

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

SÜPERİOR MEZENTERİK ARTER OKLÜZYONU
OLUŞTURULMUŞ RATLARDA KARNOZİN'İN
İSKEMİ/ REPERFÜZYON HASARINA KORUYUCU
ETKİSİ

Dr. Ahmet Ragip İYİOL

Genel Cerrahi Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2014

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

SÜPERİOR MEZENTERİK ARTER OKLÜZYONU
OLUŞTURULMUŞ RATLARDA KARNÖZİN'İN
İSKEMİ/ REPERFÜZYON HASARINA KORUYUCU
ETKİSİ

Dr. Ahmet Ragip İYİOL

Genel Cerrahi Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Prof.Dr. Ercüment PAŞAOĞLU

ESKİŞEHİR
2014

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Ahmet Ragip İYİOL'a ait " Süperior Mezenterik Arter Oklüzyonu Oluşturulmuş Ratlarda Karnozin'in İskemi/Reperfüzyon Hasarına Koruyucu Etkisi " adlı çalışma jürimiz tarafından Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda Tıpta uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı Prof. Dr. Bekir YAŞAR
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Ercüment PAŞAOĞLU
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. H. Tarık ÇAĞA
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun .../.../ Tarih
ve/ Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr.Bekir YAŞAR
Dekan

TEŞEKKÜR

Bu çalışmadaki katkılarından dolayı ve uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle bana eğitimimde yardımcı olan sayın danışman hocam Prof. Dr. Ercüment PAŞAOĞLU'NA, katkılarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı üyesi Prof. Dr. Özkan ALATAŞ'a Patoloji Anabilim Dalı üyeleri Yard. Doç. Dr. Evrim ÇİFTÇİ'ye, Öğrt. Gör. Funda CANAZ'a, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle bana eğitimimde yardımcı olan hocalarım Prof. Dr. Haluk KİPER'e, Prof. Dr. Bekir YAŞAR'a, Prof. Dr. H. Tarık ÇAĞA'ya, Prof. Dr. Enver İHTİYAR'a, Prof. Dr. Adnan ŞAHİN'e, Prof. Dr. Serdar ERKASAP'a, Prof. Dr. Ersin ATEŞ'e teşekkür ederim.

ÖZET

İyiol, A.R. Süperior Mezenterik Arter Oklüzyonu Oluşturulmuş Ratlarda Karnozin'in İskemi/Reperfüzyon Hasarına Koruyucu Etkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2014. Bu çalışmada; mezenter iskemi oluşturulmuş ratlarda karnozinin iskemi reperfüzyon hasarına koruyucu etkisi araştırıldı. Çalışmada cinsiyet farkı gözetilmeksizin 200-250 gram ağırlığındaki 30 adet Sprague-Dawley türü fareler kullanıldı. Deney hayvanları üç gruba ayrıldı. Grup 1'de (kontrol grubu) SMA izole edilerek ortaya konuldu ancak bağlanmadı. Grup 2'de (iskemi / reperfüzyon sham grubu) SMA izole edilerek aortadan çıktığı yerin hemen distalinden 60 dakika klempe edildi sonrasında 120 dakika reperfüzyon uygulandı. Grup 3'te (intestinal iskemi /R + karnozin grubu) ise SMA izole edilerek aortadan çıktığı yerin hemen distalinden klempe edildi sonrasında 120 dakika reperfüzyon öncesinde karnozin 50 mg/kg i.p. olarak uygulandı. İskemi/reperfüzyona bağlı intestinal hasarı araştırmak üzere terminal ileumdan doku örnekleri ve intrakardiyak kan elde edildi. Sonuç olarak kontrol grubuna ait deney hayvanlarının bağırsaklarında normal morfolojiye sahip bağırsak mukoza yapısı gözlemlendi. Karnozin kullanılan deneklerde ise hücresel hasar sham-iskemi grubuna göre azalmış olarak bulundu. Altın standart tedavinin bulunmadığı iskemi reperfüzyon hasarında birçok ajan değişen süre ve dozlarda araştırılmaya devam edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Mezenter İskemi, Karnozin, Reperfüzyon, İskemik Hasar, İskemi

ABSTRACT

İyiol, A.R. The protective effect of carnosine on ischemia- reperfusion injury on rats that have ligated superior mesenteric artery. Eskisehir Osmangazi University Medical Specialization Thesis, Department of General Surgery, Eskisehir, 2014. In this study the protective effect of carnosine on rats that have mesenteric ischemia is determined. In study 30 Sprague-Dawley rats of either sex, weighing between 200 and 250 gr. are used. The animals are randomly assigned to the three groups. In group 1 (control group); SMA isolated but not ligated, in group 2 (sham); SMA isolated and ligated from the distal of seperating aort for 60 minutes and then 120 minutes reperfusion. In group 3 (Ischemia/reperfusion + carnosine); SMA isolated and ligated from the distal of seperating aort for 60 minutes, before 120 minutes reperfusion carnosine is injected 50 mg/kg i.p. To determine the intestinal damage depending ischemia and reperfusion the samples are taken from terminal ileum and blood samples intracardiac way. As the result normal histopathological mucosal structures are seen in control group. In our study cell injury was decreased in rats that used carnosine according to the sham group. Many agents must be performed in several doses and times in ischemia/reperfusion injury that has no gold standart therapy.

Key Words: Mesenteric Ischemia, Carnosine, Reperfusion, Ischemic injury, Ischemia,

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe	3
2.2.Anatomi	3
2.2.1. Çölyak Arter	3
2.2.2. Süperior Mezenterik Arter	3
2.2.3. İnferior Mezenterik Arter	6
2.2.4. Mezenterik Kollateraller	6
2.2.5. Venöz Sistem	7
2.3. Etyoloji	8
2.3.1. Akut Mezenterik İskemi	8
2.3.2. Mezenterik Arter Embolisi	10
2.3.3. Mezenterik Arter Trombozu	11
2.3.4. Nonoklusiv Mezenterik İskemi	12
2.3.5. Mezenterik Ven Trombozu	12

2.4. Fizyopatoloji	13
	Sayfa
2.5. Klinik Bulgular	17
2.6. Tanı	18
2.6.1. Laboratuvar Testleri	18
2.6.2. Radyografi	19
2.6.3. Diagnostik Periton Lavajı Ve Laparaskopi	21
2.7. Tedavi	21
2.8. Prognoz	22
2.9. Karnozin	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. Deney Hayvanları	26
3.2. Çalışma Grubu Ve Cerrahi Teknik	26
3.3. Histolojik Teknikler	27
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	30
4. BULGULAR	31
4.1. Histolojik Bulgular	31
4.2. Laboratuvar Bulguları	32
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	41
KAYNAKLAR	42

SİMGELER VE KISALTMALAR

AF	Atrial Fibrilasyon
ALT	Alanin Transferaz
AMİ	Akut Mezenterik İskemi
Ark	Arkadaşları
AST	Aspartat Amino Transferaz
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BUN	Kan üre azotu
cAMP	Siklik Adenozin Mono Fosfat
CK	Kreatin Kinaz
COX	Siklooksijenaz
CPK	Kreatin Fosfokinaz
Cr	Kreatinin
CRCs	Karnozin ilişkili dipeptitler
ÇT	Çölyak Trunkus
DNA	Deoksiribonükleik asit
DPL	Derin Periton Lavajı
GİS	Gastrointestinal Sistem
H ₂ O ₂	Hidrojen Peroksit
HE	Hematoksilen Eosin
i.p	İntraperitoneal
İMA	İnferior Mezenterik Arter
İMV	İnferior Mezenterik Ven
İPDA	İnferior Pankreatikoduodenal Arter
İR	İskemi Reperfüzyon
İRH	İskemi Reperfüzyon Hasarı
KAR	Karnozin
Kg	Kilogram
KMİ	Kronik Mezenterik İskemi
LDH	Laktat Dehidrojenaz
LOX	Lipoksijenaz
LT	Lökotrien

