerek kalibrasyon grafiği ile doku IL-1 $\beta$  düzeyleri bulunmuştur.



**Resim 7.** Microplate Üzerinde Renk Değişimi. TBS ile HRP etkileşimi mavi rengin sarıya dönüşümüne aracılık eder. Sarı rengin absorbansı IL-1 $\beta$  oranı ile doğru orantılıdır.

### 3.5. Histopatolojik Analiz

Tüm histolojik örnekler %10'luk formalin içerisinde fikse edilmiştir. Doku takibi öncesinde formalinin uzaklaştırılması için dokular şehir şebekesi akar suyundada 12 saat bekletilmiştir. Aynı ayrı kapaklı doku kasetleri içerisinde alınan ince bağırsak örnekleri %70, %80, %95 ve en son %100'lük olacak şekilde asendan alkol serilerinde dehidre edilmiştir. Ksilol serilerindeki şeffaflaştırmayı takiben, 60°C'de eritilmiş sıvı parafine gömülmüştür (Leica EG 1110). Doku parafin bloklarından mikrotomla ( Leica RM2135 ) 4'er mikrometre kalınlığında kesitler alınmıştır. Kesitler ilerleyen sayfalarda ayrıntılı açıklanan prosedürel



yöntemlerle Hematoksilen&Eozin, Masson Trichrome ve Periodic Acid Schiff boyaları ile boyanmıştır.

### 3.5.1. Hematoksilen&Eozin Boyama

Lam üzerine alınmış olan kesitler etüvde 12 saat boyunca 60°C’de bekletildikten sonra 2 defa 4’er dakika ksilolden ve ardından sırasıyla %100, %95, %80 ve %70’lik desendan alkol serilerinden 4’er dakika geçirilmiş ve distile su içerisine alınmıştır. 2 dakika boyunca hematoksilende tutulan dokular daha sonra 1 dakika akar suda yıkanmıştır. 30 saniye eozinde tutulmalarını takiben asendan alkol serilerinden ve ksilolden aynı şekilde 4’er dakika geçirilerek entellan ile kapatılmıştır.

**Tablo 10.** H&E Boyama İçin Kullanılan Prosedür.

İŞLEM	SÜRE
Deparafinizasyon	12 saat (60°C)
Ksilol	2 x 4 dakika
% 100 Etanol	4 dakika
%95 Etanol	4 dakika
% 80 Etanol	4 dakika
% 70 Etanol	4 dakika
Distile su	4 dakika
Hematoksilen	2 dakika
Akar su	1 dakika
Eozin	30 saniye
% 70 Etanol	4 dakika
% 80 Etanol	4 dakika
% 95 Etanol	4 dakika
% 100 Etanol	4 dakika
Ksilol	2 x 4 dakika

### 3.5.2. Masson Trichrome Boyama

Özellikle bağ dokusunun ve elemanlarının histomikrografik olarak gösterilmesinde tercih edilen Masson Trichrome boyama için ‘Masson Trichrome with Anilin Blue’ isimli hazır kit (Cat. No. 04-010802, Bio-Optica, Milan, İtalya) kullanılmıştır.



**Resim 8.** Masson Trichrome Boyama Kiti.

Lam üzerindeki kesitler 12 saat boyunca 60°C’de bekletildikten sonra 2 defa 4’er dakika ksilolden ve ardından sırasıyla %100, %95, %80 ve %70’lik desendan alkol serilerinden 4’er dakika geçirilmiştir. Tüm kesitler distile sudan geçirilmiş ve suyun fazlası giderilmiştir.

Boyama prosedürünün ilk kimyasalı olan Weigert’s iron hematoxylin solüsyonu olarak kit içerisinde temin edilmiş A ve B solüsyonlarından 6’şar damla kesitler üzerine damlatılıp 10 dakika beklenmiştir. Yıkama yapılmadan pikrik asit alkolik solüsyonundan 10 damla eklenerek 4 dakika beklenmiştir. Kesitler 3-4 saniye distile sudan sudan geçirilmiş ve ardından 4 damla Ponceau asit fuchsin solüsyonu eklenip 4 dakika beklenmiştir. Distile suda yıkanan kesitlere fosfomolibdik asit solüsyonundan 10 damla eklenerek 10 dakika beklenmiştir. Yıkama yapılmadan 10 damla anilin mavisi eklenmiş ve 5 dk beklenmiştir. Asendan alkol serilerinden ve ksilolden aynı şekilde 4’er dakika geçirilerek entellan ile kapatılmıştır.

**Tablo 11.** Masson Trichrome Boyama İçin Kullanılan Prosedür.

İŞLEM	MİKTAR	SÜRE
Deparafinizasyon	-	12 saat (60°C)
Ksilol	-	2 x 4 dakika
Desendan Alkol Serileri	-	4 x 4 dakika
Distile Su	-	4 dakika
Weigert's Iron Hematoxylin (A ve B Solüsyonları)	2 x 6 damla	10 dakika
Pikrik Asit Alkolik Solüsyonu	10 damla	4 dakika
Distile Su	-	4 saniye
Ponceau Asit Fuchsin	4 damla	4 dakika
Distile Suda Yıkama	-	-
Fosfomolibdik Asit	10 damla	10 dakika
Anilin Mavisi	10 damla	5 dakika
Asendan Alkol Serileri	-	4 x 4 dakika
Ksilol	-	2 x 4 dakika

### 3.5.3. Periodic Acid Shiff Boyama

Periodic Acid Shiff (PAS) boyama için hazır kit (Cat. No. 04-130802, Bio-Optica, Milan, İtalya) kullanılmıştır.

Lam üzerindeki kesitler 12 saat boyunca 60°C'de bekletildikten sonra 2 defa 4'er dakika ksilolden ve ardından sırasıyla %100, %95, %80 ve %70'lik desendan alkol serilerinden 4'er dakika geçirilmiştir. Tüm kesitler distile sudan geçirilmiş ve suyun fazlası giderilmiştir. 10 damla periyodik asit solüsyonu eklenmiş ve 10 dakika beklemenin ardından distile su ile yıkanmıştır.

Prosedürün başlangıcında ilk kimyasal olarak 10 damla Hotchkiss McManus Shiff lamalar üzerine damlatılarak 20 dakika bekletilmiş ve ardından distile su ile yıkanmıştır. Potasyum metabisülfid solüsyonundan 10 damla eklenmiş ve 2 dakika beklenmiştir. Yıkama yapılmadan kit içeriğinde temin edilmiş olan fiksatif solüsyondan 10 damla eklenmiş ve 2 dakika beklemenin ardından distile suya daldırılarak yıkanmıştır. 10 damla Mayer Hemalum eklenerek 3 dakika beklenmiş ve akan musluk suyunun altında 5 dakika yıkanmıştır. Asendan alkol serilerinden ve ksilolden aynı şekilde 4'er dakika geçirilerek entellan ile kapatılmıştır.



**Resim 9.** Periodic Acid Schiff Boyama Kiti.

**Tablo 12.** Tablo PAS Boyama İçin Kullanılan Prosedür

İŞLEM	MİKTAR	SÜRE
Deparafinizasyon	-	12 saat (60°C)
Ksilol	-	2 x 4 dakika
Desendan Alkol Serileri	-	4 x 4 dakika
Distile Su	-	4 dakika
Periyodik Asit	10 damla	10 dakika
Distile Suda Yıkama	-	-
Hotchkiss McManus Shiff	10 damla	20 dakika
Distile Suda Yıkama	-	-
Potasyum Metabisülfid	10 damla	2 dakika
Fiksatif Solüsyon	10 damla	2 dakika
Distile Su	-	-
Mayer Hemalum	10 damla	3 dakika
Akar Suda Yıkama	-	5 dakika
Asendan Alkol Serileri	-	4 x 4 dakika
Ksilol	-	2 x 4 dakika

### 3.6. Histopatolojik Evreleme

İntestinal iskemi ve reperfüzyon hasarının histopatolojik evrelemesi Chiu ve ark. tarafından tariflenmiştir. Chiu ve ark.'ye göre intestinal mukozal hasar 0'dan 5'e kadar şöyle sıralanmıştır; 0: hasar yok veya normal intestinal mukoza, 1: villusun apeksinde subepitelyal Gruenhagen boşluğu, 2: Genişlemiş Gruenhagen boşluğu ve lamina propriadan ılımlı epitelyal kalkış, 3: Masif epitelyal kalkış ve birkaç soyulmuş villus, 4: Kapiller dilatasyon, 5: Mukozal tabakanın sindirilmesi, hemoraji ve ülserasyon.

**Tablo 13.** Akut Mezenterik İskemide Histopatolojik Evreleme.

EVRE	HASAR
0	Normal intestinal mukoza ve villus
1	Subepitelyal alanda genişleme ve genellikle villusların apeksinde Gruenhagen boşluklarının oluşumu, kapiller konjesyon
2	Gruenhagen boşluklarının oluşumu, epitelyal tabakanın lamina propriadan ılımlı kalkışı
3	Villusların alt kısımlarındaki epitelin lamina propriadan masif kalkışı, birkaç soyulmuş villus
4	Soyulmuş villuslar, kapiller dilatasyon,
5	Sindirilmiş lamina propria, hemoraji ve ülserasyon

### 3.7. İstatistiksel Analiz

Kantitatif değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemek için Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Gruplar normal dağılım gösteren değişkenler bakımından tek yönlü varyans analizi (ANOVA), normal dağılım göstermeyen değişkenler bakımından ise Kruskal Wallis H testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılan nicel değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama±standart sapma, normal dağılmayan nicel değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ise medyan (25-75. persantil) şeklinde gösterildi. İstatistiksel analiz GraphPad Prism 6 (GraphPad Software, CA, Birleşik Devletler) paket programı ile yapıldı. 0,05'ten düşük p değeri anlamlı kabul edildi.

### 3.8. Kullanılan Cihazlar

- Santrifüj (Hettich Zentrifügen Mikro 200R, San Bio Medikal, İngiltere)
- Santrifüj (Hettich Zentrifügen Rotina 420, Almanya)
- Vorteks (Labnet International Inc. Edison NJ, ABD)
- Hassas terazi (SARTORIUS AG BP 610, Almanya)
- Derin Dondurucu (-80) (SANYO MDF U5186S, Japonya)
- Ultra saf su cihazı (SS 200 Şimşek Lab. Ankara)
- Mikroplate okuyucu (ELx 800, BioTek Instruments Inc, ABD)
- Otomatik Plate Yıkayıcı (Plate Washer DAS)
- İnkübasyon Cihazı (Microtec.Type Ak 120, Infors Ag, İsviçre)
- Homojenizasyon cihazı (Ultra – Turrax T8 IKA- Werke SİGMA, Almanya)
- pH metre (HANNA H1221)
- Hassas Terazi (Sartorius CP 3245)
- Kaynamış su banyosu (Memmert)
- Otomatik pipetler (Ependorf)
- Olympus BX20 Mikroskop
- Pap Pen (hidrofobik kalem PEN01)
- Etüv (Nüve, EN055)
- Mikrotom (Leica RM 2135)
- Buzdolabı (İndesit)
- 20. Mikrosantrifüj (Hettich)
- Manyetik karıştırıcı (IKA)

### 3.9. Kullanılan Sarf Malzemeler

- Ficus carica çekirdek yağı (Oneva, İstanbul, Türkiye)
- NaCl (sodyum klorür) (Merck, 6400, Almanya)
- Etanol absolute (Sigma, 32221)
- *Ketamine* 50 mg/kg (Ketalar; Parke Davis, Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye)
- *xylazine* 10 mg/kg (Rompun; Bayer AG, Leverkusen, Almanya)
- Fosfat tamponu (PBS)

- MPO Kiti (Myeloperoxidase Activity Colorimetric Assay Kit, BioVision, Catalog #K744-100, ABD)
- MDA Kiti (Lipid Peroxidation Colorimetric/Fluorometric Assay Kit, BioVision, Catalog #K739-100, ABD)
- GSH Kiti (GSH Asssay Kit, Cat. No. #K264, BioVision, Milpitas, CA, ABD)
- SOD Kiti (Süperoxide Dismutase Activity Assay Kit, BioVision, Catalog #K335-100, ABD)
- CAT Kiti (Catalase activity Colorimetric/Fluorometric Assay Kit, BioVision, Catalog #K773-10, ABD 0)
- TNF $\alpha$  Kiti (Tumor Necrosis factor alpha Kit, ScinceCell, Catalog #EK0525, ABD)
- IL-1 $\beta$  Kiti (Interleukin 1 $\beta$  Kit, ScinceCell, Catalog # EK0393, ABD)
- Masson Trichrom With Anilin Blue (Bio-optica, Catalog # 04-010802, İtalya)
- PAS Kiti (Periodic Acid Schiff Kit, Hotchkiss-Mc Manus, Bio-optica, Catalog # 04-130802, İtalya)
- Hematoksilen (Haematoxyclin Mayer's, Bio-optica, Catalog # 05-06002/L, İtalya)
- Eozin (Eosin Aqueous, Bio-optica, Catalog # 05-10002/L, İtalya)
- Entellan (Entellan new rapid mounting medium for microscopy, Merck, Catalog # M107961.0500)
- Formaldehit (Formaldehyde Solution Min. 37% Stabilized With About 10% Methanol, Merck, Catalog # 1.040.022.500)
- Ksilen (Ksilen (İzomerleri Karışımı) Extra pure, Tekkim, Catalog # TK.090270.01000)
- Parafin (Parafin Boncuk 56-58 C, Tekkim, Catalog # TK.200661.05004)
- Sıçan yemi (Bil-Yem Gıda San. Ve Tic. Ltd Şti. Standart rat yemi)

## 4. BULGULAR

### 4.1. Biyokimyasal Bulgular

Tüm biyokimyasal veriler tablo 14'te ortalama ( $\pm$ SD) olarak sunuldu.

#### 4.1.1. Doku Malondialdehit Düzeyi

IR grubunun MDA seviyesi 79,70 ( $\pm$ 7,07) nmol/g doku olarak bulundu. Ortalama MDA düzeyi IR grubunda; NC ( $p \leq 0,001$ ), Sham ( $p \leq 0,001$ ), FC3 ( $p \leq 0,05$ ) ve FC6 ( $p \leq 0,001$ ) gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştı.

NC grubunun MDA seviyesi 51,50 ( $\pm$ 4,28) nmol/g doku, Sham grubunun ise 51,30 ( $\pm$ 4,92) nmol/g doku olarak tayin edildi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

FC3 grubunun MDA seviyesi 72,00 ( $\pm$ 5,1) nmol/g doku, FC6 grubunun ise 65,10 ( $\pm$ 5,26) nmol/g doku olarak saptandı. FC3 grubu ( $p \leq 0,05$ ) ve FC6 grubunda ( $p \leq 0,001$ ) IR grubuna kıyasla, istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş bulunmamaktaydı. Ancak FC6 grubunda, FC3 grubuna kıyasla istatistiksel olarak da anlamlı olan daha büyük bir düşüş söz konusuydu ( $p \leq 0,05$ ). Gruplar arası karşılaştırmalı grafik şekil 21'de sunuldu.

#### 4.1.2. Doku Miyeloperoksidaz Enzim Düzeyi

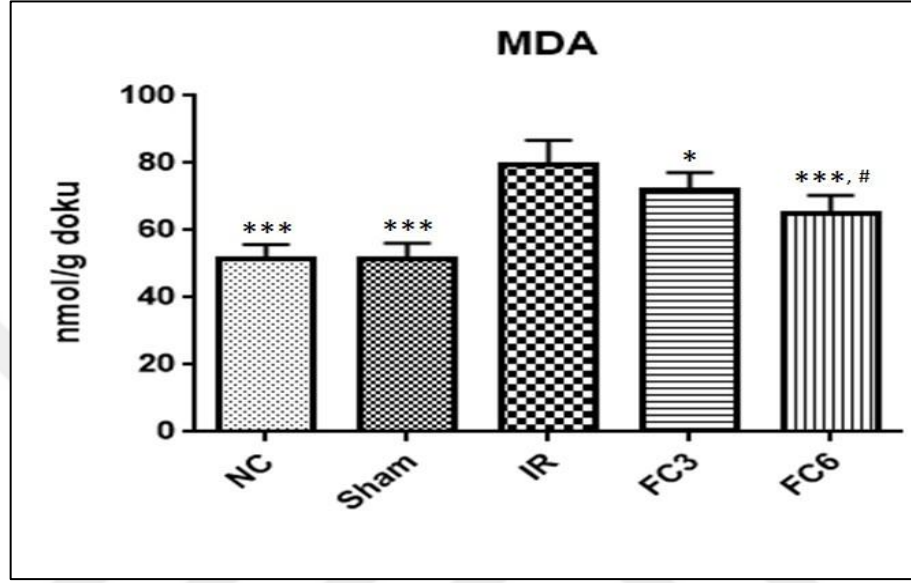
IR grubunun ortalama MPO seviyesi 875,10 ( $\pm$ 64,78) U/g doku olarak saptandı. IR grubunun ortalama MPO seviyesi NC ( $p \leq 0,001$ ), Sham ( $p \leq 0,001$ ), FC3 ( $p \leq 0,01$ ) ve FC6 ( $p \leq 0,001$ ) gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu.

NC grubunun MPO düzeyi 417,20 ( $\pm$ 25,25) U/g doku, Sham grubunun ise 452,40 ( $\pm$ 46,95) U/g doku olarak saptansa da aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

FC3 grubunun MPO seviyesi 776,90 ( $\pm$ 65,13) U/g doku olarak, IR grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük bulundu ( $p \leq 0,01$ ). Benzer şekilde FC6 grubunda da MPO seviyesinin

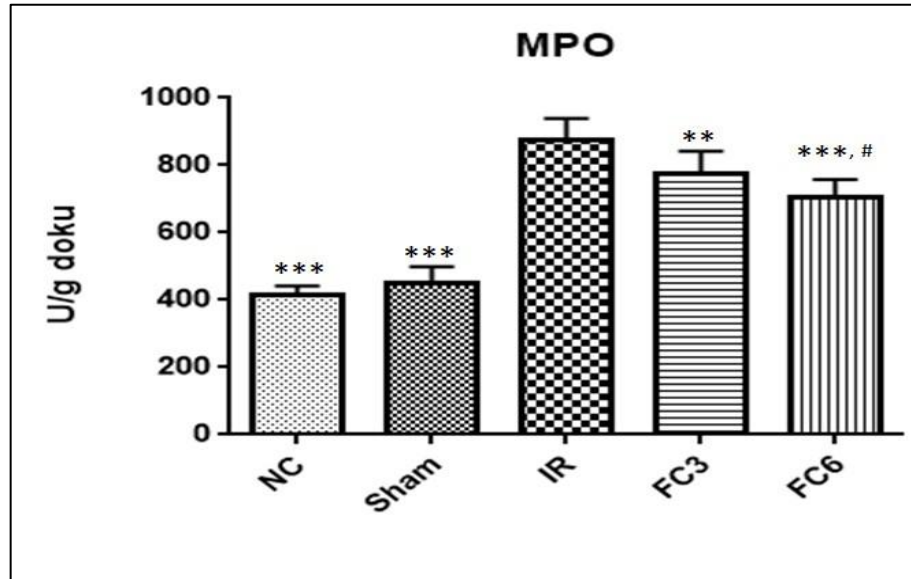


704,70 ( $\pm 53,15$ ) U/g doku değeriyle IR grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu tayin edildi ( $p \leq 0,001$ ). FC6 grubu ile FC3 grubu doku MPO düzeyleri açısından kıyaslandığında, FC6 grubundaki düşüşün istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla olduğu görüldü ( $p \leq 0,05$ ). Gruplar arası MPO düzeylerinin karşılaştırmalı grafiği şekil 22’de sunuldu.



**Şekil 21.** Tüm Grupların Doku MDA Düzeyleri.

\*  $p \leq 0,05$  vs. IR grubu, \*\*\*  $p \leq 0,001$  vs. IR grubu, #  $p \leq 0,05$  vs. FC3 grubu.



**Şekil 22.** Tüm Grupların Doku MPO Düzeyleri.

\*\*  $p \leq 0,01$  vs. IR grubu, \*\*\*  $p \leq 0,001$  vs. IR grubu, #  $p \leq 0,05$  vs. FC3 grubu.

#### 4.1.3. Doku Katalaz Enzim Düzeyi

IR grubunun gram doku başına düşen ortalama katalaz enzim düzeyi 4,79 ( $\pm 0,09$ ) U olarak bulundu. Bu düzey istatistiksel olarak NC ( $p \leq 0,001$ ), Sham ( $p \leq 0,001$ ), FC3 ( $p \leq 0,05$ ) ve FC6 ( $p \leq 0,05$ ) gruplarından daha düşük idi. Sham grubunun doku katalaz enzim düzeyi ile NC grubunun doku katalaz enzim düzeyi ortalamaları birbirinden matematiksel olarak farklı olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemekteydi.

FC3 grubunun gram doku başına düşen katalaz enzim düzeyi 5,02 ( $\pm 0,05$ ) U, FC6 grubunun katalaz enzim düzeyi ise 5,02 ( $\pm 0,1$ ) U/g doku olarak saptandı. Her iki grubun katalaz enzim düzeyleri IR grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olsa da ( $p \leq 0,05$ ), iki grup kendi içlerinde kıyaslandığında matematiksel eşitliğe benzer şekilde istatistiksel olarak da anlamlı bir fark gösterilemedi. Gruplar arası doku katalaz enzim düzeylerinin karşılaştırmalı grafiği şekil 23'te sunuldu.

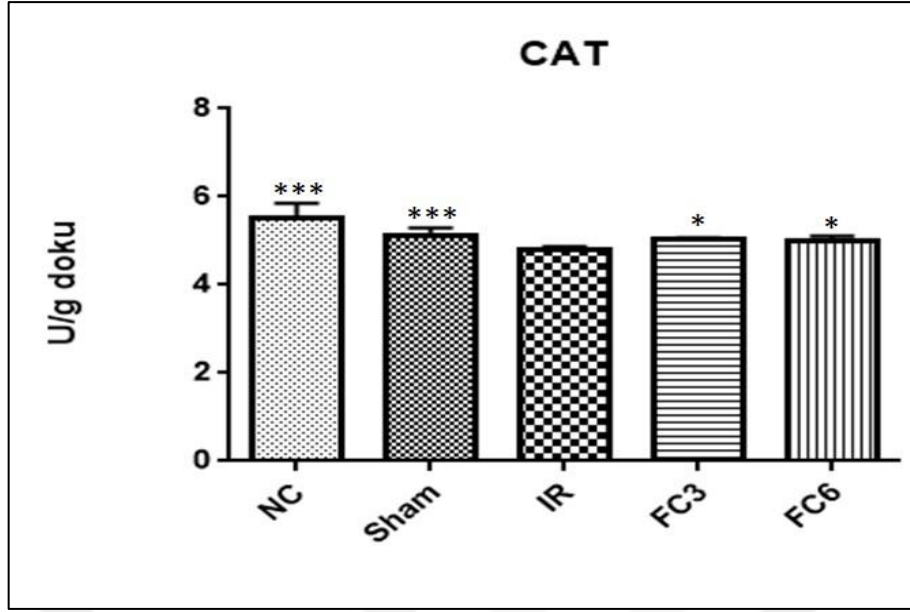
#### 4.1.4. Doku Glutasyon Düzeyi

Tüm grupların doku glutasyon düzeylerinin gruplar arası karşılaştırmalı grafiği şekil 24'te gösterildi.

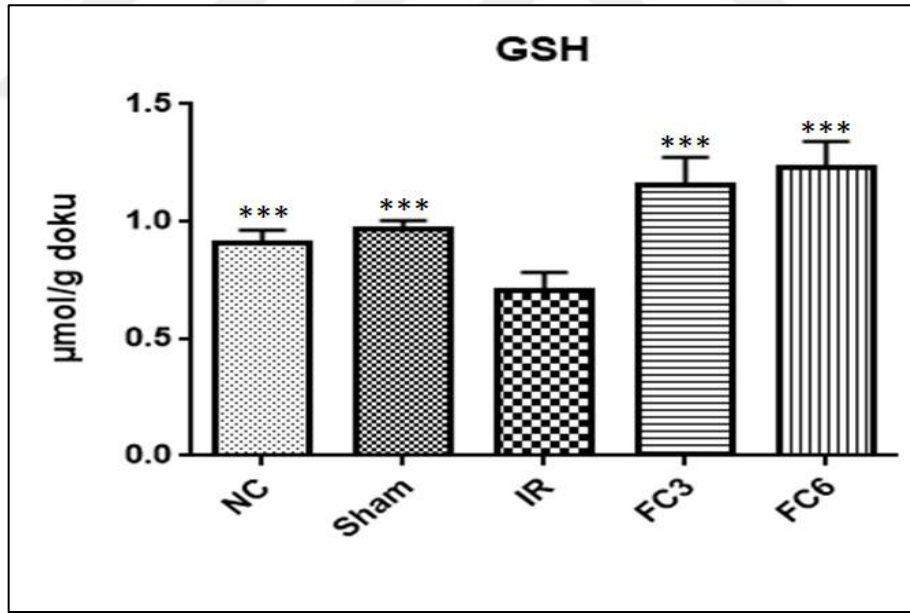
IR grubunun ortalama doku glutasyon düzeyi 0,70 ( $\pm 0,08$ )  $\mu\text{mol/g}$  doku olarak bulundu ve bu düzey istatistiksel olarak anlamlı şekilde diğer tüm grupların glutasyon düzeylerinden daha düşük idi ( $p \leq 0,001$ ).

Sham grubunun gram doku başına düşen ortalama glutasyon düzeyi 0,97 ( $\pm 0,04$ )  $\mu\text{mol}$ , NC grubunun glutasyon düzeyi ise 0,91 ( $\pm 0,05$ )  $\mu\text{mol/g}$  doku olarak saptandı. Bu iki grubun bağırsak dokusu başına düşen glutasyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak ifade edilebilen anlamlı bir fark bulunamadı.

FC3 grubunun gram ince bağırsak dokusu başına düşen ortalama glutasyon seviyesi 1,16 ( $\pm 0,12$ )  $\mu\text{mol}$  olarak tayin edildi. Bu değer IR grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ( $p \leq 0,001$ ). Benzer şekilde FC6 grubunun ince bağırsak glutasyon düzeyi 1,23 ( $\pm 0,11$ )  $\mu\text{mol/g}$  doku olarak saptandı ve bu değer IR grubu ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik göstermekteydi ( $p \leq 0,001$ ). FC3 ve FC6 grupları arasında ise, ince bağırsak dokusu glutasyon düzeyleri açısından istatistikî bir fark gösterilemedi.



**Şekil 23.** Tüm Grupların Doku CAT Düzeyleri.  
\*  $p < 0,05$  vs. IR grubu. \*\*\*  $p \leq 0,001$  vs. IR grubu.



**Şekil 24.** Tüm Grupların Doku GSH Düzeyleri.  
\*\*\*  $p \leq 0,001$  vs. IR grubu.

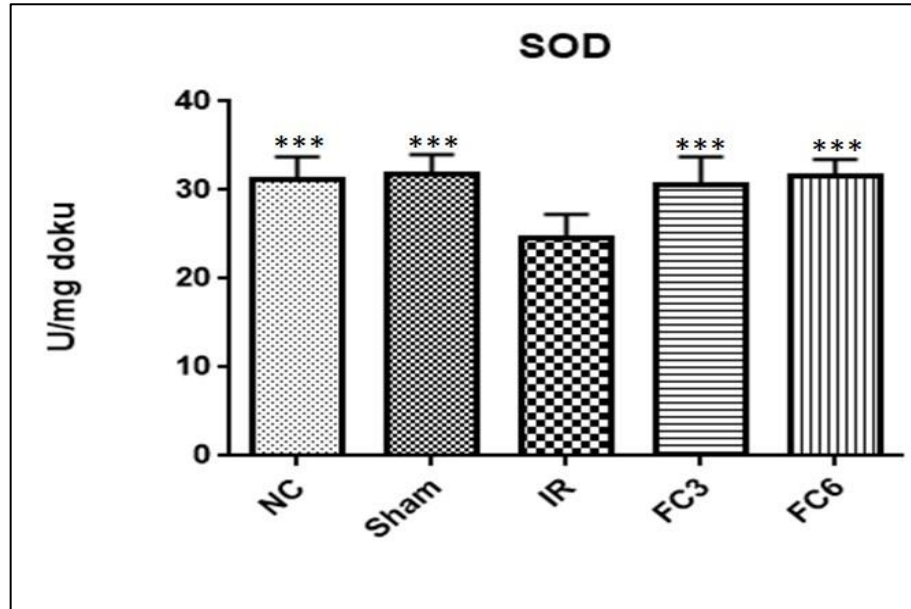
#### 4.1.5. Doku Süperoksit Dismutaz Enzim Düzeyi

İnce bağırsak doku süperoksit dismutaz enzim aktivitesi IR grubunda 24,5 ( $\pm$ 2,80) U/mg doku olarak bulunurken, bu değer istatistiksel olarak tüm gruplardan daha düşük idi ( $p \leq 0,001$ ).

NC grubunun ince bağırsak miligram dokusu başına düşen süperoksit dismutaz enzim düzeyi 31,3 ( $\pm$ 2,5) U olarak tayin edildi. Sham grubunda ise ince bağırsak süperoksit dismutaz düzeyi 31,7 ( $\pm$ 2,31) U/mg doku olarak saptandı. Bu iki grup arasında süperoksit dismutaz açısından istatistikî bir fark bulunamadı.

FC3 grubunun miligram doku başına düşen süperoksit dismutaz düzeyi 30,5 ( $\pm$ 3,24) U olarak bulunurken bu değer IR grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek idi ( $p \leq 0,001$ ). FC6 grubunda ise ince bağırsak süperoksit dismutaz düzeyi 31,60 ( $\pm$ 1,84) U/mg olarak saptandı. Bu değer de IR grubundan istatistikî olarak daha yüksek idi ( $p \leq 0,001$ ). FC3 ve FC6 gruplarının her ikisi de IR grubundan daha yüksek süperoksit dismutaz düzeylerine sahip olsa da, bu iki grup arasında istatistiksel olarak ifade edilebilecek anlamlı bir fark bulunamadı.

Süperoksit dismutaz enzim düzeylerinin gruplar arası karşılaştırmalı grafiği şekil 25'te gösterildi.



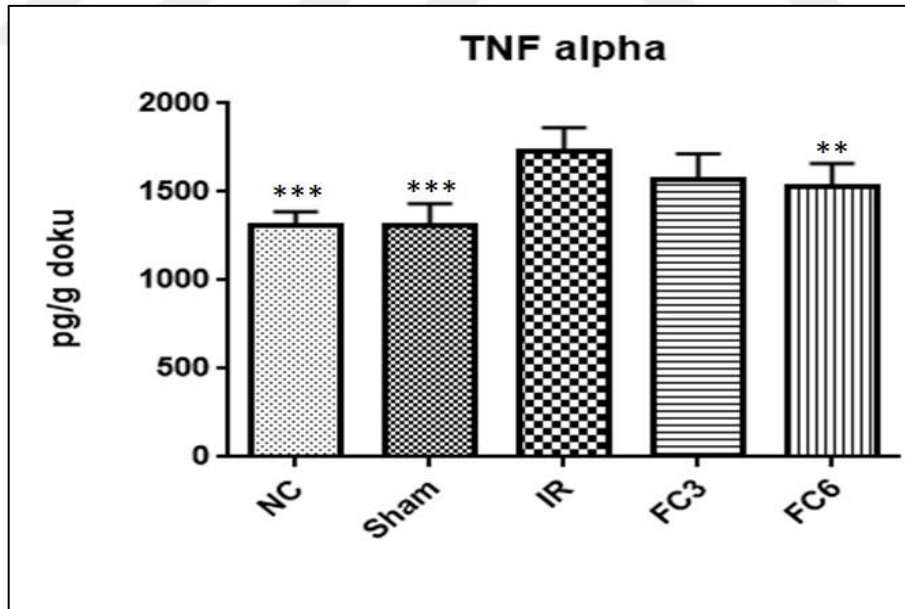
**Şekil 25.** Tüm Grupların Doku SOD Düzeyleri.  
\*  $p \leq 0,001$  vs. IR grubu.

#### 4.1.6. Doku Tümör Nekroz Faktör Alfa Düzeyi

IR grubu ince bağırsak dokusunun gramı başına TNF $\alpha$  düzeyi 1726 ( $\pm$ 136,48) pg olarak bulundu. Bu değer; NC ( $p \leq 0,001$ ), Sham ( $p \leq 0,001$ ) ve FC6 ( $p \leq 0,01$ ) gruplarından istatistiksel olarak daha yüksek idi.

Sham grubunun ince bağırsak TNF $\alpha$  düzeyi 1313 ( $\pm$ 121,11) pg/g doku, NC grubunun TNF $\alpha$  düzeyi ise gram ince bağırsak dokusu başına ortalama 1305 ( $\pm$ 83,17) pg olarak saptandı. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak ifade edilebilecek anlamlı bir fark bulunamadı.

FC3 grubu sıçanların ince bağırsak dokusu gram başına düşen ortalama TNF $\alpha$  düzeyi 1571 ( $\pm$ 145,56) pg olarak bulundu. Bu değer IR grubuna göre matematiksel olarak daha düşük olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş söz konusu değildi. FC6 grubunda ince bağırsak dokusunun gramı başına düşen ortalama TNF $\alpha$  düzeyi 1527 ( $\pm$ 133,09) pg olarak saptanırken, bu değer IR grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük idi ( $p \leq 0,01$ ). Tüm grupların ince bağırsak dokusu TNF $\alpha$  düzeylerinin gruplar arası karşılaştırmalı grafiği şekil 26'da sunuldu.



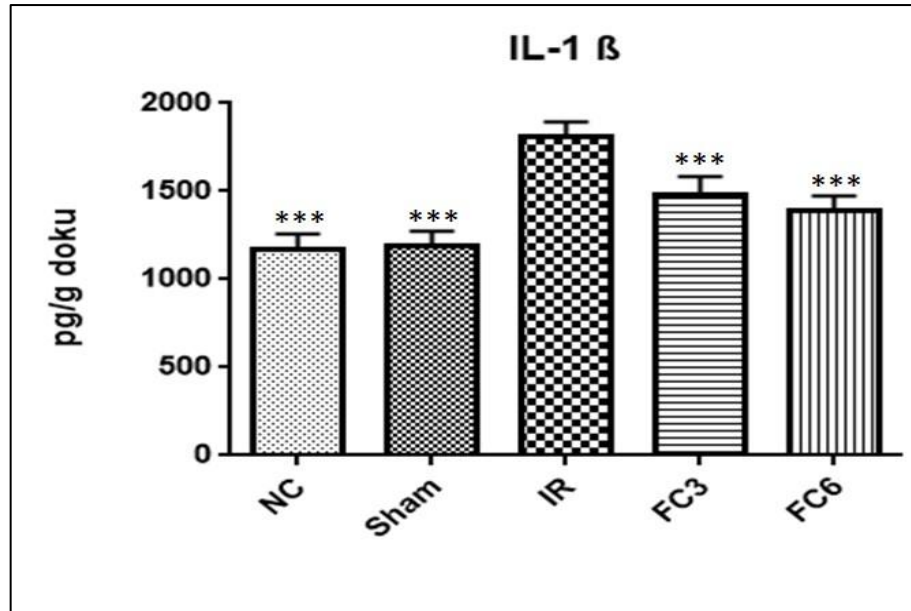
**Şekil 26.** Tüm Grupların Doku TNF $\alpha$  Düzeyleri.  
\*\*\*  $P \leq 0,001$  vs. IR grubu, \*\*  $P \leq 0,01$  vs. IR grubu.

#### 4.1.7. Doku İnterlökin 1 Beta Düzeyi

IR grubu sıçanların ince bağırsak dokusunun gramı başına düşen ortalama IL 1- $\beta$  düzeyi 1811 ( $\pm$ 82,52) pg olarak bulundu. IR grubunun IL 1- $\beta$  ortalama düzeyi; NC, Sham, FC3 ve FC6 gruplarının tamamından istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde daha yüksek idi ( $p \leq 0,001$ ).

Sham grubu sıçanların ince bağırsak dokusu IL 1- $\beta$  düzeyi ortalama 1189 ( $\pm$ 83,33) pg/g doku, NC grubunun ise gram ince bağırsak dokusu başına düşen ortalama IL 1- $\beta$  düzeyi 1170 ( $\pm$ 86,79) pg olarak saptandı. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak ifade edilebilecek anlamlı bir fark söz konusu değildi.

FC3 grubu sıçanların ince bağırsak dokusu gramı başına düşen ortalama IL 1- $\beta$  düzeyi 1484 ( $\pm$ 100,35) pg , FC6 grubunun ise ince bağırsak dokusu ortalama IL 1- $\beta$  düzeyi 1390 ( $\pm$ 84,72) pg/g doku olarak tayin edildi. İnce bağırsak IL 1- $\beta$  düzeyleri açısından her iki grup da IR grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş göstermiş olsa da, bu grupların kendi aralarında istatistikî bir farklılık bulunmamaktaydı. Tüm grupların ortalama ince bağırsak dokusu interlökin 1 beta düzeylerinin gruplar arası karşılaştırmalı grafiği şekil 27'de gösterildi.



**Şekil 27.** Tüm Grupların Doku IL-1 $\beta$  Düzeyleri.

\*\*\*  $P \leq 0,001$  vs. IR grubu.

**Tablo 14.** Biyokimyasal Parametreler. Tüm sonuçlar ortalama ( $\pm$ SD) olarak sunulmuştur.  
\* $P \leq 0,05$  vs. IR grubu, \*\*  $P \leq 0,01$  vs. IR grubu, \*\*\*  $P \leq 0,001$  vs. IR grubu, #  $P \leq 0,05$  vs. FC3 grubu.

	NC	Sham	IR	FC3	FC6
<b>TNF<math>\alpha</math></b> (pg/g)	1305 ( $\pm$ 83,17) <sup>***</sup>	1313 ( $\pm$ 121,11) <sup>***</sup>	1726 ( $\pm$ 136,48)	1571 ( $\pm$ 145,56)	1527 ( $\pm$ 133,09) <sup>***</sup>
<b>IL-1 <math>\beta</math></b> (pg/g)	1170 ( $\pm$ 86,79) <sup>***</sup>	1189 ( $\pm$ 83,33) <sup>***</sup>	1811 ( $\pm$ 82,52)	1484 ( $\pm$ 100,35) <sup>***</sup>	1390 ( $\pm$ 84,72) <sup>***</sup>
<b>MPO</b> (U/g)	417,20 ( $\pm$ 25,25) <sup>***</sup>	452,40 ( $\pm$ 46,95) <sup>***</sup>	875,10 ( $\pm$ 64,78)	776,90 ( $\pm$ 65,13) <sup>**</sup>	704,70 ( $\pm$ 53,15) <sup>***, #</sup>
<b>MDA</b> (nmol/g)	51,50 ( $\pm$ 4,28) <sup>***</sup>	51,30 ( $\pm$ 4,92) <sup>***</sup>	79,70 ( $\pm$ 7,07)	72,00 ( $\pm$ 5,1) <sup>*</sup>	65,10 ( $\pm$ 5,26) <sup>***, #</sup>
<b>GSH</b> ( $\mu$ mol/g)	0,91 ( $\pm$ 0,05) <sup>***</sup>	0,97 ( $\pm$ 0,04) <sup>***</sup>	0,70 ( $\pm$ 0,08)	1,16 ( $\pm$ 0,12) <sup>***</sup>	1,23 ( $\pm$ 0,11) <sup>***</sup>
<b>SOD</b> (U/mg)	31,3 ( $\pm$ 2,5) <sup>***</sup>	31,7 ( $\pm$ 2,31) <sup>***</sup>	24,5 ( $\pm$ 2,80)	30,5 ( $\pm$ 3,24) <sup>***</sup>	31,60 ( $\pm$ 1,84) <sup>***</sup>
<b>CAT</b> (U/g)	5,53 ( $\pm$ 0,32) <sup>***</sup>	5,14 ( $\pm$ 0,16) <sup>***</sup>	4,79 ( $\pm$ 0,09)	5,02 ( $\pm$ 0,05) <sup>*</sup>	5,02 ( $\pm$ 0,1) <sup>*</sup>



## 4.2. Morfolojik Bulgular

Tüm grupların temsili morfolojik görüntüleri resim 10'da sunuldu. Tedavi grupları Sham ve NC grubuna kıyasla daha pallorik görünümde idi. IR grubunda tedavi gruplarından bariz farkla seçilen yoğun ödem ile lümen ve doku içi hemoraji izlenmekte idi. IR grubunda damarların mezenterik doku içine uzanan dallarında vazokonstriksiyon belirgindi.