Mcg	Microgram
MDA	Malonyldialdehyde
mg	Miligram
Mİ	Myokard İnfarktüs
ml	Mililitre
MR	Manyetik Rezonans
MVT	Mezenterik Ven Trombozu
Na	Sodyum
NO	Nitrik Oksit
NOMİ	Non-Oklusif Mezenterik İskemi
O ₂ ⁻	Superoksit
OH-	Hidroksil
ONOO	Peroksinitrit anyonu
P	Fosfor
PAF	Platelet Activating Factor
Perop	Peroperatif
PG	Prostaglandin
PGI	Prostasiklin
PKA	Protein Kinaz A
PMNL	Polimorf Nüveli Lökositler
PV	Portal Ven
SIRS	Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SMA	Superior Mezenterik Arter
SMV	Superior Mezenterik Ven
SOR	Serbest Oksijen Radikalleri
SPDA	Superior Pankreatikoduodenal Arter
SV	Splenik Ven
TAA	Tioasetemid
TICAM	Tıbbi ve Cerrahi Araştırma Merkezi
TXA ₂	Tromboksan A ₂
USG	Ultrasonografi

ŞEKİLLER

	Sayfa
1. Süperior Mezenterik Arter	5
2. İnferior Mezenterik Arter	8
3. SMA izolasyonu	26
4. İskemi oluşturulmuş ratlarda terminal ileum spesmenleri	27
5. İskemi oluşturulmuş ratlarda terminal ileum mikroskopik inceleme	28
6. İntestinal hasarın patolojik değerlendirilmesi	31
7. İRH'na karnozin tedavisinin CK değerlerine etkileri	32
8. İRH'na karnozin tedavisinin BUN değerlerine etkileri	33
9. İRH'na karnozin tedavisinin kreatinin değerlerine etkileri	34
10. İRH'na karnozin tedavisinin K değerlerine etkileri	34
11. İRH'na karnozin tedavisinin P değerlerine etkileri	35
12. İRH'na karnozin tedavisinin MDA değerlerine etkileri	36

TABLÖLAR

	Sayfa
1. İntestinal hasarın patolojik değęerlendirilmesi	31
2. İRH'ına karnozin tedavisinin BUN değęerlerine etkileri	32
3. İRH'ına karnozin tedavisinin kreatinin değęerlerine etkileri	33

1. GİRİŞ

Akut mezenter iskemisi, kan dolaşımının hasarı sonucu damar okulüzyonu ve barsak beslenmesinin bozulmasıdır. İntestinal iskemi /reperfüzyonu (İ/R) akut mezenter iskemisi, ince barsak transplantasyonu, abdominal aorta anevrizması, hemorajik şok, septik şok ve yanıklardan sonra da gelişebilen ciddi bir durumdur (1–3). Akut mezenter iskemisi (AMİ) nadir görülen, ancak geç tanı konulabilmesi nedeniyle yüksek mortaliteye (%60–80) sahip olan abdominal vasküler acil bir durumdur (4–6). Son yıllarda AMİ her 1000 hastane yatışı yapılan hastadan 1’inde görülmekte ve insidansı giderek artmaktadır (7). AMİ, superior mezenterik arter (SMA) embolisi (%45–50), SMA trombozu (%25), superior mezenterik ven (SMV) trombozu (%5-10) ve non-okluziv mezenterik iskemi (NOMİ) (%20) olarak sınıflandırılır (7-10). Görüntüleme tekniklerindeki gelişmeler, cerrahi teknik ve yoğun bakım desteğindeki gelişmelere rağmen mortalite hala çok yüksektir. Bunun nedeni de barsak nekrozu gelişmeden AMİ tanısının konulmasındaki güçlüklerdir. İsveç’te yapılan otopsi çalışmalarında mezenter iskemide mortalite oranının %90’dan fazla olduğu, ancak % 22-32’sinde ölümden önce tanının konulabildiği gösterilmiştir (11, 12). AMİ tanısı konmasındaki gecikmeler sağ kalım şansını azaltmakta ve morbiditeyi artırmaktadır. Fizik muayenede karın ağrısıyla orantısız olarak karın muayene bulgularının hafif olması teşhisi güçleştirmektedir.

Akut mezenter iskemisinin erken tanısında radyolojik yöntemlerin de rolü kısıtlıdır. Bilgisayarlı tomografide (BT) barsak duvarında kalınlaşma, asit görülebilir fakat bu bulgular nonspesifiktir ve genellikle iskeminin geç döneminde görülür ayrıca mezenter arter kökünde tıkanma görülebilir. AMİ tanısında selektif mezenterik anjiyografi altın standarttır, ancak invaziv bir teknik olması ve uzmanlık gerektirmesi nedeniyle uygulaması zordur (6–8).

Akut mezenter iskemisinin erken tanısında yararlı laboratuvar yöntemi yoktur. Amilaz, aspartat transaminaz (AST), laktat dehidrogenaz (LDH), kreatin fosfokinaz (CPK) düzeylerinde artma izlenmekle birlikte hiçbirisi duyarlı ve özgül değildir (10). Alfa glutatyon S-transferaz, D-laktat, L-laktat,

D-dimer, alkalen fosfataz ve intestinal yağ asidi bağlayıcı globulin gibi serum belirteçleri araştırılmış ancak tartışmalı sonuçlar bildirilmiştir (13-17).

İnce barsaklardaki iskemi/reperfüzyon hasarı, endotel hücre şişmesi, kapiller tıkanma, intestinal kan akımı azalması ve mukozal bariyer disfonksiyonu gibi mikrovasküler ve mukozal değişiklikler ile karakterizedir. İntestinal İ/R sonucu oluşan hasarın mekanizması tam olarak açıklanabilmiş değildir. İ/R sonrası damarlarda meydana gelen endotel disfonksiyonu ve buna bağlı olarak özellikle nitrik oksit (NO) biyoyararlanımının azalmasının neden olduğu vazokonstrüksiyon, nötrofil aktivasyonu ve infiltrasyonu ile trombosit agregasyonu, ayrıca serbest oksijen radikallerinin oluşması ile gelişen oksidatif hasar ve birçok organda hasar ve yetmezliğe sebep olan sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS), intestinal iskemi /reperfüzyonu (İ/R)'nun bilinen sonuçlarıdır (18,19). Bu çalışmada amacımız akut mezenter iskemi oluşturulmuş ratlarda iskemi reperfüzyon hasarına karnozinin etkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Mezenterik vasküler oklüzyon ile intestinal iskemi arasındaki nedensel ilişki olabileceği ilk kez onbeşinci yüzyılda ortaya atılmıştır. İnfarkt nedenli ilk başarılı intestinal rezeksiyon Eliot tarafından 1895'te yapılmıştır. 1901'de Schnitzler kronik arteriyel tıkanmanın yemek sonrası abdominal ağrıya yol açtığını bulmuştur. Dunphy 1936'da kilo kaybı ve karın ağrısı şikayeti olan hastanın otopsisinde çölyak trunkusu tıkayan yeni trombüslü kronik mezenter iskemi tanımlamıştır. Shaw ve Maynard SMA tıkanması ameliyatını yayınlamışlardır (20, 22).

2.2. Anatomi

İnsanlar arasında anatomik varyasyonlar görülmekle birlikte, özefagus proksimali ve rektum distali dışındaki sindirim sistemi arteriyel kan dolaşımı çölyak arter, süperior mezenterik arter (SMA) ve inferior mezenterik arter (İMA) yoluyla sağlanmaktadır.