**Resim 10.** Grupların Temsilî Makroskopik Fotoğrafları. a:NC, b:Sham, c:IR, d:FC3, e:FC6 gruplarının operasyon sonunda sakrifiye edilmeden önce ince bağırsaklarının görünümü

## 4.3. Histopatolojik Bulgular

Tüm grupların histopatolojik evreleri tablo 14'te median (25-75 persantil) olarak sunuldu. NC (şekil 27, 28, 29, 30) ve Sham (şekil 31, 32, 33, 34) gruplarında mukozal tabakaların ve villusların mikro-yapısal bütünlükleri korunmakta idi. Chiu evrelemesine göre 0 (0-0) olarak evrelenen bu gruplar arasında istatistikî bir fark gösterilemedi.



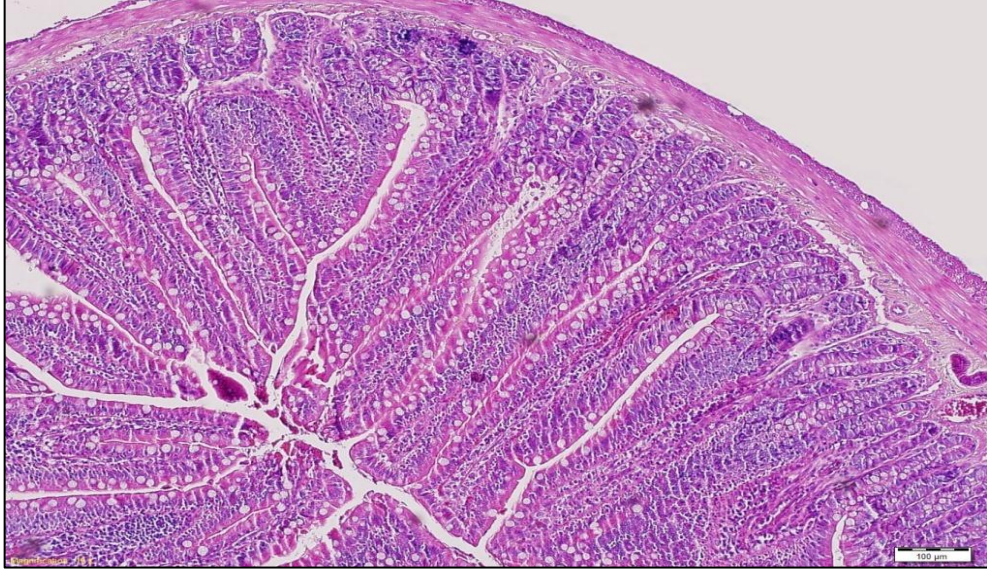
**Tablo 15.** Histopatolojik Evreler. Evreler median cinsinden verildi.  
a:  $p \leq 0,001$  vs. IR; b:  $p \leq 0,05$  vs. FC3

	<b>Evre</b>	<b>25-75 Persantil</b>
<b>NC</b>	0 <sup>a</sup>	(0-0)
<b>Sham</b>	0 <sup>a</sup>	(0-0)
<b>IR</b>	5	(5-5)
<b>FC3</b>	3 <sup>a</sup>	(3-4)
<b>FC6</b>	1 <sup>a,b</sup>	(1-1,25)

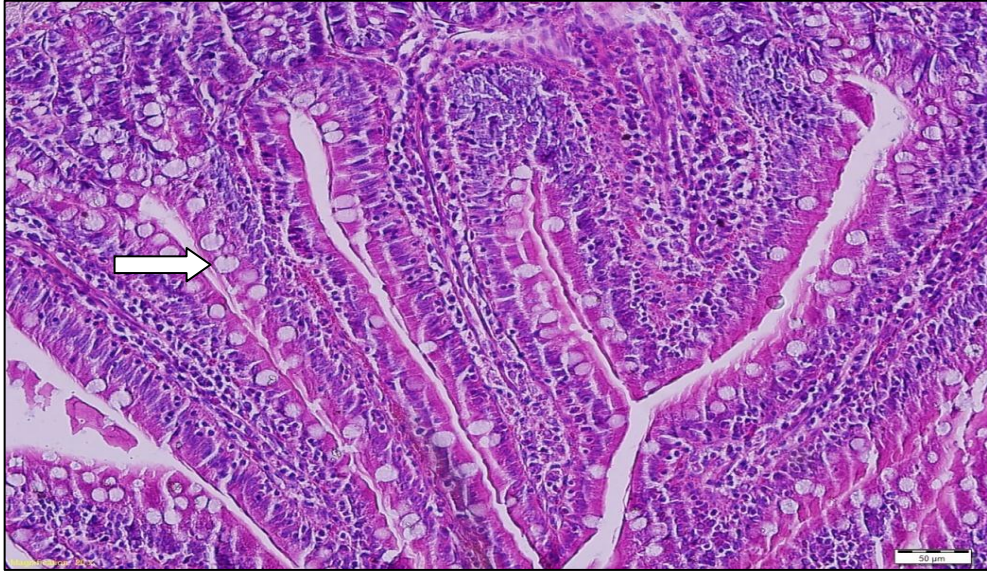
IR grubu (şekil 35, 36, 37, 38) Chiu evrelemesinden 5 (5-5) olarak, istatistiksel olarak tüm gruplardan daha yüksek olarak evrelendi ( $p \leq 0,001$ ). IR grubunda, intestinal mukoza integrasyonu bozuk ve yüzey epiteli lamina propriadan yukarı yönlü masif ayrılma göstermekte idi. Villusların büyük kısmından yüzey epiteli tamamen ayrılmıştı. Bu villusların tamamına yakını denude formasyon göstermekte idi. Yaygın kapiller dilatasyona yoğun ödem eşlik etmekte idi. Yer yer inflamatuvar hücre infiltrasyonu alanları ile hemorajik ve ülseratif değişiklik sahaları izlenmekte idi. PAS boyalı kesitlerde, iskemi-reperfüzyon sürecinde başta glikojen olmak üzere karbonhidratların azalmasına bağlı olarak tüm sahada soluk boyanma paterni meydana gelmiş idi.

FC3 grubu evre 3 (3-4) (şekil 39, 40, 41, 42) olarak evrelendi. FC3 grubunda IR grubuna kıyasla daha ılımlı bir epitel-lamina propria ayrılması izlenmekte idi. Epitel, lamina propriadan yer yer tamamen kalkmış bazı sahalarda villuslar denude kalmıştı. Lamina propria IR grubunda olduğu gibi sindirilmiş olmasa da yer yer kapiller dilatasyon ve inflamatuvar hücre infiltrasyon sahaları mevcuttu.

FC6 grubu (şekil 43, 44, 45, 46) evre 1(1-1,25) olarak aldığı skorla, FC3 grubuna göre daha büyük bir histopatolojik iyileşme göstermekte idi ( $p \leq 0,05$ ). FC6 grubundaki hayvanların kesitleri evre 1 ve evre 2 olarak değerlendirildi. Epitel-lamina propria ayrılması büyük ölçüde sınırlanmıştı. Lamina propriadan sınırlı ayrılma odakları ve yer yer lamina proprianın sindirildiği bölgeler bulunmakta idi. Evre 1 olarak değerlendirilen kesitlerin bazılarında, başka hiçbir histopatolojik bulgu olmaksızın, villusların genelde apeksinde epitel altı genişleme odakları ve Gruenhagen boşlukları yer almakta idi. FC3 grubunda az sayıda da olsa bulunan denude formasyonlu villuslar FC6 grubundaki kesitlerde gözlenmemekte idi.

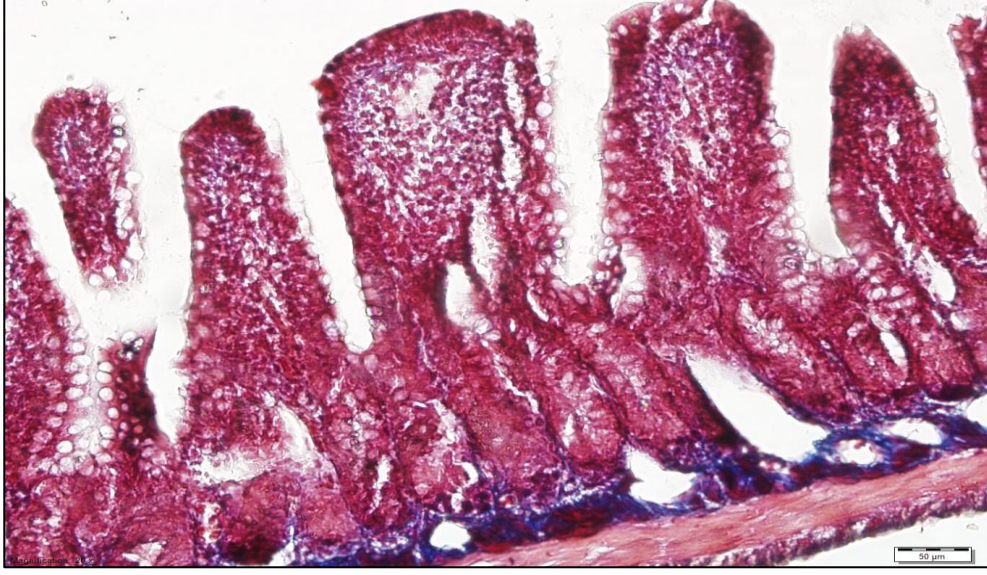


**Şekil 28.** Histomikrograf, Negatif Kontrol Grubu. Mikroyapısal bütünlük olağan. Evre 0 olarak derecelendirildi. (10X, H&E)

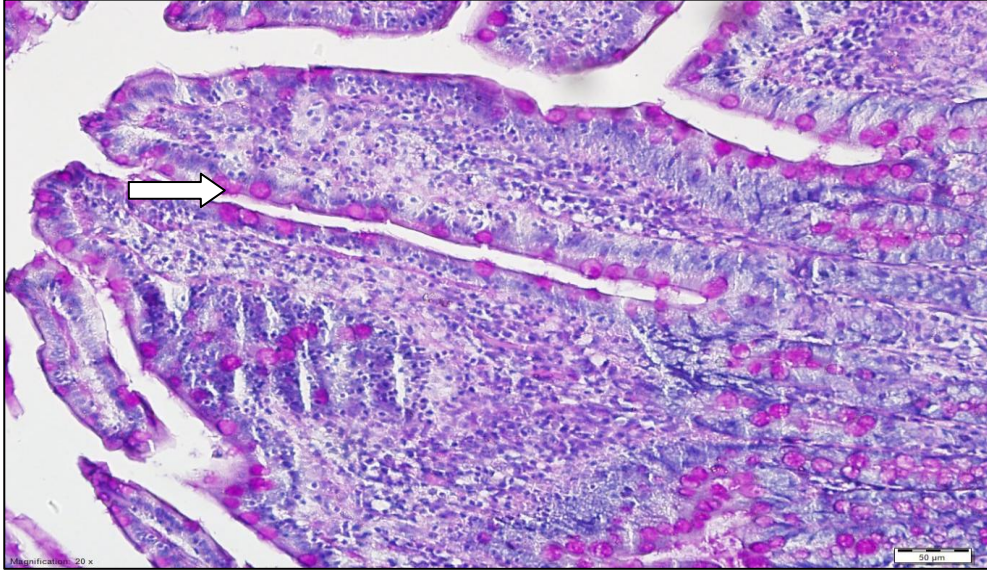


**Şekil 29.** Histomikrograf, Negatif Kontrol Grubu. Ek histopatolojik özellik göstermeyen olağan villus yapısı. Evre 0 olarak derecelendirildi. Ok: H&E boyama paternine uygun soluk boyanmış goblet hücresi. (20X, H&E)





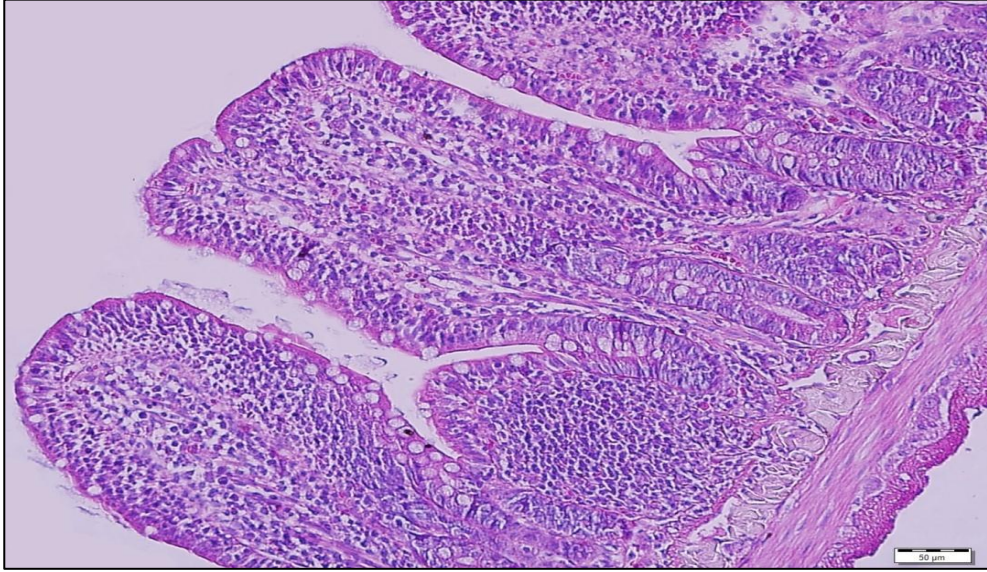
**Şekil 30.** Histomikrograf, Negatif Kontrol Grubu. Bağ doku bütünlüğü korunmuş villuslar. Evre 0 olarak derecelendirildi. (20X, Masson Trichrome)



**Şekil 31.** Histomikrograf, Negatif Kontrol Grubu. Goblet hücre nüfusu ve glikojen içeriği olağan. Evre 0 olarak derecelendirildi. Ok: PAS boyama paternine uygun olarak boyanmış glikojen içeriği olağan goblet hücresi. (20X, PAS)

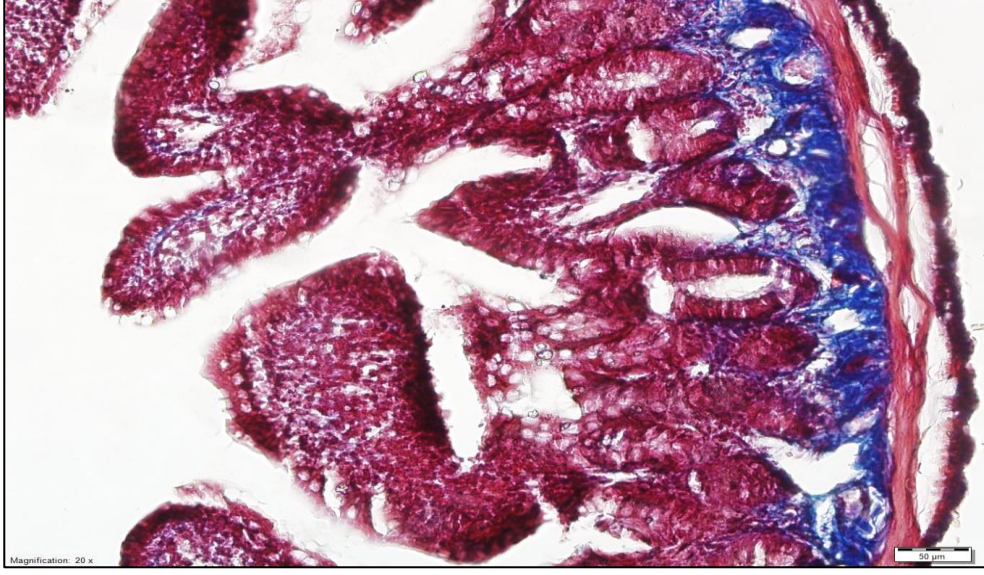


**Şekil 32.** Histomikrograf, Sham Operasyon Grubu. Mikroyapısal bütünlük olağan. Evre 0 olarak derecelendirildi. (10X, H&E)

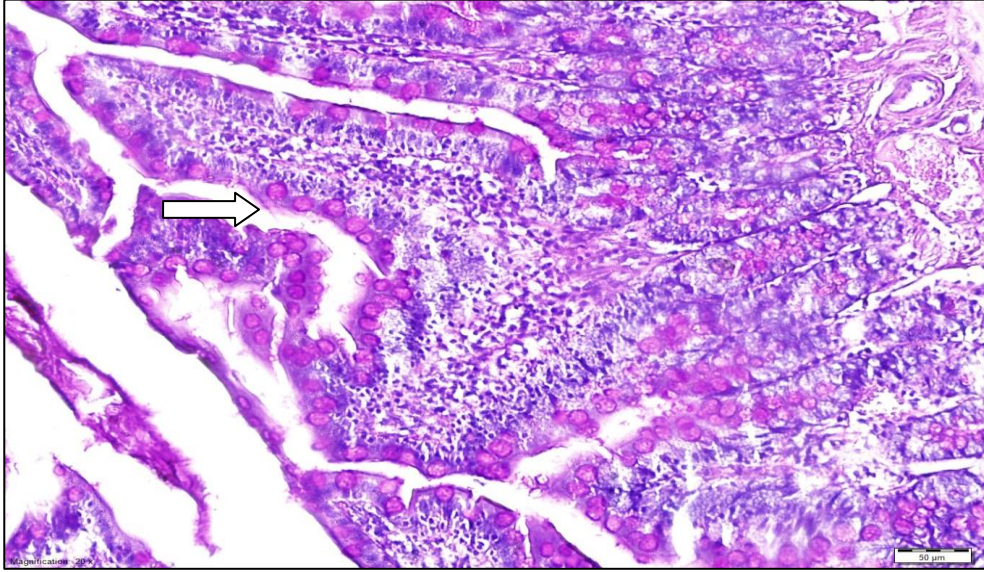


**Şekil 33.** Histomikrograf, Sham Operasyon Grubu. Mikroyapısal bütünlük olağan. Evre 0 olarak derecelendirildi. (20X, H&E)

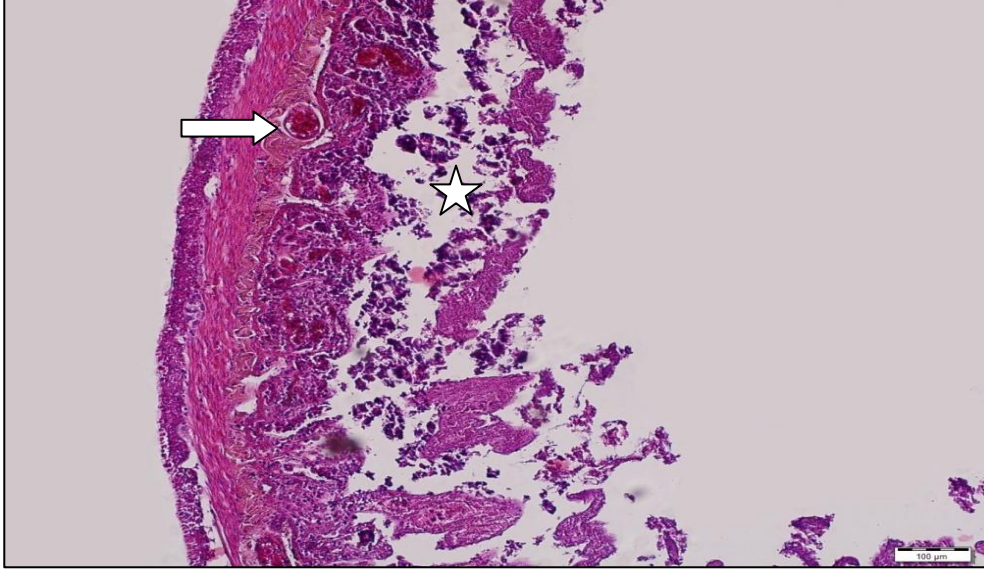




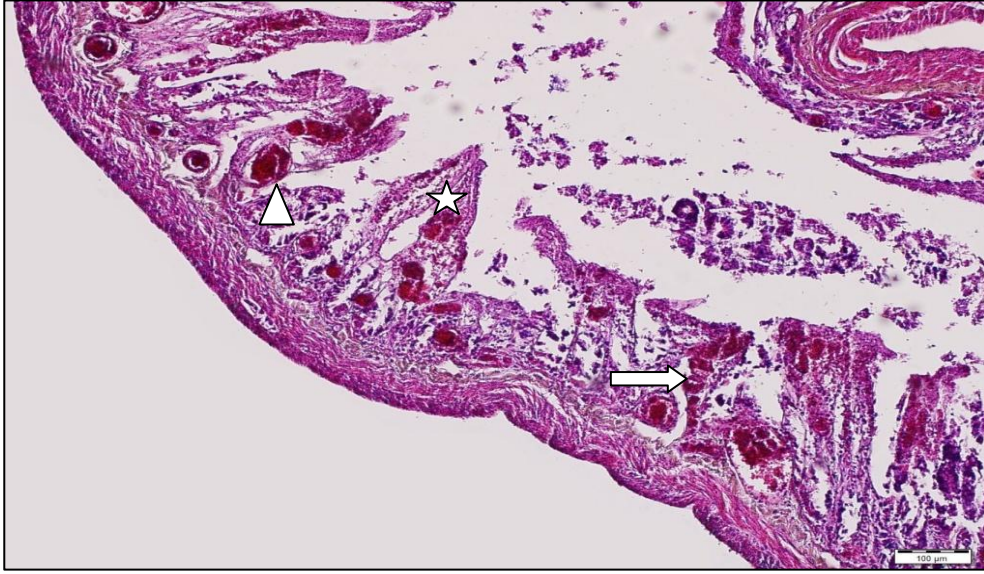
**Şekil 34.** Histomikrograf, Sham Operasyon Grubu. Bağ doku bütünlüğü korunmuş villuslar. Evre 0 olarak derecelendirildi. (20X, Masson Trichrome)



**Şekil 35.** Histomikrograf, Sham Operasyon Grubu. Goblet hücre nüfusu ve glikojen içeriği olağan. Evre 0 olarak derecelendirildi. Ok: PAS boyama paternine uygun olarak boyanmış glikojen içeriği olağan goblet hücreleri. (20X, PAS)

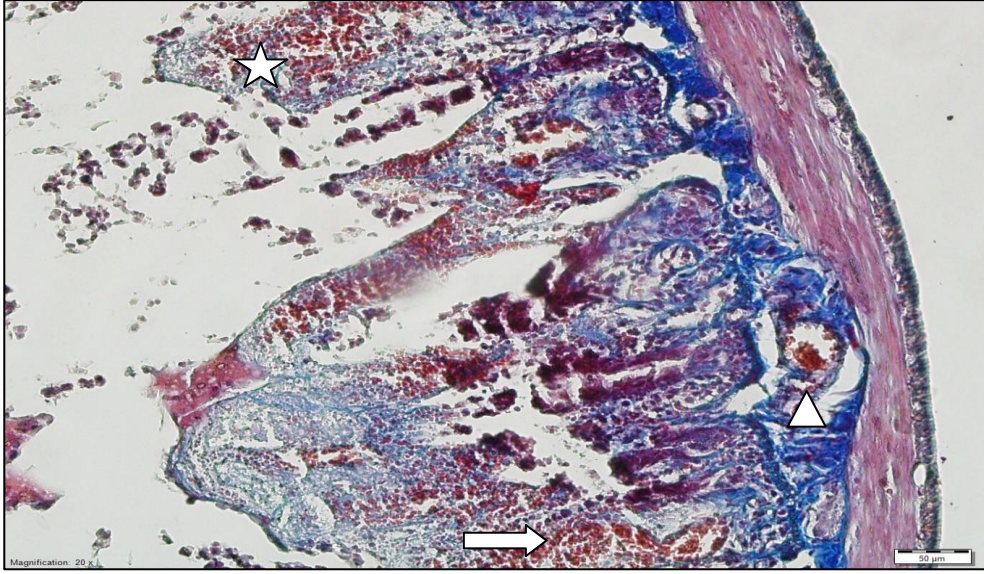


**Şekil 36.** Histomikrograf, İskemi Reperfüzyon Grubu. Yoğun sindirilmiş mukoza ve kapiller dilatasyon izlenmektedir. Evre 5 olarak derecelendirildi. Ok: Kapiller dilatasyon. Yıldız: sindirilmiş mukoza sahası. (10X, H&E)

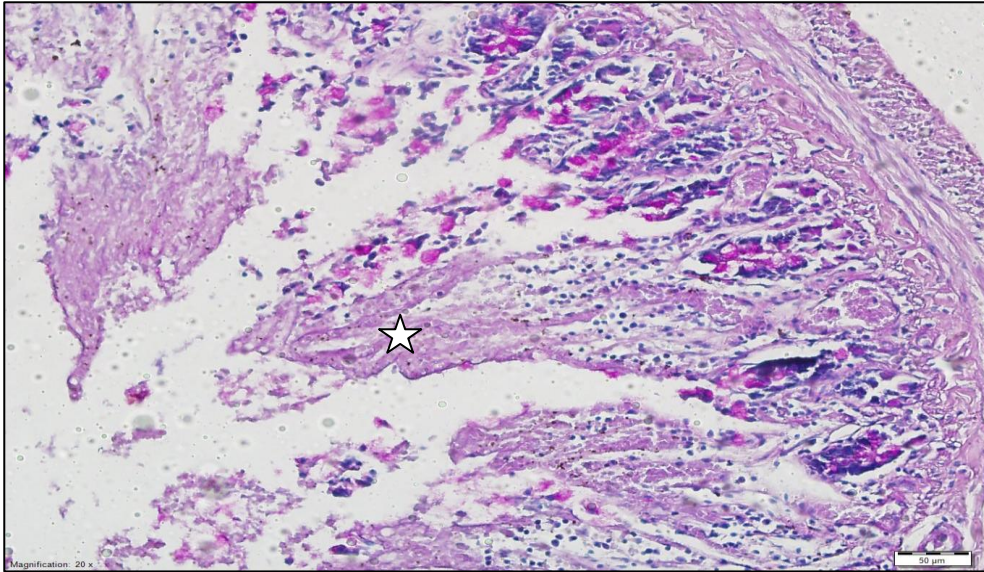


**Şekil 37.** Histomikrograf, İskemi Reperfüzyon Grubu. Hemorajik odaklar, denude formu villuslar, sindirilmiş mukoza alanları, kapiller dilatasyon ve ödemin eşlik ettiği bozulmuş histolojik entegrasyon. Evre 5 olarak derecelendirildi. Ok: hemorajik saha. Yıldız: denude formasyonlu villus. Ok başı: kapiller dilatasyon. (10X, H&E boyama)

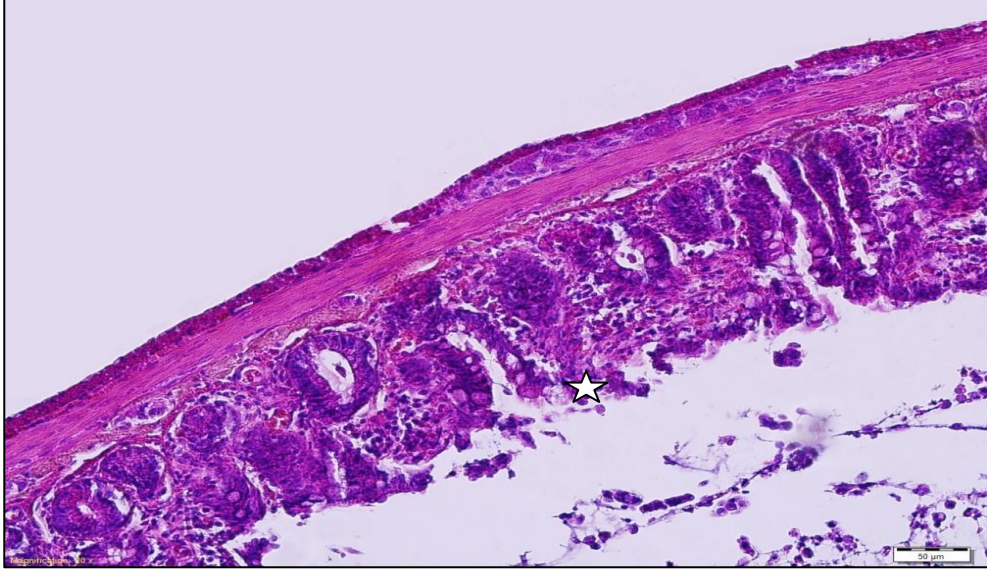




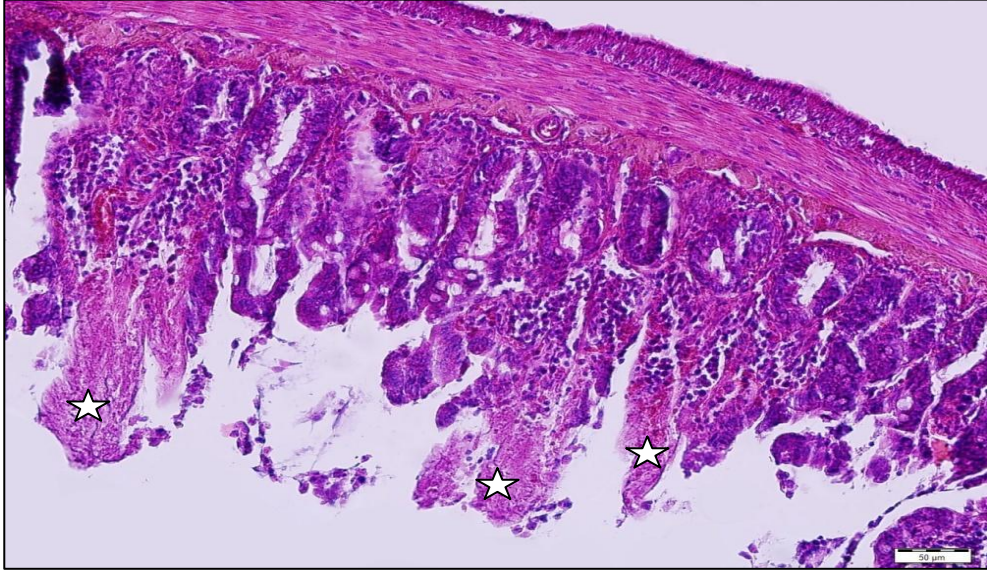
**Şekil 38.** Histomikrograf, İskemi Reperfüzyon Grubu. Sindirilmiş mukoza, villusların denude formasyonu, kapiller dilatasyon ve hemorajik odaklar. Evre 5 olarak derecelendirildi. Ok: hemorajik saha. Yıldız: denude formasyonlu villus. Ok başı: kapiller dilatasyon. (20X, Masson Trichrome)



**Şekil 39.** Histomikrograf, İskemi Reperfüzyon Grubu. Tüm sahada hipoksik koşullara bağlı karbonhidrat içeriğinin azalmasıyla soluk boyama paterni, azalmış goblet hücre sayısı, denude formasyonlu ve sindirilmiş villus yapıları. Evre 5 olarak derecelendirildi. Yıldız: denude formasyonlu villus. (20X, PAS)

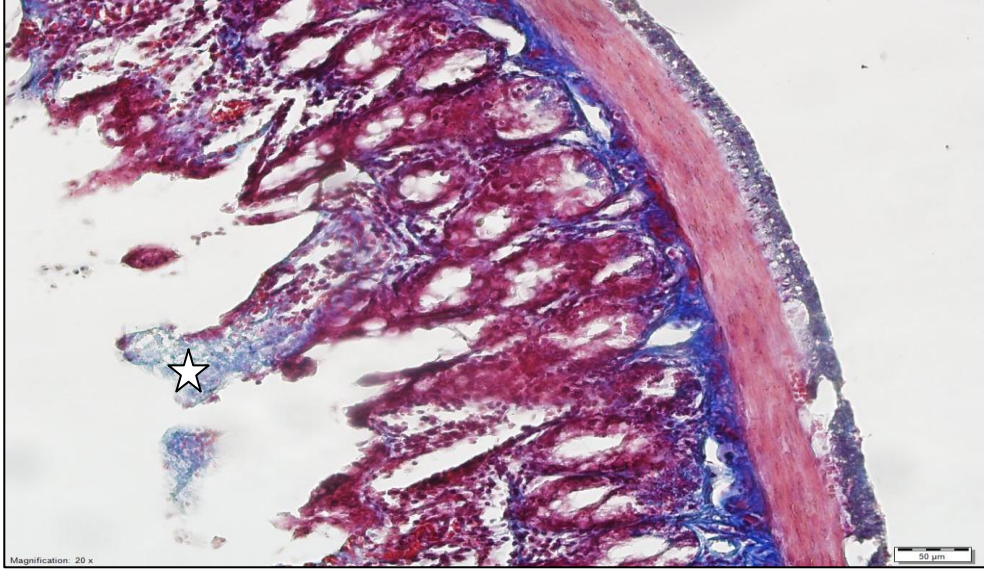


**Şekil 40.** Histomikrograf, FC3 Grubu. Villus epitelinde masif ayrılma ve denude villuslar. Evre 3 olarak derecelendirildi. Yıldız: denude formasyonlu villus. (20X, H&E)

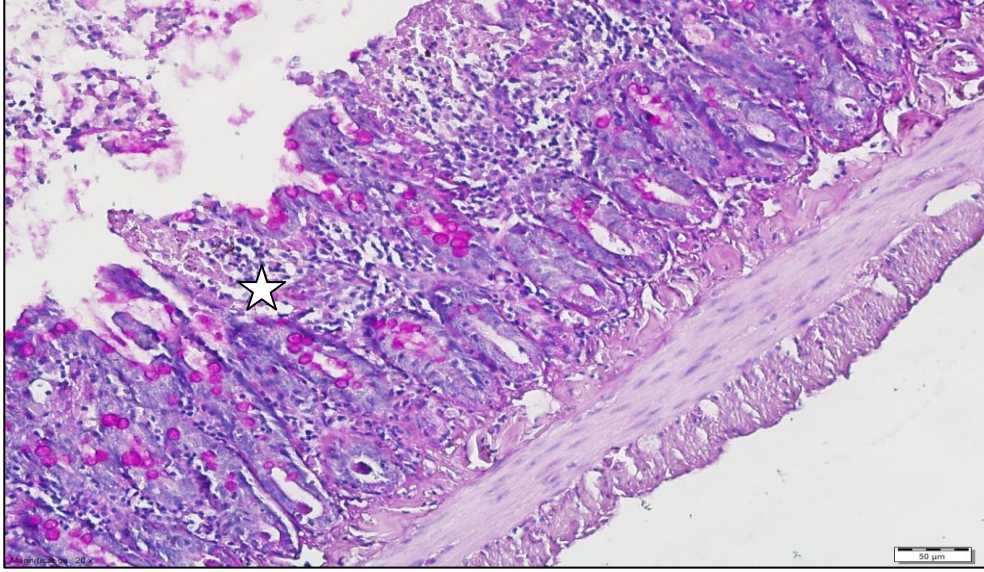


**Şekil 41.** Histomikrograf, FC3 Grubu. Denude villuslar. Evre 4 olarak derecelendirildi. Yıldız: denude formasyonlu villus. (20X, H&E)



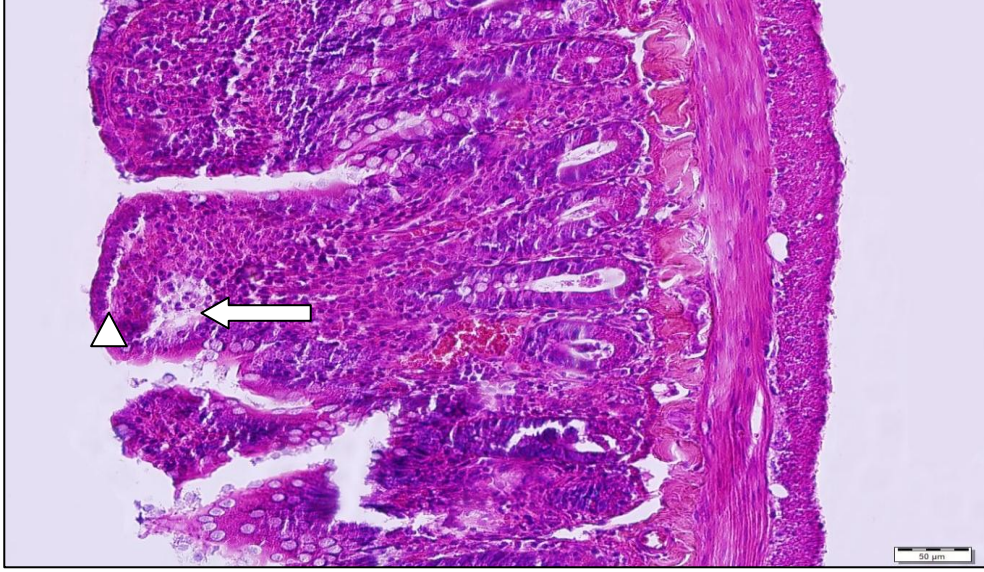


**Şekil 42.** Histomikrograf, FC3 Grubu. Denude formasyonlu villuslar ve mavi renkle görülen açığa çıkmış bağ dokusu. Evre 3 olarak derecelendirildi. Yıldız: denude formasyonlu villus. (20X, Masson Trichrome)

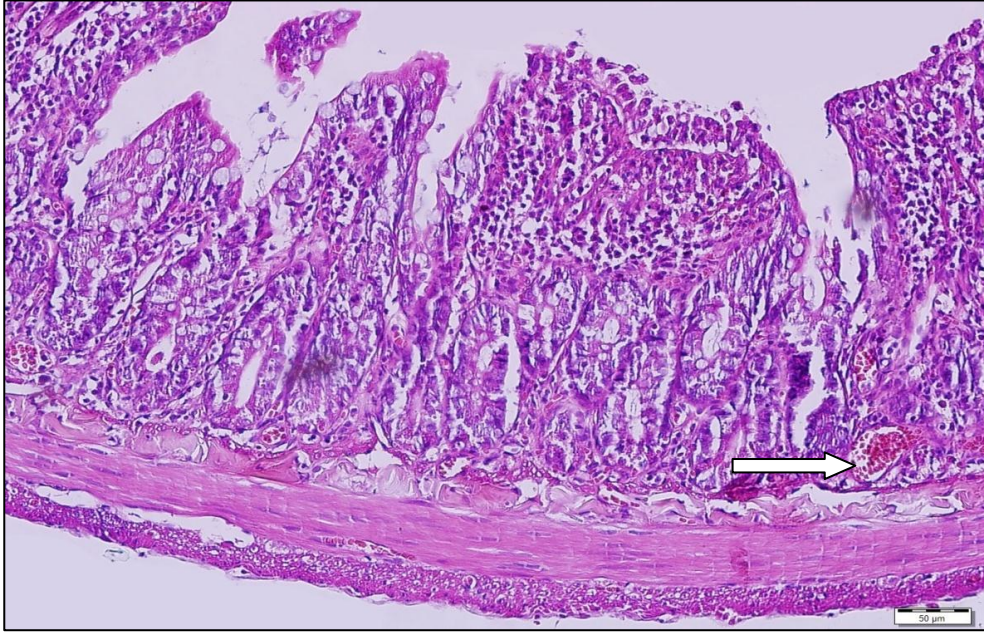


**Şekil 43.** Histomikrograf, FC3 Grubu.. Evre 3 olarak derecelendirildi. Yıldız: denude formasyonlu villus. (20X, PAS)



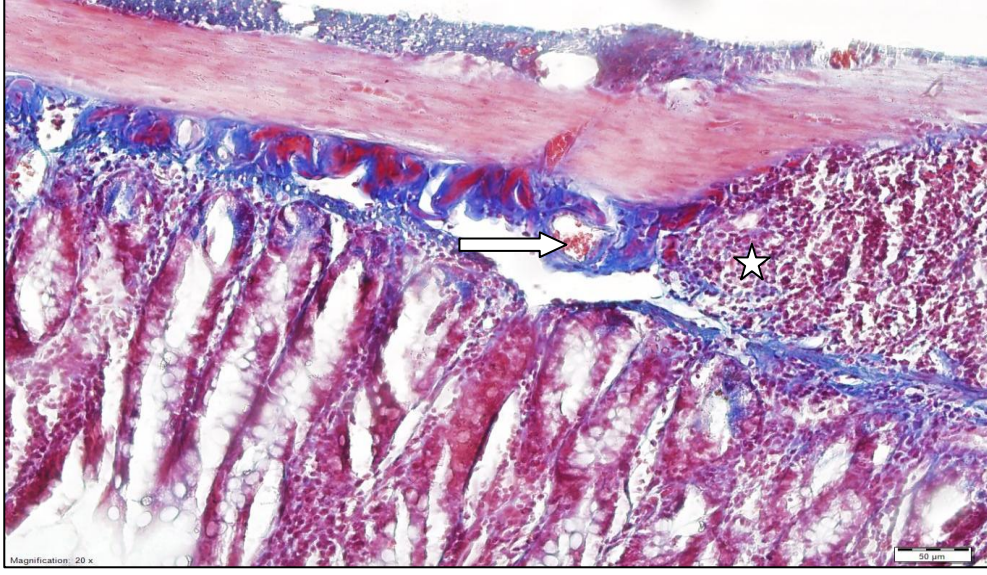


**Şekil 44.** Histomikrograf, FC6 Grubu. Villus epitelinde ılımlı ayrılma ve Gruenhagen boşluğu. Evre 2 olarak derecelendirildi. Ok: Gruenhagen boşluğu. Ok başı: ılımlı epitel kalkması. (20X, H&E)