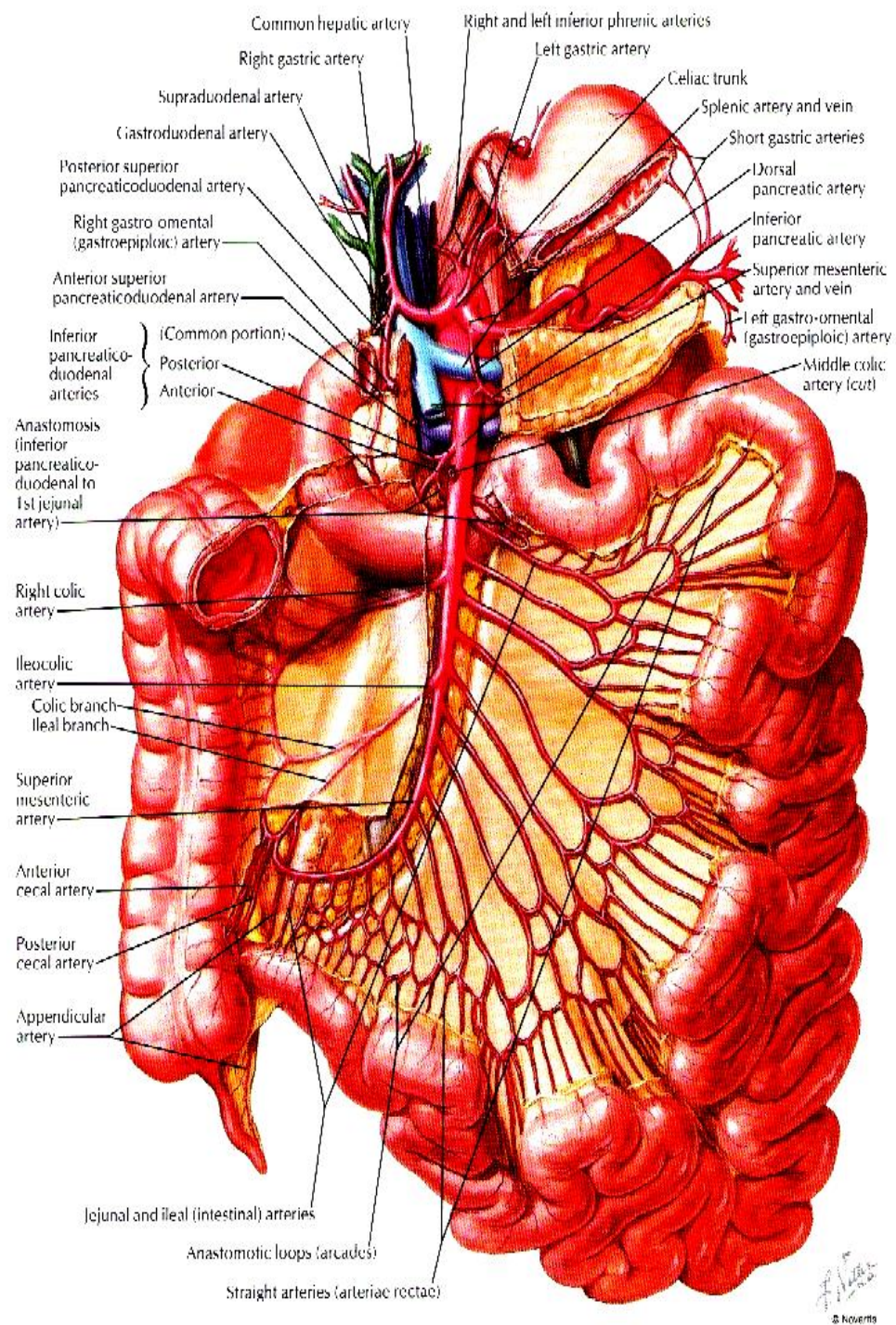
2.2.1. Çölyak Arter

Çölyak arter torakal onikinci vertebra seviyesinde aortanın ön yüzünden dikey olarak ayrılan kalın bir arterdir. Diyafragma kruslarının arasından geçtikten sonra hepatik arter, splenik arter, sol gastrik arter olmak üzere üç ana dala ayrılır. Çölyak arter, özefagus 1/3 alt kısımdan başlayıp duodenum ikinci kısım ortalarına kadar olan barsak bölümü ile (embriyolojik olarak ön barsak "foregut"), hepatobiliyer sistem ve dalağın perfüzyonundan sorumludur. Çölyak arterin çapının büyük olması, aortadan dik açıyla ayrılması ve dalları arasındaki anastomozlar nedeniyle bu bölgelerin iskemik hastalığı nadirdir (23–25).

2.2.2. Süperior Mezenterik Arter

Süperior mezenterik arter (SMA) birinci lomber vertebra seviyesinde çölyak arterin 1-2 cm distalinden, aortanın ön yüzünden 45 derecelik açıyla çıkar ve mezenter yaprakları arasından çapı giderek daralmak üzere sağ iliak fossaya kadar iner. SMA, duodenum ikinci kısmından başlayıp transvers

kolonun distal 1/3'üne kadar olan (embriyolojik olarak orta barsak "midgut") bölümünün beslenmesini sağlar. SMA'nın en önemli dalları inferior pankreatikoduodenal arter (İPDA), jejunal arterler, ileum arterleri ve ileokolik arter, sağ kolik arter, orta kolik arterdir. Jejunal ve ileal dallar kendi aralarında 3-4 kez yay tarzında anastomozlar yaparlar ve barsak duvarına düz olarak girecek olan birbiri arasında anastomoz yapmayan terminal arter olan vasa rektaları oluştururlar. İleokolik arter sağ alt kadrana ilerleyerek terminal ileum, apandiks, çekum ve çıkan kolon proksimalini besler. Sağ kolik arter, çıkan kolonu, orta kolik arter transvers kolonun 2/3 proksimalini besler (23 -25).



1. Superior Mezenterik Arter

2.2.3. İinferior Mezenterik Arter

İinferior mezenterik arter (İMA), üçüncü lomber vertebra seviyesinde, SMA'nın 5 cm kadar distalinde, aorta bifurkasyonunun 3-4 cm kadar üstünde aortadan ayrılır. Distal transvers kolondan başlayıp splenik fleksura, inen kolon, sigmoid kolon ve rektumu içine alan embriyolojik olarak arka barsak (hindgut) olarak nitelenen bölümünün beslenmesini sağlar. İMA'nın ana dalları, sol kolik arter, sigmoid arter ve süperior rektal arter olup, bu sonuncusu İMA'nın devamıdır. Sol kolik arter distal transvers kolon, splenik fleksura ve inen kolonun, sigmoid arter inen kolonun alt kısımları ve sigmoid kolonun beslenmesini sağlar. Süperior rektal arter ise 3. sakral vertebra seviyesinde ikiye ayrılarak rektumun iki yanında internal sfinkter hizasına kadar iner ve rektum proksimalinin beslenmesini sağlar. Distal rektumun beslenmesini sağlayan internal iliak arterin dalı olan orta rektal ve inferior rektal arterlerle anastomozlar oluşturur (23- 26).

2.2.4. Mezenterik Kollateraller

Kollateral dolaşım, mezenterik damarların tıkanması durumunda intestinal iskemiye karşı koruyucu bir rol üstlenir. Arter tıkanığında, tıkanıklığın distalinde oluşan arteryal hipotansiyona yanıt olarak mevcut kollateral damarlar hemen açılır. Distaldeki basınç sistemik basınçtan düşük olduğu sürece bu kollaterallerdeki akım artarak devam eder. Mezenterik kollateraller; çölyak trunkusun (ÇT) kendi dalları arasında, ÇT ile SMA arasında, SMA ile İMA arasında ve İMA ile aortanın terminal dalları arasındaki kollateraller olarak gruplandırılabilir.

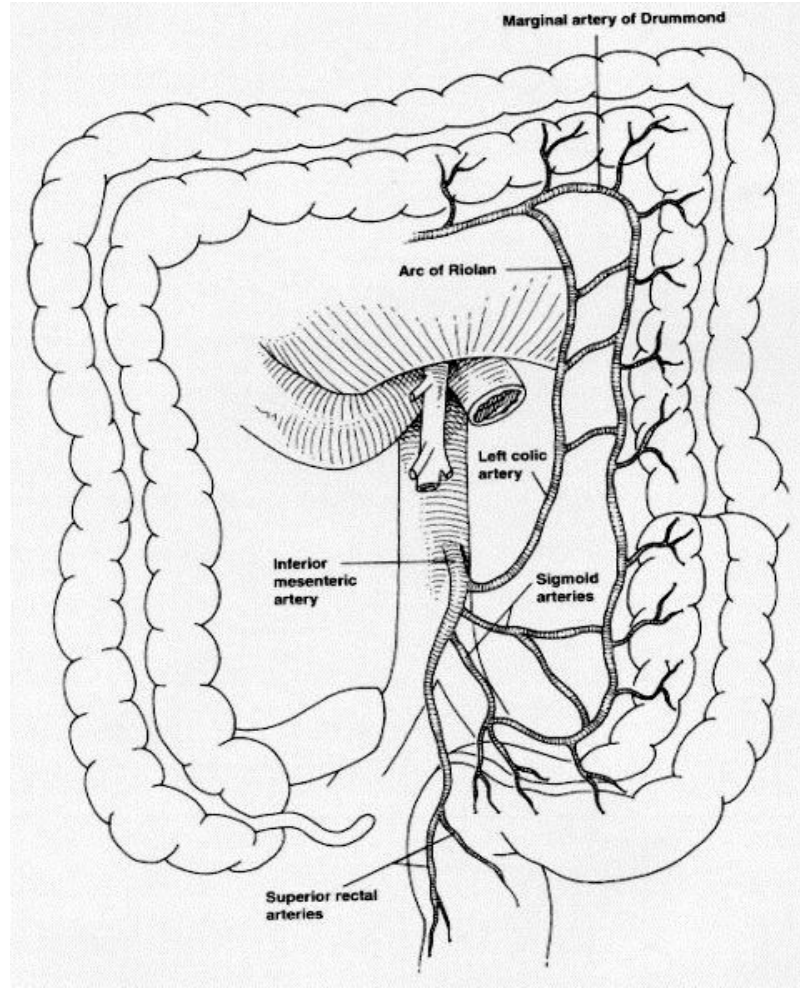
Çölyak trunkus ile SMA arasındaki temel kollateral dolaşım ana hepatik arterin ilk dalı olan gastroduodenal arter ve pankreatikoduodenal arter yoluylaadır. Bu kollateral dolaşım toplumda %75 oranında görülür. SMA'nın omental dalları ile ÇT dalları arasındaki kollaterale Barlow arkı, ÇT ile SMA arasındaki direkt bağlantıya Bühler arkı adı verilir. Bühler arkı embriyonik ventral segmental arterlerin bir kalıntısı şeklinde ortaya çıkar ve nadiren görülür.

SMA ile İMA arasında üç tane önemli kollateral dolaşım vardır. İlki ve en önemlisi Drummond'un marjinal arteridir. Bu arter kolon duvarına yakın ve paralel seyreden bir anastomoz ağıdır ve sonunda vasa rektaları verir. SMA'nın sağ ve orta kolik arterleriyle İMA'nın sol kolik arterinin asendan dalları arasında oluşur. SMA veya İMA tıkanıdığı zaman bu arter genişler ve dolaşımın devamını sağlamaya çalışır. İkinci önemli kollateral Riolan arkıdır. Riolan arki mezenter içinde ve daha merkezde olup, SMA'nın orta kolik arterleriyle İMA'nın sol kolik arterinin birleşmesiyle oluşur. Üçüncü önemli ilişki SMA ile İMA arasında bulunan ve bunlardan biri tıkanığında belirginleşen kıvrımlı arterdir. Varlığı daima mezenterik arteriyal tıkanmayı gösterir.

Rektum embriyolojik olarak ektoderm ve endodermin birleştiği yerdedir. Bu durum rektal arterlerin farklı yerlerden köken almasına neden olur. Rektal arterler, İMA ile hipogastrik arterler arasında çok önemli bir kollateral dolaşım sağlarlar. Süperior rektal arter sigmoid kolonun mezosu içinde ilerleyerek rektumun arka yüzüne gelir. Burada verdiği dallar ile rektum çevresinde bir arter ağı oluşturur. Bu ağdan çıkan ince dallar daha aşağıda bulunan hipogastrik arterin dalları olan median rektal arter ve internal pudental arter arasında anastomozlar yaparlar (23- 28).

2.2.5. Venöz Dolaşım

Mezenterik venöz dolaşımında ise; süperior ve inferior mezenterik venler, kendi isimlerini taşıyan arterlere paralel seyrederek ve barsağın ilgili kısımlarını drene ederler. İ inferior mezenterik ven (İMV) splenik vene (SV) açılır ve süperior mezenterik ven (SMV) ile birleşerek portal veni (PV) oluşturur. Portal ven midenin koroner venlerini alarak karaciğer içine girer. Karaciğerden çıkan hepatik ven ise vena kava inferiora açılır (23- 26).



Şekil 2. İnförior Mezenterik Arter

2.3. Etyoloji

2.3.1. Akut Mezenter İskemi

Akut mezenter iskemi, barsaklara gelen oksijen miktarının aniden azalması veya tamamen kesilmesi sonucunda meydana gelir. Bu, mezenterik arteriyel akımın veya venöz drenajın tıkanması veya şok durumunda gelişebilir. En yaygın patofizyolojik mekanizmalar şunlardır: SMA embolisi, kronik ateroskleroz zemininde SMA trombozu ve nonoklüziv mezenterik iskemi (Bu sıklıkla ve/veya mezenterik vazospazm gibi düşük kan akımlı durumlarla birlikte). AMİ'nin daha az rastlanan nedenleri arasında travma, aort diseksiyonu, dijital veya ergotamin sayılabilir. Çölyak arter veya İMA'nın tam tıkanması nadirdir ve sağlıklı bir insanda genellikle asemptomatiktir. İMA'nın

tam tıkanması ancak SMA ve internal iliak arterlerden gelen kollaterallerde tıkanıklık varsa semptomatik olabilir (26, 27).