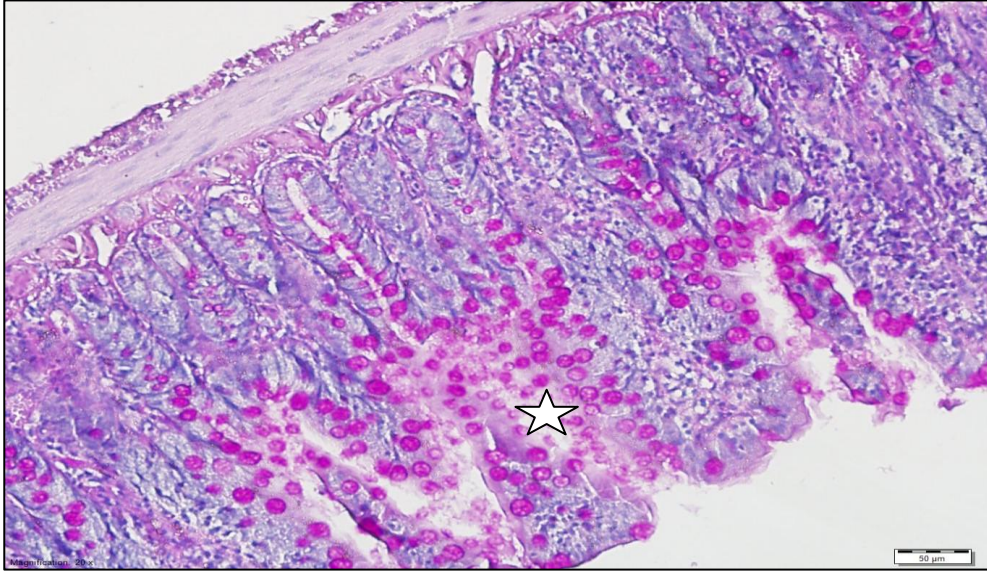


**Şekil 45.** Histomikrograf, FC6 Grubu. Kapiller konjesyon. Evre 1 olarak derecelendirildi. Ok: kapiller dilatasyon. (20X, H&E)





**Şekil 46.** Histomikrograf, FC6 Grubu. Kapiller dilatasyon. Evre 1 olarak derecelendirildi. Ok: kapiller dilatasyon. Yıldız: Payer plağı. (20X, Masson Trichrome)



**Şekil 47.** Histomikrograf, FC6 Grubu. Subepitelyal genişleme, olağan boyanma paterni gösteren goblet hücreleri. Evre 1 olarak derecelendirildi. Yıldız: Subepitelyal genişleme. (20X, PAS)

## 5. TARTIŞMA

İntestinal iskemi; akut mezenterik iskemi, kronik mezenterik iskemi ve kolonik iskemi alt sınıflarından oluşan mortal seyirli bir sendromlar bütünüdür (Yasuhara, 2005). Arteriyal tromboembolik, venöz trombotik ya da tıkaçıcı olmayan sebeplerle oluşan akut mezenterik iskemi Avrupa’da her 1000 acil servis başvurusunun birini oluşturmaktadır (Tilsed ve ark, 2016). Tıkaçıcı olmayan mezenterik iskemili olgular dahil edilmediğinde intestinal iskemik sendromların Avrupa’daki insidansı kadınlarda 10.1/100.000, erkeklerde 7.1/100.000 olarak raporlanmaktadır (Acosta ve ark, 2004). AMI için spesifik bir biyokimyasal belirtecin ya da patognomonik bir bulgunun olmayışı sebebiyle tanısı ve dolayısıyla potansiyel tedavisi de gecikmekte ve zorlaşmaktadır. Zamanında ve doğru teşhis edilse bile AMI için henüz spesifik bir terapötik seçenek bulunmamaktadır (Prakash, 2019; Lauterbach ve ark, 2017). Son birkaç on yılda gelişen radyolojik ve invaziv yöntemlere, efektif antimikrobiyallere ve daha erken tıbbi müdahale şansına rağmen AMI hala yüksek oranda mortal seyretmektedir. Tüm gastrointestinal hastalıkların yalnızca yüzde 1-2’sini oluştursa da, %30-60’lık mortalitesi ile büyük önem arz etmektedir (Herbert ve Steele, 2007; Acosta ve Björck, 2014). Yalnızca tromboembolik kökenli AMI’nın hastalığa spesifik mortalitesi 1000 otopsi başına 6.9 olarak bildirilmektedir (Acosta ve ark, 2004).

İskemik koşullarda hipoksi sebebiyle ATP’nin yerine konamaması; iyon kanallarının disfonksiyonu ile hücre içerisine kalsiyum girişine, intraselüler pH’nin azalmasına, yeni protein sentezinin durmasına sebep olmaktadır. İskemik hasarın geri dönüşlü olduğu evrede mukozal tabakanın fırçamsı kenarı dejenere olup kaybolurken, hücreler deplazmolize uğramaktadır. Ancak özellikle mitokondriyal kaynaklı proapoptotik öncüllerin artışı, litik enzimlerin salınması ve intraselüler kalsiyum konsantrasyonunun artmasıyla geri dönüşsüz hasar meydana gelmektedir (Kumar ve ark, 2008).

İskemik koşullar geri dönüşlü hasar boyutunu aştığında intestinal nekroz, permeabilitenin artışına bağlı bakteriyel translokasyon, septisemi ve çoklu organ yetmezliği tabloları oluşabildiğinden dokunun hızla reperfüzyonu önem taşımaktadır (Yamamoto ve ark, 2001). Ancak dokunun reperfüzyonuyla reoksijenizasyonu her zaman mümkün olamamaktadır. No-reflow fenomeni olarak adlandırılan bu durumda; kanın doku içi büyük damarlarda ileri yönlü akışı görülse bile kapillerlerin mikroembolilerle tıkanması, endotelial disfonksiyon ve özellikle lökosit aktiflenmesiyle salınan vazokonstriktörler sebebiyle mikro

düzeyde dolaşım bozulmaktadır (Rezkalla ve Kloner, 2002). Hücresel hasarın engellenmesi için dokunun reperfüzyonuyla reoksijenizasyonu gerekse de, bu durum paradoks olarak daha da büyük hasara sebebiyet vermektedir. Reperfüzyon hasarı olarak adlandırılan bu durumdan ise büyük oranda migratuar ve doku kaynaklı lökositler, epitel ve endotel hücrelerinden kaynaklanan çeşitli serbest oksijen radikalleri sorumlu tutulmaktadır (Zimmerman ve Granger, 1992).

Sıçanlarda intestinal iskemi ve reperfüzyon hasarı modellerinde iskemi ve reperfüzyon periyotları için farklı sürelerden bahsedilse de Vollmar ve Menger (2011) 45 dakikadan uzun süren SMA oklüzyonunun %90'ın üzerinde mortaliteyle sonuçlandığını belirtmişlerdir. Ayrıca literatürde, arteriyel oklüzyon yerine mezenterik venöz klempajın tercih edilmesi durumunda postisekmik süreçte histopatolojik hasarlanmanın çok ağır ve irreversibl olduğu da belirtilmektedir (Kimura ve ark, 2003). Bu sebeple çalışmamızın deneysel model tercihinde literatürde de örnekleri olan, SMA'nın 45 dakika oklüzyonunu takiben 120 dakikalık reperfüzyon sürecinin uygulandığı prosedür tercih edilmiştir (He ve ark, 2014; Hacıoğlu ve ark, 2005; Yıldız ve ark, 2009).

Moraceae familyasından bir ağaç türü olan *Ficus carica*, Akdeniz bölgesindeki bilinen en eski tarım ürünlerinden biridir. Akdeniz tipi diyetin bir parçası olan incir (*Ficus carica* meyveleri) bu bölgede oldukça sık tüketilmektedir. *Ficus carica* ve onun farklı kısımlarının içerdiği polifenolik bileşikler ve özellikle antosiyaninler nedeniyle yüksek antioksidan kapasiteye sahip oldukları bildirilmiştir (Çalışkan ve Polat, 2011, Veberic ve ark, 2008).

Tıbbi literatürde *Ficus carica*'nın yaprak, kök, latex ve meyve içeriğinde yer alan fitokimyasalların (fenolik bileşikler, antosiyaninler, fitosteroller, amino asitler, organik asitler ve yağ asitleri vb.) antikarsinojenik ve antineoplastik (Ali Mostafaie ve ark,2011), antihepatotoksik (Gond ve ark, 2008), hipolipidemik (Asadi ve ark, 2006), antiinflamatuvar (Yang ve ark, 2009) ve antioksidan (Solomon ve ark, 2006) özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir. Direkt olarak antioksidan ve antiinflamatuvar etkilerin araştırılmadığı çalışmalarda da incir meyvesinin antihepatotoksik, antikarsinojen vb. etkilerinin de temelde antiinflamatuvar ve özellikle antioksidan etkiden kaynaklandığı sonucuna varılmıştır.

40 insan denekle yapılan bir araştırma sonucuna göre 40 gramlık *Ficus carica* meyvesi tüketiminin ardından plazma total antioksidan kapasitesinin 4 saat içerisinde %35'e kadar arttığı bulunmuştur. Bu artışın incir meyvesinin içerdiği yoğun fenolik bileşiklerle ilişkili olduğu; yapılan analizde 100 gram yaş incir meyvesinin 486 mg, kuru incir meyvesinin ise 326 mg total fenol içerdiği de belirtilmiştir (Vinson ve ark, 2005). Başka çalışmalarda 100

gram incirin fenolik içeriğinin 1100 mg düzeylerine kadar çıktığı da bildirilmiştir (Duman ve Yazıcı, 2018; Solomon ve ark, 2006; Vinson, 1999)

*Nigella sativa* çekirdek yağı (Bayrak ve ark, 2008), zeytinyağı olarak bilinen *Olea europea* meyve yağı (Campolo ve ark, 2013), susam tohumu yağı (Ahmet ve ark, 2016) ve keten tohumu yağı (Jacobi ve ark, 2012) gibi tohum ve meyve yağlarının intestinal kaynaklı ve başka çeşitli organ iskemi ve reperfüzyon hasarı sendromu deneysel modellerinde antioksidan ve antiinflamatuvar etki göstererek hücre hasarı azalttığı belirtilmektedir. Ancak gerektirdiği iklim koşulları sebebiyle *Ficus carica* üretiminin dar bir coğrafyada yapılması ve çekirdek ekstraksiyonunun diğer meyvelere nispeten daha zor olması sebebiyle pek popüler olamayan incir çekirdek yağının tıbbi literatürde izine rastlanılamamaktadır. Oysaki soğuk presleme yöntemiyle ekstrakte edilmiş incir çekirdek yağının tespit edilebilen major yağ asitleri incelendiğinde, n-3 yağ asitlerinin öncülü olan ve karaciğerde EPA ve DHA'ya dönüştürülen alfa linolenik asidi de içeren linolenik asitin yağ asitleri kompozisyonu içerisinde en büyük fraksiyonu teşkil ettiği ve 4g/kg tokoferol içeriği sunduğu görülmektedir (Kolesnik ve ark, 1986, İcyer ve ark, 2017). Omega 3 yağ asitlerinin iskemi reperfüzyon hasarında mikrovasküler hasarı azaltarak postiskemik iyileşmeye olumlu katkı sunduğu bildirilmiştir. Bu etkiyi mikrovasküler permeabiliteyi azaltarak, lökosit endotel etkileşimlerini sınırlayarak ve serbest oksijen radikali üretimini baskılayarak gösterdiği de bilinmektedir (De Souza ve ark, 2015). Ayrıca intestinal iskemi reperfüzyon hasarı modelinde iskemik periyodun son 15. dakikasında 10mg/kg tokoferol verilen sıçanlarda postiskemik hasarın sınırlandırıldığı, MDA düzeyinin azaldığı ve GSH düzeyinin arttığı bildirilmiştir (Günel ve ark, 1998). Ancak *Ficus carica* çekirdek yağının saptanabilen majör yağ asitleri kompozisyonu biliniyor olsa da, içerik tahlili bakımından daha ileri kimyasal analizlere ihtiyaç duyulduğu da bir gerçektir.

Akut mezenterik iskemide hipoperfüzyon ve hipoksi sebebiyle lökositler-endotelial etkileşim sonucu sitokinlerin salınımı, serbest oksijen radikallerinin artışı, mikroemboliler, reperfüzyon sonrası vazospazm ve venöz konjesyon, intestinal hücre zedelenmesi, artmış intestinal mukozal permeabilite, bakteriyal translokasyon, sepsis, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, uzak organ hasarı ve nihayetinde çoklu organ yetmezliğine bağlı ölüm meydana gelmektedir. Bu patofizyolojik mekanizma içerisinde her adım bir diğeriyle ilişki göstermektedir (Yasuhara, 2005).

İntestinal iskemik sendromların mortaliteyle sonuçlanabilecek hasarlarını azaltmayı hedefleyen çeşitli stratejilerin çoğunluğu antioksidan kapasiteyi artırmak, lökosit-endotel iletişiminden doğan ve daha çok lökositin dokuya göçüne ve sistemik inflamatuvar yanıtın

oluşmasına neden olan sitokinlerin etkilerini engellemek, inflamatuvar yanıtta yer alan nötrofiller ve mast hücreleri gibi hücrelerin fonksiyonlarını engellemek üzerine kuruludur (Mallick ve ark, 2004). Bu sebeple çalışmamızda, henüz tıbbi literatüre girmemiş olan incir çekirdeği yağının, bilinen toksikasyonu ve etkileşiminin olmamasının yanında antioksidan ve antiinflamatuvar bileşenleri içermesi sebebiyle intestinal iskemik sendromların patofizyolojik mekanizmasında koruyucu bir rol oynayabileceği düşünüldü.

Dokunun reoksijenizasyonuyla serbest oksijen radikallerinin artması, hücre membranlarındaki çoklu doymamış yağ asitlerinin perokside olmasına ve bu da daha sonra oksidan ve proinflamatuvar süreçlerin de tetikleyicisi olan araşidonik asit metabolitlerinin bir kaskat halinde üretilmesine sebep olmaktadır. Aynı şekilde hücre membran lipitlerinden oksidan stresörlerin etkisiyle lipit radikalleri, lipit peroksi radikali, lipit hidroperoksiradikali ve lipit alkoksilradikali adı verilen oldukça yüksek oksidan aktiviteye sahip yeni bileşikler de üretilmektedir. Membran fosfolitlerinin bu yolla oksidasyonu sonucu oluşan aldehid formu bileşiklerden biri olarak MDA, zar lipitlerinin peroksidasyonunun bir belirteci olarak kabul edilmektedir (Devasagayam ve ark., 2003; Yöntem M. 2018; Valko ve ark. 2007).

Reoksijenizasyonla dokuda konsantrasyonu artan süperoksit iyonları; hem redüksiyon hem oksidasyon yapabilme kapasitesine sahip olarak, hidrojen peroksitin açığa çıkmasına ve demir ile bakır gibi bazı elementlerin redüksiyonuna sebep olduğu için en önemli serbest radikallerden sayılmaktadır (Rodriguez ve ark, 2004; Cadenas, 1989). Aynı zamanda lökositlerin solunumsal patlama reaksiyonları ve ksantin oksidazın etkisiyle de süperoksit radikali oluşabilmektedir (Çakır, 2012). Süperoksit radikali SOD ile hidrojen peroksite indirgenerek ortamdaki kaldırılmaktadır (Karabiga, 2007). Bu tepkime sonucu açığa çıkan hidrojen peroksit ise miyeloperoksidaz enzimi ile nötrofillerde hipokloröz asite ya da Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları ile oksidan özelliği çok yüksek olan hidroksil iyonlarına dönüşmektedir (Betteridge, 2000; Halliwell, 1999). Hidroksil iyonları oluşmadan önce, hidrojen peroksitin ortadan kaldırılması dokunun antioksidan savunması için büyük önem teşkil etmektedir. Hidrojen peroksitin ortadan kaldırılmasında; hidrojen peroksiti suya indirgeyen CAT enzimi ve GPx enziminin hidrojen peroksitin suya indirgenmesinde substrat olarak kullanılan GSH görev almaktadır. GSH aynı zamanda lipit peroksitlerinin ve oksitleyici başka ajanların da ortadan kaldırılmasında fonksiyon görmektedir (Masella ve ark, 2007; Rodriguez ve ark, 2004).

Turan ve arkadaşları 2017 yılında sıçanlarda yaptıkları deneysel intestinal iskemi-reperfüzyon hasarı çalışmasında, antioksidan ajan olarak kullandıkları agmatinin MDA düzeyini azaltıp GSH düzeyini artırdığını, böylelikle histolojik hasarda düşüşe sebep

olduğunu göstermişlerdir. Kulah ve arkadaşları ise 2014'te yayınlanan çalışmalarında bir kalsiyum kanal blokleri olan verapamil ile ksantin oksidaz inhibisyonu sebebiyle antioksidan işlev gösteren allopurinolün intestinal iskemi reperfüzyon hasarındaki etkilerini araştırmışlardır. Deneyde allopurinol alan grupta MDA düzeyinin düşerek GSH düzeyinin arttığı ve böylelikle intestinal hasarda histolojik iyileşmenin sağlandığı belirtilmiştir. Yine Sıçanlarda deneysel hemorajik şok sonucu gelişen intestinal iskemi reperfüzyon hasarında, anioksidan ve antiinflamatuvar bileşikler içeren *Astragalus membranaceus* bitkisinin SOD ve GSH düzeylerini artırarak intestinal mukozal hasarı azalttığı bildirilmiştir (Hei ve ark. 2005). Ateş ve ark. tarafından 2004 yılında yayınlanan bir çalışmada kuvvetli bir ekzojen antioksidan olan melatoninin intestinal iskemi reperfüzyon hasarının öncesinde veya sonrasında kullanıldığında MDA düzeyini azaltıp, CAT ve SOD düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir. Yapılmış daha eski çalışmada ise antioksidan aktivitesi kanıtlanan askorbik asit (Nakamura ve ark, 1997) ve tokoferol (Gunel ve ark, 1998) kullanımının lipit peroksidasyonunu azalttığı ve GSH düzeyini arttırdığı kaydedilmiştir.

Çalışmamızda IR grubu sıçanların ince bağırsak MDA düzeyleri, 79,70 ( $\pm 7,07$ ) nmol/g doku olarak saptandı. Bu değer, sham grubunun ortalaması olan 51,30 ( $\pm 4,92$ ) nmol/g ve NC grubunun ortalaması olan 51,50 ( $\pm 4,28$ ) nmol/g değerinden oldukça yüksek ve istatistiksel olarak da farklı idi ( $p \leq 0,001$ ). FC3 grubu sıçanların 72,00 ( $\pm 5,1$ ) nmol/g, FC6 grubunun ise 65,10 ( $\pm 5,26$ ) nmol/g olarak bulunan değerleri IR grubundan anlamlı derecede daha düşüktü (sırasıyla;  $p \leq 0,05$ ,  $p \leq 0,001$ ). FC3 grubu ile FC6 grubu kıyaslandığında, FC6 grubundaki MDA düşüşünün istatistiksel olarak FC3 grubundan daha büyük olduğu saptandı ( $p \leq 0,05$ ). Literatürdeki diğer antioksidan ajan çalışmalarına benzer şekilde incir çekirdeği yağının (3ml/kg/gün ve 6ml/kg/gün uygulanmasının her ikisinin de) lipit peroksidasyonunu azalttığı ancak bu etkinin 6ml/kg/gün uygulamada daha büyük olduğu görüldü.

IR grubunun [24,5 ( $\pm 2,80$ )U/mg] SOD düzeyi, sham [31,7 ( $\pm 2,31$ ) U/mg] ve NC [31,3 ( $\pm 2,5$ ) U/mg] gruplarının her ikisinden de anlamlı derecede düşük bulundu ( $p \leq 0,001$ ). FC3 [30,5 ( $\pm 3,24$ )U/mg] ve FC6 [31,60 ( $\pm 1,84$ ) U/mg] grubu sıçanların SOD düzeyleri IR grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksekti ( $p \leq 0,001$ ), ancak her iki grup arasında anlamlı bir fark söz konusu değildi. Yapılan diğer çalışmaların paralelinde; çalışmamızda, incir çekirdek yağının intestinal iskemi reperfüzyon hasarında SOD düzeyini artırmak suretiyle süperoksit radikali kaynaklı hücrel hasarı azaltabileceği görüldü. Ancak bu etki üzerinde 3 ve 6 ml/kg/gün uygulamalarının farkı bulunmamakta idi.

IR [4,79 ( $\pm 0,09$ ) U/g] grubu sıçanların ince bağırsak CAT enzim düzeyi, sham [5,14 ( $\pm 0,16$ ) U/g] ve NC [5,53 ( $\pm 0,32$ ) U/g] gruplarından anlamlı derecede düşük saptandı



( $p \leq 0,001$ ). FC3 [5,02 ( $\pm 0,05$ ) U/g] ve FC6 [5,02 ( $\pm 0,1$ ) U/g] grupları arasında anlamlı bir fark olmaksızın her iki grupta da CAT enzim düzeyleri IR grubundan istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ( $p \leq 0,05$ ). Çalışmamızın sonuçlarına göre 3ml/kg/gün ve 6ml/kg/gün incir çekirdeği yağı uygulamasının, sıçan iskemi reperfüzyon modelinde doku katalaz enzim miktarını artırdığı ve bu yolla hidrojen peroksitin ve onun etkisiyle oluşabilecek hidroksil iyonlarının potansiyel oksidan etkilerinden koruyabildiği görüldü

IR [0,70 ( $\pm 0,08$ )  $\mu\text{mol/g}$ ] grubu sıçanların indirgenmiş glutatyon (GSH) düzeyi, sham [0,97 ( $\pm 0,04$ )  $\mu\text{mol/g}$ ] ve NC [0,91 ( $\pm 0,05$ )  $\mu\text{mol/g}$ ] gruplarından anlamlı derecede daha düşük tayin edildi ( $p \leq 0,001$ ). FC3 [1,16 ( $\pm 0,12$ )  $\mu\text{mol/g}$ ] grubu ile FC6 [1,23 ( $\pm 0,11$ )  $\mu\text{mol/g}$ ] grubu arasında anlamlı bir fark olmaksızın, IR grubuna kıyasla her iki grupta da GSH düzeyi yüksek bulundu ( $p \leq 0,001$ ). İncir çekirdeği yağı uygulamasının, 3 ve 6 ml'lik dozlar arasında anlamlı fark olmaksızın, literatüre paralel olarak GSH düzeylerini artırdığı ve bu suretle hidrojen peroksitin ve lipit peroksitlerinin suya indirgenmesini sağlayarak hücrel zedelenmenin önüne geçebileceği görüldü.

PNL'lerin azurofilik granüllerinde depolanan miyeloperoksidaz, hidrojen peroksitten hipokloröz asit sentezlemede kullanılmaktadır. Miyeloperoksidaz enziminin yükselmesi, dokuya PNL migrasyonunun ve akut inflamatuvar süreçlerin başladığının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. SIRS ve çoklu organ yetmezliği tablolarında da miyeloperoksidaz yüksekliği söz konusudur (Hartert ve ark, 1998). PNL aktivasyonu damarsal geçirgenliğin artışından, hipokloröz asit gibi toksik bileşikler ile oksitleyici ajanların salınmasından sorumludur. Lökosit aktivasyonunu takiben dokuya polimorf çekirdekli lökositlerin ulaşması için IL-1 $\beta$  ve çeşitli prostaglandinlerin salınımı gerekmektedir. Kemotaktik faktörlerin etkisi altındaki lökositler aynı zamanda TNF $\alpha$  salınımına da sebep olmaktadır (Frangogiannis 2007; Şener ve Yeğen, 2009).

Turan ve arkadaşlarının 2017 yılında yayınladıkları çalışmada sıçan iskemi reperfüzyon modelinde kullandıkları antioksidan özellikli agmatinin bağırsak iskemi ve reperfüzyon hasarı sonrası MPO düzeyini azalttığını göstermişlerdir. Başka bir çalışmada antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri bilinen 6-gingerol'un intestinal iskemi reperfüzyon hasarını önlemede MPO düzeyini düşürerek etki gösterdiği bildirilmiştir (Li, 2017). Cuzzocrea ve arkadaşlarının 2000 yılında yayınladığı çalışmada da, sıçan intestinal iskemi reperfüzyon hasarı modelinde, antioksidan etkisi bilinen ve klinik pratikte kullanılan N-asetilsisteinin MPO düzeyini yükselterek antiinflamatuvar özellikler gösterdiği belirtilmektedir.

Çalışmamızda da IR [875,10 ( $\pm 64,78$ )U/g] grubu MPO düzeyi, sham [452,40 ( $\pm 46,95$ ) U/g] ve NC [417,20 ( $\pm 25,25$ ) U/g] gruplarına göre oldukça yüksek bulundu ( $p \leq 0,001$ ). FC6

[704,70 ( $\pm 53,15$ ) U/g] ve FC3 [776,90 ( $\pm 65,13$ ) U/g] grubunda MPO düzeyi IR grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş göstermekte idi (sırasıyla  $p \leq 0,01$ ,  $p \leq 0,001$ ). FC6 grubundaki düşüş istatistiksel olarak FC3 grubundan daha fazla idi ( $p \leq 0,05$ ). Literatürdeki antiinflamatuvar ve antioksidan ajanların etkisine benzer şekilde, çalışmamızda incir çekirdeği yağının MPO düzeyini azaltıcı etkisi görüldü. Bu sonuca göre, incir çekirdeği yağının intestinal iskemi reperfüzyon hasarı sıçan modelinde lökosit aktivasyonunu ve dokuya infiltrasyonunu azalttığı düşünüldü. Bu etki 6ml/kg dozunda, 3ml/kg dozuna göre daha fazla idi.

TNF $\alpha$  doku mast hücre ve makrofajlarınca sentezlenen, doku hasarı sonrasında sentezi hızla artan proinflamatuvar bir sitokindir (Vilcek, 2008). Doku hasarı sonrası ortalama bir buçuk saat içerisinde en yüksek plazma düzeylerine ulaşarak, 6 saat sonra yok denecek kadar azalmaktadır. (Parameswaran ve Patial, 2010). İnflamasyonun akut fazında endotel hücrelerden lökosit adezyon ve migrasyonunu çoğaltarak, sitokin ekspresyonunu artırmaktadır. Aktive makrofajlarca üretilen IL-1 $\beta$ ; TNF $\alpha$ 'ya benzer şekilde inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde ve özellikle siklooksijenaz-2'nin aktiflenmesinde görev almaktadır (Lopez-Castejon ve Brough, 2011). IL-1 $\alpha$ 'nın epitel, endotel ve plateletler gibi hücrelerin sağlıklı formlarında da sentezlenip IL-1 $\beta$ 'ye benzer etkiler oluşturduğu bilinmektedir. Ancak IL-1 $\beta$  proinflamatuvar bir sitokin olarak sağlık hücrelerde eksprese edilmemektedir (Schwartz ve ark, 2004). Yapılan bir çalışma, rüptüre aorta abdominalis onarım operasyonu sonrası gelişen intestinal iskemik sendromda TNF $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ 'nin erken dönemde arttığını göstermektedir (Bown ve ark, 2001). TNF $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  yüksekliğinin sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ve çoklu organ yetmezliğine gidişte en önemli kötü prognoz belirteci olduğu ve reperfüzyonun ilk 15 dakikasında hızla yükseldiği belirtilmektedir. Aynı zamanda IL-1 $\beta$ 'nin etkisi TNF $\alpha$  tarafından potansiyalize edilmektedir (Simpson ve ark, 1993).

Jiang ve ark. 2015'te yayınladıkları çalışmalarında fare intestinal iskemi reperfüzyon hasarı modelinde bir antioksidan ve antiinflamatuvar bileşen olan ginsenosidin TNF $\alpha$  düzeyini azaltarak histolojik düzelmenin önününü açtığını belirtmişlerdir. Turan ve ark. 2017 yılında yayınladıkları çalışmada da antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri olan agmatinin sıçan iskemi reperfüzyon hasarında IL-1 $\beta$  düzeyini düşürüp hücre hasarı azalttığını göstermişlerdir. Li ve ark. ise 2017 yılında yaptıkları çalışmada bir zencefil komponenti olan 6-gingerol'ün sıçan intestinal iskemi reperfüzyon hasarında hem TNF $\alpha$  hem de IL-1 $\beta$  düzeylerini azaltarak histopatolojik iyileşme sağladığını belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamızda da IR [1726 ( $\pm 136,48$ )pg/g] grubu sıçanların TNF $\alpha$  düzeyi, sham [1313 ( $\pm 121,11$ ) pg/g] ve NC [1305 ( $\pm 83,17$ ) pg/g] grubu sıçanlarınkinden oldukça yüksek

bulundu ( $p \leq 0,001$ ). FC3 [1571 ( $\pm 145,56$ ) pg/g] grubu sıçanların TNF $\alpha$  düzeyi matematiksel olarak IR grubundan düşük olsa da standart sapmasının yüksekliği ile istatistiksel olarak anlamlı değildi. FC6 [1527 ( $\pm 133,09$ ) pg/g] grubu ise IR grubuna göre TNF $\alpha$  düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş göstermekte idi ( $p \leq 0,01$ ). 6 ml/kg incir yağı uygulamasının sıçan iskemi reperfüzyon hasarında TNF $\alpha$  düzeylerini düşürdüğü görüldü. IR [1811 ( $\pm 82,52$ )pg/g] grubu sıçanların IL-1 $\beta$  düzeyleri sham [1189 ( $\pm 83,33$ ) pg/g] ve NC [1170 ( $\pm 86,79$ ) pg/g] gruplarına kıyasla anlamlı derecede yüksek idi ( $P \leq 0,001$ ). FC3 [1484 ( $\pm 100,35$ ) pg/g] grubu sıçanların ve FC6 [1390 ( $\pm 84,72$ ) pg/g] grubu sıçanların IL-1 $\beta$  düzeyleri IR grubuna göre anlamlı derecede düşük idi ( $p \leq 0,001$ ). Ancak IL-1 $\beta$  düzeyleri açısından FC3 ve FC6 grupları arasında anlamlı bir istatistikî fark gösterilemedi. Çalışmamızda, literatürde kullanılan antioksidan ve antiinflamatuvar ajanlara paralel olarak incir çekirdeği yağının akut mezenterik iskemide hastalağın prognostik belirteçleri olan bu proinflamatuvar sitokinlerin düzeyini azalttığı görüldü.

Toth ve ark. 2017 yılında yayınladıkları çalışmada iskemi reperfüzyon hasarından önce uyguladıkları quercetin'in sıçan jejunal hasarında histopatolojik skorları düşürdüğünü göstermişlerdir. Bu etkinin büyük oranda miyeloperoksidaz pozitif hücre infiltrasyonunun engellenmesinden ve böylece siklooksijenaz-2 enzim düzeyinin azaltılmasından kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir. Borges ve ark. 2016 yılında yayınladıkları çalışmada intestinal iskemi reperfüzyon hasarı sıçan modelinde güçlü bir antioksidan olarak bilinen resveratrolün enterik sinir sistemi nöron morfolojisine etkilerini araştırmışlar ve resveratrolün iskemik ileumda histopatolojik iyileşme sağladığını belirtmişlerdir. Başka bir çalışmada GSH-Px'in majör komponentlerinden biri olarak antioksidan etki gösteren selenyumun profilaktik kullanımının sıçan iskemi reperfüzyon hasarı modelinde histopatolojik iyileşme sağladığı gösterilmiştir (Ozturk ve ark. 2002). Terzi ve arkadaşlarının 2010'da yayınladıkları çalışmada antioksidan ve antiinflamatuvar etkisi bilinen timokinon etkeninin kaynağı olan çörekotu (*Nigella sativa*) tohumu yağının sıçan intestinal mukozasında postiskemik hasarı azaltarak histopatolojik skorları düşürdüğü gösterilmiştir. Benzer şekilde Seyhan ve arkadaşlarının 2019 yılında yayınladıkları, sesamin adlı antioksidan etkisi bilinen bir komponenti içeren susam yağıyla yaptıkları çalışmada sesaminin postiskemik intestinal mukozal hasarı ve histopatolojik skoru azalttığı gösterilmiştir. Başka bir çalışmada, sıçan deneysel beyin iskemi reperfüzyon hasarında oral zeytinyağı uygulanan sıçanlarda histopatolojik bozulmanın daha az olduğu gösterilmiştir (Mohagheghi ve ark, 2010).

Çalışmamızda IR grubu ince bağırsak histolojik kesitlerinde, intestinal mukoza integrasyonu bozulmuş ve yüzey epiteli lamina propriadan yukarı yönlü masif ayrılma

göstermekte idi. Villusların büyük kısmından yüzey epiteli tamamen ayrılmasıyla özellikle Masson Trichrome boyalı kesitlerde görülebilen bağ dokusununun açığa çıkışı izlenmekte idi (Bu tarz villuslara çıplak villus ya da denude villus adı verilmektedir). IR grubu kesitlerinde villusların tamamına yakına denude formasyon göstermekte idi. Yaygın kapiller dilatasyona yoğun ödem eşlik etmekte, yer yer inflamatuvar hücre infiltrasyonu alanları ile hemorajik ve ülseratif değişiklik sahaları izlenmekte idi. Kesitlerin büyük kısmında mukozal katmanın büyük kısmı sindirilmiş formda olduğunda zorlukla görülebilmekte idi. PAS boyalı kesitlerde, iskemi-reperfüzyon sürecinde başta glikojen olmak üzere karbohidratların azalmasına bağlı olarak tüm sahada soluk boyanma paterni hakimdi. IR grubu kesitleri Chiu skorlamasına göre 5 (5-5) olarak evrelendi. Sham ve NC gruplarında tüm histolojik katmanlar intakt ve olağan izlendiğinden 0(0-0) ve 0(0-0) olarak evrelendi.

FC3 grubunda IR grubuna kıyasla daha ılımlı bir epitel-lamina propria ayrılması izlenmekte idi. Bazı kesitlerde villuslarda epitel lamina propriadan ılımlı bir ayrılma gösterirken büyük çoğunluğunda villuslar denude formda idi. Lamina propria IR grubunda olduğu gibi sindirilmiş olmasa da yer yer kapiller dilatasyon ve inflamatuvar hücre infiltrasyon sahaları gözlenmekte idi. FC3 grubu kesitleri Chiu skorlamasına göre 3 (3-4) olarak evrelendi. Çalışmamızda 3ml/kg incir çekirdek yağı uygulamasının akut mezenterik iskemide histolojik hasarı azalttığı gösterildi ( $p \leq 0,001$ ).

FC6 grubunda epitel-lamina propria ayrılması sahaların çok daha azında gözlenmekte idi. Lamina propriadan sınırlı ayrılma odakları ve yer yer lamina proprianın sindirildiği bölgeler bulunmakta idi. Evre 1 olarak değerlendirilen kesitlerin bazılarında, başka hiçbir histopatolojik bulgu olmaksızın, villusların genelde apeksinde epitel altı genişleme odakları ve Gruenhagen boşlukları yer almaktaydı. FC3 grubunda az sayıda da olsa bulunan tamamen çıplak kalmış villuslar FC6 grubundaki kesitlerde gözlenmemekteydi. FC6 grubu kesitleri Chiu skorlamasına göre 1 (1-1,25) olarak evrelendi. Çalışmamızda literatürde bahsi geçen çeşitli antioksidan ve antiinflamatuvar ajanların etkisine paralel olarak 6 ml/kg incir çekirdek yağı uygulamasının akut mezenterik iskemide histolojik hasarı azalttığı gösterildi ( $p \leq 0,001$ ). 6 ml/kg incir çekirdek yağı uygulamasının histopatolojik hasar skorunu 3ml/kg uygulamaya daha çok düşürdüğü saptandı ( $p \leq 0,05$ ).

Tıbbi literatürde incir çekirdeği yağı ile yapılmış bir çalışma olmasa da çeşitli çekirdek yağlarının antioksidan etkisinin gösterildiği çalışmalar bulunmaktadır. Sıçanlarda karbontetraklorür ile indüklenmiş testis hasarında *Nigella sativa* çekirdek yağının koruyucu etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada 2 hafta boyunca peroral uygulanan 2ml/kg *Nigella sativa* çekirdek yağının SOD, CAT ve GSH düzeylerini arttırıp, MDA'yı azaltmak yoluyla lipit

peroksidasyonunu engellediği ve histopatolojik hasarı azalttığı gösterilmiştir (Danladi ve ark, 2013b). Yine sıçanlarda karbontetraklorür ile indüklenmiş karaciğer hasarında 2 hafta boyunca peroral uygulanan 4ml/kg *Nigella sativa* çekirdek yağının SOD, CAT ve GSH düzeylerini arttırıp, histopatolojik hasarlanmayı azalttığı literatürde bildirilmiştir (Danladi ve ark, 2013a). Sıçanlarda metabolik sendromla birlikte ortaya çıkan kardiyovasküler değişiklikler üzerine antioksidan etkisi araştırılan çemen otu tohumu (fenugreek) yağı ve *Nigella sativa* tohumu yağlarının 4 hafta boyunca 4ml/kg dozunda kullanılmasının SOD ve GSH plazma düzeylerini arttırıp, MDA düzeyini ise azalttığı ortaya konulmuştur (Mohamed, 2019). *Opuntia ficus-indica* çekirdek yağının 7 gün boyunca 2ml/kg dozunda uygulanmasının, farelerde alloksan ile indüklenmiş diyabette pankreas histopatolojik hasarını azalttığı gösterilmiştir (Berraaouan ve ark, 2017). Mahir ve ark. (2017) tarafından yayınlanan çalışmada sıçanlarda 10 gün boyunca 3ml/kg keten tohumu yağı uygulamasının lipofundin ile indüklenmiş karaciğer toksisitesinde histopatolojik hasarı azalttığı bildirilmiştir. Başka bir çalışmada da tek doz 8ml/kg susam yağı uygulamasının sıçanlarda parasetamol ile indüklenmiş karaciğer toksisitesinde GSH düzeyini arttırıp MDA düzeyini azaltarak histopatolojik hasarı düşürdüğü bildirilmiştir. Çalışmamızda da 10 gün boyunca sıçanlara 3ml/kg incir çekirdeği verilmesinin (FC3 grubu) sıçanlarda SMA oklüzyonuna bağlı ince bağırsak iskemi reperfüzyon hasarında IL-1 $\beta$ , MPO ve MDA düzeylerini azaltıp, GSH, SOD ve CAT düzeylerini arttırdığı ve histopatolojik hasar evresini düşürdüğü gösterildi. 6ml/kg incir uygulanan sıçanlarda (FC6 grubu) ise FC3 grubundan farklı olarak TNF $\alpha$  düzeyinin de düştüğü görüldü. Ayrıca yine bu grupta MPO ve MDA düzeyleri 3ml/kg incir çekirdeği yağı uygulanan gruptan daha fazla düşüş göstermekte idi ( $p \leq 0,05$ ).

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda sıçan intestinal iskemi reperfüzyon hasarında; lokal ve miğratuar hücrelerden kaynaklanan proinflamatuvar sitokinlerin ve miyeloperoksidaz enzim miktarının arttığı, hücre zarı lipitlerinin peroksidasyonunun indüklendiği ve indirgenmiş glutatyon ile antioksidan enzim aktivitelerinin azaldığı gösterilmiştir. İncir çekirdek yağı uygulanan sıçanlarda antioksidan kapasitenin artışı, lipit peroksidasyonunun azalması ve proinflamatuvar sitokin salınımının düşmesiyle, postiskemik histolojik hasar ilk evrelere kadar gerilemiştir.

Literatürde postiskemik organ hasarı, toksisite, neoplazi ve inflamatuvar hastalıklar gibi çeşitli patolojik koşullarda olumlu sonuçlar vermiş incir meyvesinin; yüksek tokoferol ve n-3 linolenik asit kompozisyonu içerdiği bilinen çekirdek yağı henüz tıbbi literatüre girmemiştir. Bunda, incir üretiminin sınırlı bir coğrafyada yapılması ve dolayısıyla incir çekirdek yağının bilim insanlarınca pek tanınmıyor olmasının önemli rol oynadığını düşünmekteyiz.

Tıbbi kullanımına literatürde sıklıkla rastlanan zeytinyağının; tirozol ve oleuropein, susam yağının; sesamin, sarımsak yağının; alicin ve çörek otu tohumu yağının; timokinon gibi etken maddeler üzerinden farmakolojik etkisini gösterdiği yıllar içerisinde ortaya çıkarılmıştır. İncir çekirdek yağının da, tıbbi literatürdeki çalışma sayısının artmasına paralel olarak, yapılacak farmakokimyasal ileri analizlerle, çalışmamızda ortaya koymuş olduğumuz potansiyel etkilerinin hangi kimyasal bileşenler üzerinden meydana geldiği açığa çıkarılabilecektir. Ayrıca çalışmamıza benzer bir literatür bilgisi olmadığı için kolaylıkla belirleyemediğimiz doz aralıkları ve olası toksikasyon dinamikleri de benzeri çalışmalarla aydınlatılabilecektir.