Barsak iskemisinin predispozan faktörleri

Emboli (%50)

- Kardiyak aritmi (atriyal fibrilasyon)
- Miyokardiyal diskinezi
- Protetik kapak
- Kardioversiyon
- Kardiyak kataterizasyon
- Geçirilmiş miyokard enfarktüsü
- Önceki veya stimulan emboli

Trombüs (%15-25)

- Daha önceden var olan arteriyel yetersizlik
 - Koroner
 - Serebrovasküler
 - Periferal
- İleri yaş
- Düşük kan akımı
- Diabet
- Hiperkolesterolemi
- Hipertansiyon
- Konjestif kalp yetmezliği
- Hiperkoagülasyon
- Vaskülitler
- Aortik veya mezenterik arter anevrizması

- Travma

Nonoklüziv mezenterik iskemi (%20-30)

- Kardiyojenik şok
- Hipovolemik şok
- Konjestif kalp yetmezliği
- Pulmoner ödem
- Aort yetmezliği
- Majör kardiyak veya abdominal cerrahi
- Dializ
- Vazokonstrüktif ilaçlar

Mezenterik ven trombozu (%5-15)

- Hiperkoagülasyon
- Portal hipertansiyon
- Pankreatit
- Enfeksiyon
- İntraabdominal sepsis
- İntraabdominal maligniteler
- İnflamatuvar barsak hastalığı
- Abdominal travma
- Portokaval sistem cerrahisi
- Oral kontraseptifler

2.3.2. Mezenterik Arter Embolisi

Süperior mezenterik arter embolisi, akut tıkaçıcı mezenterik iskeminin en sık bilinen nedenidir ve yaklaşık olarak %50 oranında görülür (20, 26). SMA'nın çapı daha geniş olduğu ve aortadan oblik olarak çıktığı için emboliler sıklıkla SMA'da görülür (23, 24). Çölyak arter aortadan dik açıyla çıktığı ve

İMA küçük çaplı olduğu için embolisi nadirdir. SMA embolisi vücuttaki tüm arteryel embolilerin %5'ini oluşturur ve AMİ olgularının %40-50'sinden sorumludur (23). Tromboemboli kaynağı sıklıkla kalptir. En yaygın olarak da, sol atrium veya sol ventriküldeki bir mural trombüsten kaynaklanır (23, 26, 29). Geçirilmiş MI'a bağlı sol atrial ya da ventriküler hipokinetik alanlarda oluşan trombüs, mitral stenoz, diğer kapak lezyonları, konjestif kalp yetmezliği ve atrial fibrilasyon (AF) en sık bilinen nedenlerdir. SMA embolisi olan hastaların 1/3'ünde önceden geçirilmiş periferik emboli atakları vardır. Genellikle trombüs, SMA'nın aortadan çıkış yerinin hemen distalindeki normal anatomik daralma noktası olan 3 ile 10 cm arasına yerleşir. Embolinin yerleştiği yer (%18'i) SMA'nın başlangıç düzeyinde olup tıkanmanın distalinde sıklıkla vazospazm da görülür (29, 30). Anjiyografide tipik olarak kan akımını nerdeyse tama yakın bloke eden yuvarlak bir dolum defekti görülür. İleokolik arterin çıkış yerinin hemen proksimalinde olan bu emboli, major emboli olarak isimlendirilebilir. Genellikle orta kolik arter de etkilendiğinden proksimal jejunumdan transvers kolon ortasına kadar olan geniş bir barsak segmentinde iskemi gelişebilir. Minör emboliler, ileokolik arter çıkışının distalinde SMA'nın distal dallarına oturarak, segmenter barsak iskemilerine neden olurlar ve embolilerin %10- 15'ini oluştururlar (23, 30).

2.3.3. Mezenterik Arter Trombozu

Süperior mezenterik arter trombozu, AMİ olgularının yaklaşık %25'inden sorumludur (26). SMA ya da çölyak arterin trombozu, genellikle ciddi aterosklerotik daralmaların olduğu alanlarda önceden varolan kritik bir darlık üzerinde, mezenterik damarların başlangıç kısımlarında en sık olarak da SMA'nın aortadan çıkış seviyesinde yerleşir (23- 26). Bu hastalarda aterosklerotik patolojiye bağlı kronik mezenterik iskemiye ait semptomlar vardır. Bunlar yemeklerden sonra oluşan karın ağrısı, beslenme korkusu (Food fear), kilo kaybıdır. Bu hastalarda koroner, serebral veya periferik arteryel yetersizlik bulguları da sık görülmektedir. Akut iskemik atak, sıklıkla kronik mezenterik iskeminin (KMİ) üzerine eklenir. SMA trombüsü, ani başlayan, şiddetli periumblikal ağrı ile karakterizedir. İskeminin ilerlemesi ile ağrı devamlı hale gelir. SMA trombozu, aortografide aortadan çıkış orifisinden

itibaren 1- 2 cm'lik mesafenin tam oklüzyonu ile tanınabilir. SMA'nın kollateraller yoluyla bir miktar distal dolumu görülebilir. SMA ile çölyak arter ve/veya İMA arasında belirgin kollaterallerin varlığı, kronik SMA tıkanıklığının göstergesidir (20, 23, 24, 26, 27).

2.3.4. Nonoklüsiv Mezenterik İskemi (NOMİ)

Nonoklüsiv mezenterik iskemi (NOMİ), AMİ'nin %20-30'undan sorumludur (23). 1958 yılında Ende, Cohen ve Wilson ilk defa postmortem olarak AMİ'den ölen, ancak tıkaçıcı bir arter ya da ven patolojisi olmayan NOMİ olgularını tarif etmişlerdir (27). Mezenterik vazokonstrüksiyon en önemli etyolojik faktördür. Erken anjiyografi ile mezenterde obstrüktif bir lezyon olmadığı görülür. NOMİ için anjiyografide SMA dallarında yaygın, tıkanmasız daralma, spazm ve intramural damarların dolmasındaki yetersizlik tipik bulgulardır (20, 23, 24, 27). Sıklıkla 50 yaş üstü, konjestif kalp yetmezliği, ciddi aterosklerotik kalp hastalığı, yakında geçirilmiş MI, kardiyopulmoner by-pass, büyük karın ameliyatı geçiren, travma, yanık, akut pankreatit, gastrointestinal kanama, şok gibi yaşamı tehdit eden hipotansif durumlarda ve devamlı dijital grubu ilaç kullananlarda oluşmaktadır. Kullanılan alfa adrenerjik ve diğer vazopressör ajanların da etyolojide rolü olduğu kabul edilmektedir (26, 27, 31). Dijital grubu ilaçlar, mezenterik arter ve dallarında damar düz kasına etki ederek vazokonstrüksiyon meydana getirerek barsak perfüzyonunu azaltmaktadır (27). NOMİ'nin fizyopatogenezinde paradoksal splanknik vazokonstrüksiyon vardır. Ciddi şok sırasında aşırı sempatik aktivite kalp ve beyin perfüzyonunu sürdürmek amacıyla splanknik sahadaki kanı kalp ve beyne pompalar. Mezenterik vazospazm başladıktan sonra uyarıcı faktörler ortadan kaldırılrsa bile olay devam eder. Mezenterik vazospazm bir vazodilatatör olan papaverine iyi cevap verir (23, 26).

2.3.5. Mezenterik Ven Trombozu

Mezenterik venöz sistemin akut trombozu eskiden beri bilinen ancak seyrek görülen bir mezenterik iskemi formudur (23, 31). Önceleri mezenterik ven trombozunun (MVT), AMİ'nin major nedeni olduğuna inanılırdı. Bugün AMİ olgularının yalnızca %5-10'unu MVT oluşturduğu bilinmektedir.

Olguların %95'inde SMV trombozedir (23, 24). Erkek/kadın oranı 1.5/1- 1/1 arasında değişmektedir. AMİ'nin diğer formlarına kıyasla daha genç yaşlarda (48-60) görülmektedir (23). Hiperkoagülabilitate, portal hipertansiyon, pankreatit ve ciddi enfeksiyonlar başlıca sebeplerdir ve klinik tablonun %90'ında kan viskozitesinin artması ve hiperkoagülabilitate eğilimi gibi primer sebepler neden olarak bulunmuştur (27). Diğer sebepler, intraabdominal sepsis, intraabdominal maligniteler, inflamatuvar barsak hastalığı, abdominal travma, portokaval sistem cerrahisi mezenterik ven yaralanmaları, oral kontraseptif ve gastroenteritler sayılabilir (23, 24, 26, 27, 31). Mezenterik venlerdeki trombozun yerleşim yeri ve yaygınlığı barsaklarda oluşan hasarın boyutunu belirleyici temel etkindir. Siroz, neoplazm veya operasyon hasarına bağlı olanlarda trombus obstruksiyon yerinde başlayıp perifere doğru ilerler.