Yaş ve kuru incir üretiminde Türkiye dünyada lider ülke konumundadır. Kuru ve yaş incir ithalatından ortalama yıllık 265.000.000 USD gelir elde eden Türkiye’de; 2018 yılı verilerine göre incir üretiminin yaklaşık dörtte üçü Ege bölgesinde, bunun da %80’inden fazlası Aydın ilinde gerçekleşmektedir. İncir ve çeşitli kısımlarının potansiyel tıbbi özelliklerini araştırma görevinin bu sebeplerle, belki de en çok ülkemiz ve bölgemiz bilim insanlarına düştüğünü düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

**Abdeen SM, Mathew TC, Dashti HM, Asfar S.** Protective effects of green tea on intestinal ischemia–reperfusion injury. *Nutrition* 2011, 27(5), 598-603.

**Acosta S, Björck M.** Modern treatment of acute mesenteric ischaemia. *Br J Surg* 2014, 101, 100-108.

**Acosta S, Ögren M, Sternby NH, Bergqvist D, Björck M.** Incidence of acute thromboembolic occlusion of the superior mesenteric artery—a population-based study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004, 27, 145-50.

**Ahmad S, Yousuf S, Ishrat T, Khan MB, Bhatia K, Fazli IS.** Effect of dietary sesame oil as antioxidant on brain hippocampus of rat in focal cerebral ischemia. *Life Sci* 2016, 79(20), 1921-1928.

**Akutsu K, Matsuda H, sasaki H, Minatoya K, Ogino H, Kasai S et al.** A case of acute type B aortic dissection: Limited role of laboratory testing for the diagnosis of mesenteric ischemia. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2007, 13, 360-4.

**Ali Mostafaie A, Mansouri K, Norooznehad A, Mohammadi-Motlagh H.** Anti angiogenic activity of Ficus carica latex extract on human umbilical vein endothelial cells. *Cell J (Yakhteh)* 2011, 12, 525–8.

**April EW.** *NMS Klinik Anatomi*, Çeviri Editörü: Yıldırım M. 3. Baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1998, 350.

**Asadi F, Pourkabir M, Maclaren R, Shahriar A.** Alterations to Lipid Parameters in Response to Fig Tree (Ficus carica) Leaf Extract in Chicken Liver Slices. *Turk J Vet Anim Sci* 2006, 30, 315-318.

**Ates B, Yilmaz I, Geckil H, Iraz M, Birincioglu M, Fiskin K.** Protective role of melatonin given either before ischemia or prior to reperfusion on intestinal ischemia-reperfusion damage. *J Pineal Res* 2004, 37, 149-152.

**Bala M, Kashuk J, Moore EE, Kluger Y, Biffl W, Gomes CA, et al.** Acute mesenteric ischemia: guidelines of the World Society of Emergency Surgery. *World J Emerg Surg* 2017, 12, 38

**Balogh N, Krausz F, Levai P, Ribiczeyne PS, Vajdovich P, Gaal T.** Effect of deferoxamine and l-arginine treatment on lipid peroxidation in an intestinal ischaemia-reperfusion model in rats. *Acta Vet Hung* 2002, 50, 343-356.

**Barroso-Aranda J, Schmid-Schönbein GW, Zweifach BW, Engler RL.** Granulocytes and no-reflow phenomenon in irreversible hemorrhagic shock. *Circ Res* 1988, 63, 437-447.

**Bayrak O, Bavbek N, Karatas OF, Bayrak R, Catal F, Cimentepe E et al.** *Nigella sativa* protects against ischaemia/reperfusion injury in rat kidneys. *Nephrol Dial Transplant* 2008, 23(7), 2206-2212.

**Berraaouan A, Abderrahim Z, Hassane M, Abdelkhaleq L, Mohammed A, Mohamed B.** Evaluation of protective effect of cactus pear seed oil (*Opuntia ficus-indica* L. MILL.) against alloxan-induced diabetes in mice. *Asian Pac J Trop Med* 2015, 8(7), 532-537.

**Betteridge DJ.** What is oxidative stress?. *Metabolism* 2000, 49: 3-8.

**Bilbao G, Contreras JL, Eckhoff DE, Mikheeva G, Krasnykh V, Douglas JT, 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* 1999, 230, 185.

**Borges SC.** Resveratrol promotes myenteric neuroprotection in the ileum of rats after ischemia-reperfusion injury. *Life Sci* 2016, 166, 54–59.

**Bown MJ, Nicholson ML, Bell PRF, Sayers RD.** Cytokines and inflammatory pathways in the pathogenesis of multipl organ failure following abdominal aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001 22: 485-95.

**Buyukgebiz O, Aktan AO, Yegen C, Yalcin AS, Haklar G, Yalin R et al.** Captopril increases endothelin serum concentrations and preserves intestinal mucosa after mesenteric ischemia-reperfusion injury. *Res Exp Med (Berl.)* 1994, 194, 339-348.

**Cadenas E, Sies H.** The lag phase. *Free radic res* 1998, 28(6), 601-609.



- Cadenas E.** Biochemistry of oxygen toxicity. *Annu Rev Biochem* 1989,58, 79-110.
- Caglayan F, Caglayan O, Gunel E, Elcumen Y, Cakmak M.** Intestinal ischemia-reperfusion and plasma enzyme levels. *Pediatr Surg Int* 2002, 18: 255-7.
- Campolo M, Di Paola R, Impellizzeri D, Crupi R, Morittu VM, Procopio A et al.** Effects of a polyphenol present in olive oil, oleuropein aglycone, in a murine model of intestinal ischemia/reperfusion injury. *J Leukoc Biol* 2013, 93(2), 277-287.
- Ceran C, Sonmez K, Turkyilmaz Z, Demirogullari B, Dursun A, Duzgun et al.** Effect of bilirubin in ischemia/reperfusion injury on rat small intestine. *J Pediatr Surg* 2001, 36,1764-1767.
- Chandrasekaran VRM, Chien SP, Hsu DZ, Chang YC, Liu MY.** Effects of sesame oil against after the onset of acetaminophen-induced acute hepatic injury in rats. *J Parenter Enteral Nutr* 2010, 34(5), 567-573.
- Chiu CJ, McArdle AH, Brown R, Scott HJ, Gurd FN.** Intestinal mucosal lesion in low-flow states: I. A morphological, hemodynamic, and metabolic reappraisal. *Arch Surg* 1970, 101, 478-83.
- Cicalese L, Lee K, Schraut W, Watkins S, Borle A, Stanko R.** Pyruvate prevents ischemia-reperfusion mucosal injury of rat small intestine. *Am J Surg* 1996, 171, 97-100.
- Clair DG, Beach JM.** Mesenteric ischemia. *N Engl J Med* 2016, 374.10, 959-968.
- Councilman WT.** Three cases of occlusion of the superior mesenteric artery. *Bost Med Surg J* 1894, 130, 410.
- Cuzzocrea S, Mazzon E, Costantino G, Serraino I, De Sarro A, Caputi AP.** Effects of n-acetylcysteine in a rat model of ischemia and reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2000, 47, 537-548.
- Çakır, M.,** Sıçanlarda böbrek iskemi reperfüzyonu ile oluşturulan oksidatif hasara karşı deksmedetomidin etkisi, Yüksek Lisans Tezi, İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Entitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı, 2012. 70 s.

**Danladi J, Abdusalam A, Timbuak JA, Miriga AA, Dahiru AU.** Hepatoprotective effect of black seed (*Nigella sativa*) oil on carbon tetrachloride (ccl4) induced liver toxicity in adult wistar rats. *J Dental Med Sci* 2013, 4, 56-62.

**Danladi J, Ahmed SA, Akpulu SP, Owolagba GK, Iduh MU, Mairiga AA.** Protective effect of cool extraction of Black Seed (*Nigella Sativa*) oil against CCl4-Induced oxidative damages in wistar rats testis. *IOSR-J Pharm Bio Sci* 2013, 5, 68-74.

**De Souza MDGC, Conde CMS, Laflôr CM, Sicuro FL, Bouskela E.** N-3 PUFA induce microvascular protective changes during ischemia/reperfusion. *Lipids* 2015, 50(1), 23-37.

**Delibas N, Özcankaya R.** Serbest radikaller. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 1995, 2-3.

**Devasagayam TPA, Bolor KK, Ramsarma T.** Methods for estimating lipid peroxidation: Analysis of merits and demerits (minireview). *Indian J Biochem Biophys* 2003, 4, 300-308.

**Devasagayam TPA, Tilak JC, Bolor KK.** Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. *J Assoc Physicians India* 2004, 52, 794-804.

**Duman E, Yazıcı AS.** Yaş İncir (Mor Güz-Sarı Lop) Çekirdek ve Çekirdek Yağlarının Fiziko-Kimyasal Özellikleri. *ANADOLU Ege Tarımsal Araştırma Enstitüsü Dergisi* 2018, 28.1, 69-76.

**Elliot JW.** The operative relief of gangrene of the intestine due to occlusion of the mesenteric vessels. *Ann Surg* 1895, 21, 9.

**Eltzschig HK, Collard CD.** Vascular ischemia and reperfusion injury. *Br Med Bull* 2004, 70, 71-86.

**Ende N.** Infarction of the bowel in cardiac failure. *N Engl J Med* 1958, 258, 879-81.

**Erimoğlu C.** *İnsan anatomisi*. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Basımevi, 1990, 132-5.

**Eroschenko VP.** *diFiore'nin Histoloji Atlası* (12. Baskı), Demir R. (Çev. Edt.), Palme Yayıncılık, Ankara, 2016, 341-365.

**Fang YZ, Yang S, Wu G.** Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition* 2002, 18(10), 872-879.

**Flora SJ.** Role of free radicals and antioxidants in health and disease. *Cell Mol Biol* 2007, 53(1), 1-2.

**Frangogiannis NG.** Chemokines in ischemia and reperfusion. *Thromb Haemost* 2007, 97, 738-747.

**Friedman SL, McQuaid KR, Grendell JH.** *Current Gastroenteroloji Tanı ve Tedavi* 2. baskı. Çeviri editörleri Sivri B, Gönen Ö. İstanbul: Güneş Kitabevi, 2007, 151-165.

**Geboes K, Geboes KP, Maleux G.** Vascular anatomy of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001, 15, 1-14.

**Giannos A, Stavrou S, Goumalatsos N, Fragkoulidis G, Chra E, Argiropoulos D et al.** Mesenteric cysts and mesenteric venous thrombosis leading to intestinal necrosis in pregnancy managed with laparotomy: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 2017, 11(1), 184.

**Gond NY, Khadabadi SS.** Hepatoprotective activity of *Ficus carica* leaf extract on rifampicininduced hepatic damage in rats. *Indian J Pharm Sci* 2008, 70(3), 364-366.

**Göktaş B.** Deneysel Akut Mezenterik İskemi Modelinde Gelişen İntestinal İskemi/Reperfüzyon Hasarı Ve Sistemik İnflamatuar Yanıtın Engellenmesinde Mast Hücreli Membran Stabilizatörlerinin Etkisi. Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kalp Ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, 2011, 41-42.

**Grace, PA.** Ischaemia-reperfusion injury. *Br J Surg* 1994, 637-647.

**Gunel E, Caglayan F, Caglayan O, Dilsiz A, Duman S, Aktan M.** Treatment of intestinal reperfusion injury using antioxidative agents. *J Pediatr Surg* 1998, 33, 1536-1539.

**Guyen A, Tunc T, Topal T, Kul M, Korkmaz A, Gundogdu G, et al.**  $\alpha$ -Lipoic acid and ebselen prevent ischemia/reperfusion injury in the rat intestine. *Surg Today* 2008, 38, 1029-34.

**Guyton AC, Hall JA.** *Tıbbi Fizyoloji* 11. baskı. Çeviri editörü Yeğen BÇ. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2007, 771-901.

**Hacioglu A, Algin C, Pasaoglu O, Pasaoglu E, Kanbak G.** Protective effect of leptin against ischemia-reperfusion injury in the rat small intestine. *BMC gastroenterology* 2005, 5(1), 37.

**Haglund U, Bergqvist D.** Intestinal ischemia: The basics. *Langenbecks Arch Surg* 1999, 384, 233-88.

**Halliwell B, Gutteridge JMC.** Free Radicals in Biology and Medicine. 3rd ed. New York: Oxford University Press. 1999, 10-121.

**Hartert M, Bourgeois E, Grulke S, Dupont G, Caudron I, Deby C et al.** Purification of Myeloperoxidase from Equine Polymorphonuclear Leucocytes. *Can J Ver Res* 1998, 62, 127-132.

**Harward TR, Coe D, Souba WW, Klingman N, Seeger JM.** Glutamine preserves gut glutathione levels during intestinal ischemia/reperfusion. *J Surg Res* 1994, 56, 351-355.

**He XH, Yan XT, Wang YL, Wang CY, Zhang ZZ, Zhan J.** Transduced PEP-1-heme oxygenase-1 fusion protein protects against intestinal ischemia/reperfusion injury. *J Surg Res* 2014, 187(1), 77-84.

**Hei ZQ, Huang HQ, Zhang JJ, Chen BX, Li XY.** Protective effect of Astragalus membranaceus on intestinal mucosa reperfusion injury after hemorrhagic shock in rats. *World J Gastroenterol* 2005, 11, 4986-4991.

**Herbert GS, Steele SR.** Acute and chronic mesenteric ischemia. *Surg Clin N Am* 2007, 87, 1115-34.

**Hodgson J.** A treatise on the diseases of the arteries and veins, containing the pathology and treatment of aneurisms and wounded arteries. *London: T Underwood* 1815.

**Houda LA, Karima BHS, Chaumont JP, Abdelwaheb F, Mahjoub A, Khaled S.** In vitro antimicrobial activity of four *ficus carica* latex fractions against resistant human pathogens (antimicrobial activity of *ficus carica* latex). *Pak J Phar Sci* 2010, 23, 53-58.

**Huang X, Zhao W, Hu D, Han X, Wang H, Yang J, et al.** Resveratrol efficiently improves pulmonary function via stabilizing mast cells in a rat intestinal injury model. *Life Sci* 2017, 185, 30-7.

**Icyer NC, Toker OS, Karasu S, Tornuk F, Kahyaoglu T, Arici M.** Microencapsulation of fig seed oil rich in polyunsaturated fatty acids by spray drying. *J Food Meas Charact* 2017, 11(1), 50-57.

**Jabri MA, Hajaji S, Marzouki L, El-Benna J, Sakly M, Sebai H.** Human neutrophils ROS inhibition and protective effects of *Myrtus communis* leaves essential oils against intestinal ischemia/reperfusion injury. *RSC Adv* 2016, 6:16645-55.

**Jacobi SK, Moeser AJ, Corl BA, Harrell RJ, Blikslager AT, Odle J.** Dietary long-chain PUFA enhance acute repair of ischemia-injured intestine of suckling pigs. *Nutrition* 2012, 142(7), 1266-1271.

**Jeong WS, Lachance PA.** Phytosterols and fatty acids in fig (*Ficus carica*, var. Mission) fruit and tree components. *J Food Sci* 2001, 66(2), 278-281.

**Jeong1 M, Kim H, Cha J.** Antimicrobial Activity of Methanol Extract from *Ficus carica* Leaves Against Oral Bacteria. *J Bacteriol Virol* 2009, 39(2), 97 – 102.

**Jiang Y.** Ginsenoside Rb1 treatment attenuates pulmonary inflammatory cytokine release and tissue injury following intestinal ischemia reperfusion injury in mice. *Oxid Med Cell Longev* 2015, 843721.

**Junqueira LC, Carneiro J, Kelley OR.** *Basic Histology*, Aytekin Y.(çeviri editörü), Barış Kitapevi, 1993, 15, 336-370.

**Kalaycı G.** *Genel cerrahi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2002, 374-5.

**Karaagac H, Zeybek N, Peker Y, Yagcı G, Sengul A, Gunhan O, Tufan T.** Diagnostic value of plasma cytokine levels in acute mesenteric ischemia: an experimental study. *Gülhane Tıp Derg* 2007, 49, 216-21.

**Karabiga M.** The effect of aprotinin on renal injury in an experimental model of aortic ischemia-reperfusion. *Turk J Vasc Surg* 2007, 16.2.

**Karabulut H, Gülay MŞ.** Serbest radikaller. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2016, 4.1.

**Khurana S, Corbally MT, Manning F, Armenise T, Kierce B, Kilty C.** Glutathione S-transferase: A potential new marker of intestinal ischemia. *J Pediatr Surg* 2002, 37, 1543-48.

**Kierszenbaum, AL.** *Histoloji ve Hücre Biyolojisi*, Çeviri Editörü Demir R, Ankara:Palme Yayıncılık, 2006, 421-437.

**Kimura M, Kataoka M, Kuwabara Y, Sato A, Sugiura M, Fujii Y.** Real-time energy metabolism of intestine during arterial versus venous occlusion in the rat. *J Gastroenterol* 2003, 38, 849-53.

**Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB.** The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in dogs. *J Clin Invest* 1974, 54, 1496-508.

**Kolesnik AA, Kakhniashvili TA, Zherebin YL, Golubev VN, Pilipenko LN.** Lipids of the fruit of *Ficus carica*. *Chem Nat Compd* 1986, 22(4), 394–397

**Koltuksuz U, Ozen S, Uz E, Aydinc M, Karaman A, Gultek A et al.** Caffeic acid phenethyl ester prevents intestinal reperfusion injury in rats. *J Pediatr Surg* 1999, 34, 1458-1462.

**Kulah B, Besler HT, Akdag M, Oruc T, Altinok G, Kulacoglu H, et al.** The effects of verapamil vs. allopurinol on intestinal ischemia/reperfusion injury in rats. "An experimental study". *Hepatogastroenterology* 2004, 51, 401-407.

**Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN.** *Temel Patoloji* 8. Baskı. Çeviri editörü Çevikbaş U. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008, 1-30.

**Lai HS, Chen Y, Chen WJ, Chang J, Chiang LY.** Free radical scavenging activity of fullerene on grafts after small bowel transplantation in dogs. *Transplant Proc* 2000, 32, 1272-1274.

**Lauterbach M, Horstick G, Plum N, Lotz J, Lauterbach E, Weilemann LS, et al.** C1-esterase inhibitor reverses functional consequences of superior mesenteric artery ischemia/reperfusion by limiting reperfusion injury and restoring microcirculatory perfusion. *Shock* 2007, 27, 75-83.

**Lentsch AB, Ward PA.** Regulation of inflammatory vascular damage. *J Pathol* 2000, 190-343.

**Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI, Nourshargh S.** Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nat Rev Immunol* 2007, 7, 678.

**Li Y.** 6-Gingerol protects intestinal barrier from ischemia/reperfusion- induced damage via inhibition of p38 MAPK to NF-kB signalling. *Pharmacol Res* 2017, 119, 137–148.

**Litten H.** Über die Folgen des Verschlusses der Arteria mesaraica superior. *Arch Pathol Anat* 1875, 63, 289.

**Lock G.** Acute intestinal ischaemia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001, 15, 83-98.

**Lopez-Castejon G, Brough D.** Understanding the mechanism of IL-1 $\beta$  secretion. *Cytokine Growth Factor Rev* 2011, 22.4, 189-195.

**Malik L, Tahir M, Lone KP, Latif W.** Effect of flaxseed oil on lipofundin-induced hepatotoxicity in adult male albino rats. *Pak Arm For Med J* 2017, 67(6), 1008-14.

**Mallick IH, Yang W, Winslet MC, Seifalian AM.** Ischemia-reperfusion injury of the intestine and protective strategies against injury. *Dig Dis Sci* 2004, 49, 1359-77.

**Martinez JP, Hogan GJ.** Mesenteric ischemia. *Emerg Med Clin N Am* 2004, 22, 909-28.

**Masella R, Di Benedetto R, Vari R, Filesi C, Giovannini C.** Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: involvement of glutathione and glutathione-related enzymes. *J Nutr Biochem* 2005, 16, 577-586.

**Menger MD, Rücker M, Vollmar B.** Capillary dysfunction in striated muscle ischemia/reperfusion: on the mechanisms of capillary" no-reflow". *Shock (Augusta, Ga.)* 1997, 8.1, 2-7.

**Mikkelsen WP.** Intestinal angina: its surgical significance. *Am J Surg* 1957, 94, 262.

**Mocan H, Gedik Y, Erduran E, Mocan ZM, Okten A, Gacar N et al.** The role of calcium channel entry blocker in experimental ischemia-reperfusion-induced intestinal injury. *Pol J Pharmacol* 1995, 47, 179-183.