Hiperkoagülabilitate durumlarında trombozlar küçük dallarda başlar ve ana dallara doğru ilerler. Periferik arkuat dallar ve vasa rektalar olaya katılmadıkça, barsak infarktı seyrek görülür. Venöz mezenterik iskemi genellikle barsağın bir segmentine sınırlı olup, diğer iskemi türlerine göre daha iyi prognoza sahiptir (23, 26).

2.4. Fizyolojipatoloji

Splanknik dolaşım; kardiyak outputun istirahatte %25'ini, postprandial dönemde %35'ini alır. Mezenterik kan akımının %70'i barsağın mukozal ve submukozal tabakaları arasında dağılırken; kalan kan akımı muskularis ve serozal tabakalar arasında paylaşılır (32). Alınan gıdaların türüne bağlı olarak intestinal kan akımı yemek sonrası dönemde, düzenleyici mekanizmalar sayesinde, kardiyak outputun %35'ini alabilecek kadar arttırılabilir. İntestinal kan akımı, karbonhidrat alımından sonra hızla artarken, protein ve yağ alımından sonra ise daha yavaş ancak daha fazla bir artış görülür (33).

Barsak kan akımının otoregülasyonu, hipoperfüzyon esnasında gerekli oksijen ihtiyacının karşılanması ve mukozal devamlılığın korunması için gereklidir. Bu mekanizmalar ekstrensek ve intrensek olarak iki gruba ayrılır. İntrensek regülasyon mekanizmaları da, metabolik ve myojenik yollar olmak üzere ikiye ayrılır. Ekstrensek kontrol ve regülasyon mekanizmalarını nöral ve humoral faktörler etkiler.

Metabolik teori; barsaklarda oksijen ihtiyacının barsak kan akımından daha fazla olduğu durumlarda, mezenterik dolaşımında adaptif değişiklikler gelişir. Dokunun oksijen ihtiyacı ve dokuya gelen oksijen arasında dengesizlik oluştuğunda lokal metabolitlerin (örneğin; hidrojen, potasyum, karbondioksit ve adenozin) konsantrasyonunun artışı; arteriyollerin düz kaslarının gevşemesine ve mukozal kan akımının arttırılmasına yol açar (34).

Miyojenik teori; arteriol duvarındaki basınç reseptörleri, perfüzyon basıncındaki düşüşleri algılar ve yanıt olarak duvar gerilimi azaltılır. Perfüzyon basıncının azalması ile vasküler düz kas hücreleri periodik olarak kasılıp gevşeyerek doku perfüzyonu düzelir (35, 36).

İntestinal kan akımı ayrıca ekstrensek olarak da nöral ve hormonal yollarla kontrol edilir. İntestinal kan akımı, esasen otonom sinir sisteminin kontrolü altındadır. Çölyak gangliodaki postganglionik adrenerjik lifler uyarıldığında mezenterik arter ve arteriyollerde vazokonstriksiyon oluşurken vagus sinirine bağlı parasempatik dalların splanknik dolaşım üzerindeki etkisi ise çok azdır (37).

İntestinal kan akımının hormonal düzenlenmesinde iki hormon sistemi önemlidir. Ekstrasellüler volümün azalması, renin-anjiotensin mekanizmasını uyarır. Açığa çıkan anjiotensin II, mezenterik vazokonstriksiyona neden olur. Ayrıca; azalan kan volümü ve hiperozmolarite, nörohipofizi uyararak antidiüretik hormon salgılamasına neden olur. Bu hormon, mezenterik arterlerde vazokonstriksiyona; mezenterik venlerde ise vazodilatasyona yol açar.

İntestinal iskemi; doku oksijenlenmesini azaltarak dokularda değişikliklere neden olmaktadır. Bu durum intraselüler adenozin trifosfat (ATP) azalmasına ve hücre homeostazisinin bozulmasına yol açmaktadır (38, 39, 40). İskemi sırasında oksijenin yetersiz olması ve mitokondride oksidatif fosforilasyonun bozulması direkt veya metabolitleri aracılığıyla hücresel hasara yol açan mediyatörlerin birikmesine neden olur (41). İskeminin devam etmesi halinde ise biriken bu mediyatörlerin sürekli etkisiyle nekroza kadar giden progresif hücre değişiklikleri meydana gelir. Kalıcı değişiklikler ortaya çıkmadan önce iskeminin ortadan kalkmasıyla birlikte enerji metabolizması tekrar düzene girerek toksik ürünler ortamdaki uzaklaştırılır ve hücrelerin

normal fonksiyonlarına hızla geri dönmesi sağlanır (40, 42). Böylece tıkanmanın distalindeki barsak kanlanması 1 ile 6 saatlik kritik bir süre daha lokal ve hümorale faktörlerle idame ettirilebilir. Tıkanma devam eder ve bu kritik süre aşırsa barsakların perfüzyon basıncı düşer. Daha sonra tıkanıklık ortadan kaldırılsa bile refleks vazokonstriksiyona bağlı olarak ilerleyici bir iskemi gelişir. Epitelyum disfonksiyonundan dolayı kapiller permeabilite artar, kan akımı kritik bir düzeyin altına indiğinde mukozadan serozaya doğru yönelim gösteren hücre ölümü süreci başlar, önce villüs tepelerindeki epitel hücreleri lümeneye dökülür, oluşan mukozal nekroz ülserasyona dönüşür. İskemi devam ettiğinde, submukoza ve muskularis proprianın infarktı transmural nekrozla sonuçlanır. Bu aşamada barsak artık canlılığını yitirmiştir (20, 23, 24). İskeminin süresi ve yoğunluğuna bağlı olarak, dokulara tekrar oksijenin ulaşmasıyla birlikte doku hasarı daha da fazla artabilmektedir (oksijen paradoksu) (41).

Deneysel mezenter İ/R modelinde, reperfüzyon sırasında oluşan doku hasarının iskemi sırasında oluşana göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (43). İ/R, endotel ve değişik hücre tipleri arasında kompleks etkileşimlere sebep olarak mikrovasküler hasar, hücre sel nekroz ve/veya apoptoz oluşmasına öncülük edebilir. Splanknik arterlerin oklüzyonu ve reperfüzyonu, çoğunlukla vasküler permeabilitedeki artış sonucunda meydana gelen sirkülatuar şoku hızlandırarak polimorfonükleer nötrofillerin adezyonuna, proinflatuar maddelerin salıverilmesine ve hem azota hem de oksijene bağımlı serbest radikallerin oluşmasına neden olur. Splanknik İ/R sonucunda oluşan hasar genellikle mukoza ve submukozada görülen ve endotelial yıkıma neden olan yoğun inflamasyon ile karakterizedir (44). İntestinal İ/R sonucunda kontraktıl aktivitede azalma, mikrovasküler permeabilitede artma ve mukozal bariyer disfonksiyonu görülmektedir (45). İskemik dokunun reperfüzyonu süperoksit anyonu, hidroksil radikali, hidrojen peroksit ve peroksinitrit gibi toksik serbest oksijen radikallerinin oluşmasına yol açar (46). Serbest oksijen radikalleri, lipid peroksidasyonuna sebep olurlar ve sonucunda yapısal ve metabolik değişikliklere neden olarak hücre ölümü ve nekroza yol açarlar. İntestinal İ/R'nin özellikle reperfüzyon sırasında artan bir akut inflamatuvar cevap

meydana getirir ve lokal etkisinden daha zararlı bir sistemik cevap olusturur. Aktive olan nötrofiller sitotoksik serbest oksijen radikalleri ve proteolitik enzimler ile birlikte iskemik hasarı artırır (47).

İnce barsaklardaki İ/R, mukoza bariyerinin delinmesine neden olarak bakteriyel translokasyon ve inflamatuvar cevabın aktivasyonuna yol açar. Bu da diğer organlarda gösterilen asit-baz denge bozukluğuna yol açmaktadır (48). Dolaşım yoluyla bakterilerin barsak dışına çıkarak diğer doku ve organlara geçmesiyle bakteriyel translokasyon gerçekleşir. Reperfüzyon ile birlikte kalsiyumun hücre içine geçmesi artmakta ve bu durum fosfolipaz A2 aktivitesinde anlamlı bir artışa neden olmaktadır. Fosfolipaz A2 etkisi ile salıverilen araşidonik asitten siklooksijenaz (COX) enzimi ile prostaglandin (PG)'ler, tromboksan A2 (TXA2) ve prostasiklin (PGI2), lipoksijenaz (LOX) enzimi ile lökotrien (LT)'ler oluşmaktadır (49). Bu oluşan ürünler vazokonstriksiyona (TXA2, LTC4, LTD4, LTE4), vazodilatasyona (PGI2, PGE1, PGE2, PGD2), vasküler permeabilitede artışa (LTC4, LTD4, LTE4), trombosit kümelenmesine ve polimorfonükleer lenfositlerde kemotaksiye neden olmaktadır (LTB4) (47, 50).

Serbest oksijen radikalleri, inflamatuvar mediyatörler ve ekstravaze lökositler ile birlikte NO metabolizmasında oluşan bozukluk da İ/R sonrası görülen kas disfonksiyonunda rol oynamaktadır (50-52). Reperfüzyon sırasında oluşan serbest oksijen radikalleri de iyonik homeostazisi bozarak hücre fonksiyonlarına zarar vermektedir (47-53). Nötrofil deplesyonunun ve nötrofil-endotel hücre etkileşmesi inhibisyonunun İ/R hasarını önleyebildiği gösterilmiştir (54-56). Nötrofiller ilk olarak damar duvarına yaklaştıktan sonra endotel boyunca yuvarlanırlar ve sonunda da endotelin içinden geçmeden önce sıkıca yapışırlar (57). Adezyonu ve sonrasında endotelin içinden göçü takiben aktive nötrofiller daha fazla serbest oksijen radikali, proteolitik enzimler (kollajenaz, elastaz, katepsin G) ve peroksidaz salıverilmesini sağlayarak lokal yıkıma sebep olurlar. Aktive nörofillerin akciğer, karaciğer, böbrek ve diğer organlar tarafından tutulması, çoklu organ yetmezliği gelişmesindeki önemli bir basamaktır (40). İskemi ilerleyerek sepsis, asidoz, septik şok ve en son ölümlerle sonuçlanır (20, 23, 24, 26).

2.5. Klinik Bulgular

Akut mezenterik iske mi tanısı en zor tanı konan hastalıklardan biridir (59). Elli yaşın üzerinde risk faktörlerini taşıyan hastalar veya AF ya da vaskülit tanısı olan genç hastalarda iki saatten daha uzun süren, ani başlayan ciddi karın ağrısı, beraberinde abdominal distansiyon ve nedeni açıklanamayan asidoz varlığında AMİ'den şüphelenilmelidir (23). Arteriyel spazm, yetersiz kollateral dolaşım ve perfüzyon basıncındaki azalma iskemiyi başlatır. Tıkanmanın distalindeki barsak kanlanması 1 ila 6 saatlik kritik bir süre daha, lokal ve hü moral faktörlerle idame ettirilebilir. Periumblikal bölgede, ani olarak başlayan, şiddetli, kramp şeklinde ağrı ile karakterizedir. İskeminin ilerlemesi ile ağrı devamlı hale gelir (24). Karın ağrısı ile birlikte bulantı, kusma olabilir. Başlangıçta karın yumuşak, barsak sesleri aktiftir. Karında defans ve rebaunt yoktur (26, 58). İske mi ilerledikçe (8 saatten sonra)doku ölümü, mukozadan submukozaya doğru ilerler ve barsağın tüm katlarına oturdukça periton irritasyon bulguları daha belirgin hale gelir. Karında distansiyon gelişir, hassasiyet, defans ve rebaunt ortaya çıkar, barsak sesleri azalır. Rektal kanama, kanlı kusma ve kanlı nazogastrik içerik ile gaz gayta çıkaramama görülür (24, 27). Yaklaşık 12-24 saat sonra nekroz ilerleyerek transmural hale gelir ve ciddi peritonit bulguları ile metabolik ve hemodinamik bozukluklar ortaya çıkar. Bu devrede artık prognoz çok kötüdür. Doku ölümü nedeniyle hastanın solunumunda bile dışkımsı bir koku duyulur (24, 26, 58).

Kronik mezenterik iske minin tek nedeni vardır ve o da mezenterik damarların aterosklerotik tı kayıcı hastalığıdır. Semptomların, üç mezenterik arterden (çölyak, SMA, İMA) ikisinin belirgin tı kayıcı lezyonu olmadan ortaya çıkmayacağı kabul edilmektedir. Hastaların çoğu 50-60 yaşlarında, ağır sigara içicisi ve kadındır (26). KMİ'li hastalarda en sık rastlanan bulgu postprandial ağrı ve kilo kaybıdır (20, 26, 27, 58). Ağrı, sıklıkla yemeklerden 30-60 dk. sonra başlar ve sırta vurur. 1-2 saat sonra da azalarak geçer. Ağrının şiddeti ve süresi, yenilen yemeğin hazım süresine bağlıdır. Hastalar ağrının yemeklerle ilişkisini fark ettiklerinden dolayı yemek yemekten kaçınırlar. Hastalar ağrı geleceği korkusuyla beslenmelerini kısıtlarlar ve ciddi kilo kaybı görülür.

Şikâyetlerin başlangıcından tanı konana kadar geçen süre yaklaşık 18 aydır (26). Tıkayıcı neden ilerlerse ağrı sabit ve devamlı bir hale gelir. Epigastrik bölgede ağrı, şişkinlik ve ishal vardır (27). KMI'li hastaların %60'ında karında bir üfürüm saptanır ancak bu özgül olmayan bir bulgudur (26). İleri derecede zayıflamış, kaşektik, karsinomatozis görünümlü bir hastada tüm incelemelere rağmen herhangi bir maligniteye rastlanamamış ise ilk olarak akla mezenterik damarların kronik tıkanması gelmelidir (20).

2.6. Tanı

Akut mezenterik iskeminin tanısını koymak zordur. Sebebi tespit edilemeyen karın ağrısı ve kardiyovasküler hastalığı olan yaşlı hastalarda mutlaka akla gelmelidir. Fizik muayene ile uyumlu olmayan karın ağrısının varlığı, AMİ için bir ipucu olarak değerlendirilmelidir (26, 59). AMİ'de tanı ve tedavide gecikme mortalitenin yüksek olmasına neden olmaktadır. Yüksek mortalitenin en önemli sebebi klinik bulguların spesifik olmaması nedeniyle teşhisteki gecikmedir. Başlangıçta ateş, nabız ve kan basıncı normalken, iskemi ilerlediğinde ateş, hipotansiyon ve taşikardi gözlenir. Erken tanı ve müdahale AMİ'de önemli olmasına rağmen erken dönemde tanı koyduracak spesifik bir test yoktur. Şiddetli karın ağrısı olan ancak muayene bulguları belirsiz olan her hastada AMİ şüphelenilmelidir. (59-61).