**Mohagheghi F, Bigdeli MR, Rasouljan B, Zeinanloo AA, Khoshbaten A.** Dietary virgin olive oil reduces blood brain barrier permeability, brain edema, and brain injury in rats subjected to ischemia-reperfusion. *Sci World J* 2010, 10, 1180-1191.

**Mohamed, EA.** Potential effect of certain antioxidants on cardiovascular changes induced by metabolic syndrome in rats. *CU Theses* 2019.

**Moore KL, Dalley AF.** *Kliniğe Yönelik Anatomi*, Çeviri Editörü Şahinoğlu K. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2014, 239-246.

**Muller FL, Liu Y, Van Remmen H.** Complex III releases superoxide to both sides of the inner mitochondrial membrane. *J Biol Chem* 2004, 279(47), 49064-49073.

**Muller WA.** Mechanisms of leukocyte transendothelial migration. *Annu Rev Pathol* 2011, 6, 323.

**Nakamura M, Ozaki M, Fuchinoue S, Teraoka S, Ota K.** Ascorbic acid prevents ischemia-reperfusion injury in the rat small intestine. *Transpl Int* 1997, 10, 89-95.

**Nygren A, Thore'n A, Houltz E, Ricksten SE.** Autoregulation of human jejunal mucosal perfusion during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*, 2006, 102, 1617-22.

**Ozturk C, Avlan D, Cinel I, Cinel L, Unlu A, Camdeviren H et al.** Selenium pretreatment prevents bacterial translocation in rat intestinal ischemia/reperfusion model. *Pharmacol Res* 2002, 46, 171-175.

**Özkuş K, Demirci S, Barlas BO.** *İnce bağırsak anatomisi*. *J Surg Med Sci* 2005, 1(8), 1-2.

**Parameswaran N, Patial S.** Tumor necrosis factor- $\alpha$  signaling in macrophages. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2010, 20(2), 87-103.

**Parks DA, Granger DN.** Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1986, 250.6, 749-753.

**Parks DA.** Oxygen radicals: mediators of gastrointestinal pathophysiology. *Gut* 1989, 30, 293-8.

**Paterno F, Longo WE.** The Etiology and Pathogenesis of Vascular Disorders of the Intestine. *Radiol Clin N Am* 2008, 46, 877-85.

**Patil VV, Bhangale SC, Patil VR.** Evaluation Of Anti-Pyretic Potential Of *Ficus carica* Leaves. *Int J of Pharm Sci Rev Res*, 2010, 2 (2), 48.



**Perez C, Domínguez E, Ramiro JM, Romero A, Campillo JE, Torres MD.** A study on the glycaemic balance in streptozotocin-diabetic rats treated with an aqueous extract of *Ficus carica* (fig tree) leaves. *Phytother Res* 1998, 10 (1), 82 – 83.

**Prakash VS, Marin M, Faries PL.** Acute and Chronic Ischemic Disorders of the Small Bowel. *Curr Gastroenterol Rep* 2019, 21, 27.

**Reilly PM, Bulkley GB.** Vasoactive mediators and splanchnic perfusion. *Crit Care Med* 1993, 21, 55-68.

**Rezkalla SH, Kloner A.** No-reflow phenomenon. *Circulation* 2002, 105.5, 656-662.

**Rodriguez C, Mayo CJ, Sainz RM, Antolin I, Herrera F, Martin V et al.** Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin. *J Pineal Res* 2004, 36, 1–9.

**Rosenblum JD, Boyle CM, Schwartz LB.** The mesenteric circulation, anatomy and physiology. *Surg Clin N Am* 1997, 77, 289-306.

**Ross D.** Glutathione, free radicals and chemotherapeutic agents. *Pharmacol Ther* 1988, 37, 231–249.

**Ross, MH.** *Histology: a text and atlas: with correlated cell and molecular biology* (6. Edt), Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2011, 568-627.

**Rubnov S, Kashman Y, Rabinowitz R, Schlesinger M, Mechoulam R.** Suppressors of Cancer Cell Proliferation from Fig (*Ficus carica*) Resin: Isolation and Structure Elucidation. *J Nat Prod* 2001, 64 (7), 993–996.

**Sarma AD, Mallick AR, Ghosh AK.** Free radicals and their role in different clinical conditions: an overview. *Int J Pharm Sci Res* 2010, 1(3), 185-192.

**Sayhan MB, Oguz S, Salt Ö, Can N, Ozgurtas T, Yalta TD.** Sesamin ameliorates mucosal tissue injury of mesenteric ischemia and reperfusion in an experimental rat model. *Arch med sci AMS* 2019, 15(6),1582.

**Schnitzler J.** Zur symptomatologie des Damarterienverschlusses. *Wein Med Wochenschr*, 1901, 51:506.

**Schwartz S, Shires T, Spencer F, Daly J, Fisher J, Galloway A.** *Principles of Surgery*, 7th Edition, Geçim E.İ (çeviri editörü), İstanbul: Güneş Kitabevi, 2004, 25, 1235-1282.

**Sencan A, Yilmaz O, Ozer E, Gunsar C, Genc K, Ulukus C et al.** Does sucralfate prevent apoptosis occurring in the ischemia/reperfusion-induced intestinal injury? *Eur J Pediatr Surg* 2003, 13, 231-235.

**She Y, Shi C, Li M.** Changes in body fluid markers in intestinal ischemia. *J Ped Surg* 1995, 30: 1412-15.

**Simpson R, Alon R, Kobzik L, valeri R, Shepro D, Hechtman HB.** Neutrophil and Nonneutrophil-Mediated Injury in Intestinal Ischemia-Reperfusion. *Ann Surg* 1993, 218, 444-54.

**Solomon A, Golubowicz S, Yablowicz Z, Grossman S, Bergman M, Gottlieb HE, et al.** Antioxidant activities and anthocyanin content of fresh fruits of common fig (*Ficus carica* L.). *J Agric Food Chem* 2006, 54, 7717-23.

**Southorn PA, Powis G,** Free radicals in medicine, Chemical nature and biologic reactions. *Mayo Clin Proc* 1988, 63, 381-389.

**Stallion A, Kou TD, Latifi SQ, Miller KA, Dahms BB, Dudgeon DL et al.** Ischemia/reperfusion: a clinically relevant model of intestinal injury yielding systemic inflammation. *J Ped Surg* 2005, 40, 470-7.

**Stoney RJ, Cunningham CG.** Acute mesenteric ischemia. *Surgery* 1993, 114, 489-90.

**Süleyman H, Gül V, Erhan E.** Oksidatif stres ve doku hasarı. *Erzincan Tıp Dergisi* 2018, 1.1, 1-4.

**Şener G, Yeğen BÇ,** İskemi reperfüzyon hasarı. *Klinik Gelişim* 2009, 22 (3), 5- 13.

**Tabriziani H, Ahmad A, Bergamaschi R, Frishman WH.** A nonsurgical approach to mesenteric vascular disease. *Cardiol Rev* 2018, 26, 99-106.

**TC Tarım ve Orman Bakanlığı.** Tarım Ürünleri Piyasaları 2018 İncir Raporu, 2019, 08.

**TC Ticaret Bakanlığı.** 2018 Yılı Kuru İncir Raporu, 2019, 1-12.

**Terzi A, Coban S, Yildiz F, Ates M, Bitiren M, Taskin A et al.** Protective effects of *Nigella sativa* on intestinal ischemia-reperfusion injury in rats. *J Invest Surg* 2010, 23(1), 21-27.

**Thompson JS, Bragg LE, West WW.** Serum enzyme levels during intestinal ischemia. *Ann Surg* 1990, 211, 369-73.

**Tilsed JVT, Casamassima A, Kurihara H, Mariani D, Martinez I, Pereira J, et al.** ESTES guidelines: acute mesenteric ischaemia. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2016, 42, 253-70.

**TMMOB Ziraat Mühendisleri Odası.** İncir Raporu, 2019.

**Tomatsuri N, Yoshida N, Takagi T, Katada K, Isozaki Y, Imamoto E et al.** Edaravone, a newly developed radical scavenger, protects against ischemia-reperfusion injury of the small intestine in rats. *Int J Mol Med* 2004, 13, 105-109.

**Toth S.** Quercetin attenuates the ischemia reperfusion induced COX-2 and MPO expression in the small intestine mucosa. *Biomed Pharmacother* 2017, 95, 346– 354.

**Törüner A.** *Mezenterik vasküler hastalıklar.* Sayek İ (Ed). Temel Cerrahi. Ankara: Güneş Kitabevi, 2004, 1499–502.

**Turan I.** Agmatine attenuates intestinal ischemia and reperfusion injury by reducing oxidative stress and inflammatory reaction in rats. *Life Sci* 2017, 189, 23–28.

**Valko M, Leibfritz D, Moncola J.** Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007, 39, 44-84.

**Veberic R, Colaric M, Stampar F.** Phenolic acids and flavonoids of fig fruit (*Ficus carica* L.) in the northern Mediterranean region. *Food Chem* 2008, 106, 153-7.

**Vilcek J.** First demonstration of the role of TNF in the pathogenesis of disease. *J Immunol*, 2008, 181(1), 5-6.

**Vinson JA, Zubik L, Bose P, Samman N, Proch J.** Dried fruits: excellent in vitro and in vivo antioxidants. *J Am Coll Nutr* 2005, 24, 44-50.

**Vinson JA.** Phenol antioxidant quantity and quality in foods: fruits. *J Agr Food Chem* 2001, 49.11, 5315-5321.

**Vinson JA.** The functional food properties of figs. *Cereal Food World* 1999, 4, 82-87.

**Vollmar B, Menger MD.** Intestinal ischemia/reperfusion: microcirculatory pathology and functional consequences. *Langenbecks Arch Surg* 2011, 396, 13-29.

**WEB\_1.** University of Texas Health Science Center at San Antonio's website. [http://ice.uthscsa.edu/dentalhistologyprepcourse/10%20tubular\\_organs/tubular\\_organs\\_print.html](http://ice.uthscsa.edu/dentalhistologyprepcourse/10%20tubular_organs/tubular_organs_print.html) (27.03.2019).

**WEB\_2.** SES research's website. <https://www.sesres.com/blog/free-radicals-harm-body/attachment/free-radical-healthy-atom/> (28.03.2019).

**WEB\_3.** BioVision's website. <https://www.biovision.com/documentation/datasheets/K261.pdf>. (2.12.2019)

**WEB\_4.** BioVision's website. <https://www.biovision.com/documentation/datasheets/K335.pdf>. (2.12.2019)

**WEB\_5.** Oneva oil's producer website. <https://oneva.com.tr/products/incir-cekirdegi-yagi>. (3.12.2019)

**Yamamoto S, Tanabe M, Wakabayashi G, Shimazu M, Matsumoto K, Kitajima M.** The role of tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-1 $\beta$  in ischemia-reperfusion injury of the rat small intestine. *J Surg Res* 2001, 99, 134-141.

**Yang X, Yu W, Ou Z, Ma H, Liu W, Ji X.** Antioxidant and Immunity Activity of Water Extract and Crude Polysaccharide from *Ficus carica* L. *Fruit Plant. Plant Food Hum Nutr* 2009, 64(2), 167-173.

**Yasuhara H.** Acute mesenteric ischemia: the challenge of gastroenterology. *Surg Today* 2005, 35, 185-95.

**Yıldırım M.** *Topografik anatomi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2000, 244-8.

**Yildiz Y, Serter M, Ek RO, Ergin K, Cecen S, Demir EM et al.** Protective effects of caffeic acid phenethyl ester on intestinal ischemia-reperfusion injury. *Dig Dis Sci* 2009, 54(4), 738-744.

**Yöntem M, Ünaldı M.** *Biyokimya*, İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri, 2018, 643-662.

**Zimmerman BJ, Granger DN.** Reperfusion injury. *Surg Clin North Am* 1992, 72 (1), 65-83.



# EKLER

## Ek 1. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Onayı



T.C.  
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU  
(ADÜ-HADYEK)



Aydın, 22.Mayıs. 2017

**Oturum** : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2017 Yılı V. Oturum  
**Sayı** : 64583101/2017/044  
**Proje Başlığı** : İncir (Ficus Carica) Çekirdeği Yağının Deneysel Mezenterik Arter Oklüzyonuna Bağlı İnce Barsak İskemi Reperfüzyon Hasarı Üzerine Olası Etkileri.  
**Proje Yürütücüsü** : Rauf Onur EK  
**Proje Ekibi** :Ferhat ŞİRİNYILDIZ, Gökhan CESUR, Cenk ORAK Gül TAŞLI YEŞİLÇAYIR

**Bu çalışmanın hiçbir bölümünde:**

İnsan embriyosu ve fötüsü kullanılması  
İnsan embriyosu ve fötüsü dokularının kullanılması  
Diğer insan doku ve hücrelerinin kullanılması

**Hayvan Çalışması** İnsanlarda araştırma  
İnsan olmayan primatların kullanılması  
Transgenik hayvanların kullanılması  
Hayvanlarda genetik modifikasyon öngörülmemiştir.

**Bu çalışmanın yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmamaktadır**

Prof. Dr. M. Dinçer BİLGİN

Başkan

Prof. Dr. Furhan DOĞST

Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. İşıl SÖNMEZ

Üye

Prof. Dr. Deniz ÇOBAN

Üye

Prof. Dr. Yücel KÖCA

Üye

Doç. Dr. Evrim DERELİ FİDAN

Üye

Vet. Hek. Serdar AKTAŞ

Üye

Vet. Hek. Dr. Birgül ÜNAL

Üye

Yurdagül ALTINBAŞ

Üye

Bu rapor, sadece Adnan Menderes Üniversitesi'nde yapılacak çalışmalar için geçerlidir

## ÖZGEÇMİŞ

**Soyadı, Adı** : ORAK, Cenk  
**Uyruk** : T.C.  
**Doğum yeri ve tarihi** : İzmir / 13.12.1989  
**E-mail** : [cenkorak@hotmail.com](mailto:cenkorak@hotmail.com)  
**Yabancı Dil** : İngilizce

### EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet tarihi
Y. Lisans	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi	12.12.2014

### BURSLAR ve ÖDÜLLER

- 11. Uluslararası Psikofarmakoloji Kongresi'nde "En iyi Araştırma" dalında "Üçüncülük" ödülü, 2019

### İŞ DENEYİMİ

Yıl	Yer/Kurum	Ünvan
2015-	ADÜ Tıp Fakültesi	Araştırma Görevlisi

## AKADEMİK YAYINLAR

### 1. MAKALELER

1. Orak C, Şirinyıldız F. Molecular Chaperones and Epilepsy. *Smyrna Tıp Dergisi*. 2017;3; 60-63
2. Orak C, Demirkaya SK, Sirinyildiz F, Yesilcayir GT, Cesur G, EK RO. Effect of Riluzole on Social Behavior and Anxiety in Valproic Acid-Induced Autism-Like Rat Model. *ACTA PHYSIOLOGICA* 2017;221,98-98
3. Sirinyildiz F, Orak C, Yesilcayir GT, Ek RO, Cesur G. An Experimental Rat Model for the Effects of High Fat Diet-Induced Obesity on Spatial Learning. *ACTA PHYSIOLOGICA* 2017;221,136

### 2. PROJELER

1. Deneysel Böbrek İskemi Reperfüzyon Hasarında Beta Glukanın Olası Koruyucu Etkilerinin Araştırılması, Yükseköğretim Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi, Yürütücü: CESUR GÖKHAN, Araştırmacı: EK RAUF ONUR, Araştırmacı: ORAK CENK, Araştırmacı: ŞİRİNYILDIZ FERHAT, Araştırmacı: TAŞLI YEŞİLÇAYIR GÜL, Araştırmacı: Mavi Bulut Ayşegül; 08/06/2016 - 15/12/2017 (ULUSAL)
2. Deneysel Böbrek İskemi Reperfüzyon Hasarında Farklı Dozlardaki Omega 3 Yağ Asitlerinin Olası Koruyucu Etkilerinin Araştırılması, Yükseköğretim Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi, Yürütücü: CESUR GÖKHAN, Araştırmacı: EK RAUF ONUR, Araştırmacı: TAŞLI YEŞİLÇAYIR GÜL, Araştırmacı: ORAK CENK, Araştırmacı: ŞİRİNYILDIZ FERHAT, Araştırmacı: Köseoğlu Serkan; 01/02/2016 (ULUSAL)



3. TNBS ile Oluşturulmuş Deneysel Kolit Modelinde Beta Glukanın Etkisi, Yükseköğretim Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi, Yürütücü: EK RAUF ONUR, Araştırmacı: CESUR GÖKHAN, Araştırmacı: ŞİRINYILDIZ FERHAT, Araştırmacı: ORAK CENK, Araştırmacı: TAŞLI YEŞİLÇAYIR GÜL, Araştırmacı: Tokmak Deren; 27/04/2016 - 15/12/2017 (ULUSAL)

### 3. BİLDİRİLER

#### A) Uluslararası Kongrelerde Yapılan Bildiriler

1. CESUR Mine, ORAK Cenk (2018). Ortodontik Tedavinin Siçanlarda Anksiyete, Öğrenme Ve Bellek Fonksiyonları Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi. International Health Science And Life Congress (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:4511081)
2. ORAK Cenk, ŞİRINYILDIZ Ferhat, TAŞLIYEŞİLÇAYIR Gül, CESUR Gökhan, EK Rauf Onur (2018). In Utero Valproik Asit Maruziyetinin siçanlarda Sosyal Davranışları Üzerine Etkisinin İncelenmesi. International Health Science And Life Congress (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:4511068)
3. ŞİRINYILDIZ Ferhat, ORAK Cenk, TAŞLIYEŞİLÇAYIR Gül, EK Rauf Onur, CESUR Gökhan (2017). An Experimental Rat Model For The Effects Of High Fat Diet-Induced Obesity On Spatial Learning. Feps 2017 (Özet Bildiri/Poster)(Yayın No:3599730)
4. ORAK Cenk, KARAKOÇ DEMIRKAYA Sevcan, ŞİRINYILDIZ Ferhat, TAŞLIYEŞİLÇAYIR Gül, CESUR Gökhan, EK Rauf Onur (2017). Effect Of Riluzole On Social Behavior And Anxiety In Valproic Acid-Induced Autism-Like Rat Model. Feps 2017 (Özet Bildiri/Poster)(Yayın No:3599778)
5. ŞİRINYILDIZ Ferhat, CESUR Gökhan, ORAK Cenk, TAŞLI YEŞİLÇAYIR Gül, ERGİN Kemal, ŞEHNE Merve, TOKMAK Deren, EK Rauf Onur (2017). Beta Glukan Uygulamasının Tnbs İle İndüklenmiş Deneysel Kolit Modeli Üzerine

Terapötik Ve Koruyucu Etkilerinin Araştirilmesi. Adnan Menderes Üniversitesi 1. Uluslararası Sağlık Bilimleri Kongresi (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:3552620)

6. şIRINYILDIZ Ferhat, EK Rauf Onur, ORAK Cenk, TAşLIYEşILÇAYIR Gül, ERGIN Kemal, GÖKMEN Esra, KÖSEOğLU Serkan, CESUR Gökhan (2017). Deneysel Böbrek İskemi Reperfüzyon Hasarında Omega 3 Yağ Asitlerinin Olasi Koruyucu Etkilerinin Araştirilmesi. Adnan Menderes Üniversitesi 1. Uluslararası Sağlık Bilimleri Kongresi (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:3552618)
7. ORAK Cenk, EK Rauf Onur, şIRINYILDIZ Ferhat, TAşLIYEşILÇAYIR Gül, ERGIN Kemal, GÖKMEN Esra, ÇELIKTEN Semahat, CESUR Gökhan (2017). Tnbs İle İndüklenmiş Deneysel Kolit Modelinde Tokoferol Ve Dexpanthenol'un Olasi Koruyucu Etkilerinin Ayri Ayri Ve Birlikte Araştirilmesi. Adnan Menderes Üniversitesi 1. Uluslararası Sağlık Bilimleri Kongresi (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:3552624)
8. ORAK Cenk, CESUR Gökhan, şIRINYILDIZ Ferhat, TAşLIYEşILÇAYIR Gül, ERGIN Kemal, şEHNE Merve, MAVIBULUT Ayşegül, EK Rauf Onur (2017). Beta Glukanın Ratlarda Böbrek İskemi Reperfüzyon Hasari Üzerine Olasi Koruyucu Etkilerinin Araştirilmesi. Adnan Menderes Üniversitesi 1. Uluslararası Sağlık Bilimleri Kongresi (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:3552632)