2.6.1. Laboratuvar Testleri

Başlangıçta lökositoz dışında laboratuvar bulgusu yoktur. İlerleyen dönemlerde hemokonsantrasyon, ateş, 20.000'lere varan lökositoz ve formülde sola kayma vardır. Serumda laktat dehidrojenaz (LDH), aspartat transferaz (AST), alanin transferaz (ALT) ve kreatin kinaz (CK) yükselir. Metabolik asidoz ortaya çıkar ancak tüm bu değerler AMİ'ye özgül değildir ve ancak barsak nekrozunun geliştiği geç dönemde ortaya çıkarlar (20, 24, 26, 59, 62, 63). Hastaların yarısında serum amilazı yükselir. İskemik hasarda hücre içi fosfatın dolaşıma salınması sebebiyle de serum fosfat seviyeleri artmaktadır. Serumda ve peritoneal sıvıda inorganik fosfat düzeyinde artış irreversibl iskemi bulgusudur (63, 64).

2.6.2. Radyografi

Direkt karın grafilerinde spesifik olmayan görüntüler görülür (27). Düz karın grafisinde, sıvı dolu barsak lümeni nedeniyle gazsız barsak görünümü, ince barsaklarda genişleme, asit ve portal sistemde gaz görülebilirse de tüm bunların görülme olasılığı %20-30'dur. Karın grafileri tanıdan ziyade diğer potansiyel karın ağrısı nedenlerini ekarte etmeye yöneliktir. MVT'de barsak duvarında kalınlaşma izlenebilir. İntestinal pnömatozis ve portal vende gaz görülmesi genellikle mezenterik iskemi sonucu meydana gelir. Gazın gastrointestinal sistemdeki (GİS) bir hasar sonrası portomezenterik sirkülasyona girdiği düşünülmektedir. Bu ise kötü prognostik faktördür (25, 65, 66).

Doppler USG, özellikle SMA ve çölyak trunkusun görüntülenmesi açısından önemlidir, ancak SMA tıkanmalarının çok azında tanı koydurucudur. Akut olaylarda tanı koyduruculuğu düşer. Ana damarların distalindeki emboliyi göstermede ve NOMİ tanısında yeterli değildir. Ciddi arteriyel stenoz görülmesi barsak iskemisi tanısı koymada yeterli değildir. SMA kan akımının dakikada 300-1200 ml arasında değişen çok geniş normal aralığı, Doppler USG'nin tanısal değerini kısıtlamaktadır. Doppler USG'nin, SMA darlığını saptayabileceği ama barsak hakkında bilgi veremeyeceği ve tüm bunların USG'yi yapan kişinin tecrübesine ve cihazın kalitesine de bağlı olduğu unutulmamalıdır. USG' nin AMİ'de mezenterik damarların değerlendirilmesinde, özgüllüğü %92-100 yüksek olmasına karşın duyarlılığı %80 olarak bulunmuştur. Kronik intestinal anginada bir tarama testi olarak kullanılabilir (23, 26).

Bilgisayarlı tomografi (BT) akut mezenterik iskemide erken dönemde tanı koydurucu değildir. Barsak duvar kalınlığında artma, dilate, içi sıvı ile dolu barsak ansları, mezenterde ödem, mezenterik venlerin dolgunlaşması ve asit, BT'nin nonspesifik bulgularıdır. Spesifik bulgular arasında ise; barsak duvarı içinde ve mezenterik ven veya portal ven içinde hava bulunması sayılabilir (11, 65). Spesifik bulgular transmural nekroz gelişmesinden sonra ortaya çıkan geç döneme ait bulgulardır. AMİ tanısında, BT önemli bir role sahip olmakla birlikte, mezenterik damarlarda tromboemboli, barsak duvarında

veya portal vende gaz ve barsak duvarı değişiklikleri gibi spesifik bulgular görülmez ise AMİ, GİS'in inflamatuvar veya neoplastik hastalıkları ile karışabilir. Diğer spesifik olmayan bulgular ise tromboembolizm, ince barsak ileus ve tümörleri ile vaskülit, inflamatuvar hastalıklar, travma, ilaç veya radyoterapi sonrası da görülebilir (67).

Bilgisayarlı tomografi, MVT'de en etkili görüntüleme yöntemidir. En çok görülen bulgu SMV içinde trombüs izlenmesidir. Portal ve splenik ven içinde de trombüs varlığı gösterilebilir. MVT'de BT bulgusu olarak barsak duvarında kalınlaşma ve pnömatozis de görülebilir. Venöz tromboz ve iskemi varlığında BT'nin duyarlılığı %100'e yakındır. MR'ın duyarlılığı da %100'e yakın olmakla birlikte daha pahalıdır (26). Son yıllarda geliştirilen MR anjiyografi, sinefaz kontrast manyetik rezonans görüntülemesi ve invivo manyetik rezonans oksimetri yöntemleriyle AMİ'nin ve KMI'nin tanısında invaziv anjiyografik incelemelere yakın duyarlılık ve özgüllükte sonuçlar alınmaktadır. Portal veya mezenterik ven trombozu olan hastalarda MR anjiyografi ile trombozun gösterilmesinde duyarlık %100, özgüllük %98 ve doğruluk %99 olarak bildirilmiştir (23, 68). Hem tıkaçıcı hem de tıkaçıcı olmayan AMİ'nin tanısında ve tedavisinde temel yöntem anjiyografidir. Anjiyografi; emboli, trombüs veya spazmın mevcut olup olmadığını, mezenterik dolaşımın yeterli olup olmadığını ve ameliyatta ne yapılacağını gösterir (20, 23, 24, 26, 28, 37, 69).

Anjiyografi hastanın hipovolemisi düzeltildikten sonra yapılmalıdır çünkü tıkaçıcı olmayan mezenterik iskemili bir hastanın anjiyografik bulgularıyla, hipotansif, hipovolemik bir hastadaki anjiyografik bulgular benzerdir. SMA, İMA ve çölyak damarların aortadan çıktıkları yer için lateral, daha distalin ve kollaterallerin görüntülenmesi için ön arka görüntüler elde edilmektedir. (23, 24, 26, 27). Anjiyografide SMA embolisi, distale olan akımı kısmen ya da tamamen engelleyen, keskin konturlu, yuvarlak dolma defekti şeklinde görülür. SMA anjiyografisi ile geç dönemde venöz dönüşün görüntülenmesi, MVT için çok duyarlı bir yöntem değildir (26, 29, 30).

Erken anjiyografide NOMİ için 4 tanı kriteri vardır;

a) SMA dallarının çıkışında darlık

- b) SMA dallarında sosis dizisi görünümlü genişleme ve daralmalar
- c) Mezenterik arkusun spazmı
- d) Duvar içi damarların doluşunda bozukluk (23, 24, 26).

Akut mezenter iskemi tahmin edilenden daha sık görülen bir hastalıktır. Bu nedenle hastalıktan şüphelenilen durumlarda erken tanı ve trombolitik tedavi için acil anjiyografik inceleme yapmaktan kaçınılmamalıdır (34).

2.6.3. Diagnostik Periton Lavajı ve Laparoskopi

Bilgisayarlı tomografi ve Doppler USG gibi tanı yöntemlerinin yeterli olmadığı merkezlerde tanı aşamasında parasentez yapılabilir. Parasentez yapılıncaya serösanginöz bir sıvı varlığı görülür. Barsak dokusunun canlılığını izlemek için diagnostik periton lavajı (DPL) ve tanısız laparoskopi yapılabilir (26, 27). Laparoskopi, anjiyografinin kontrendike olduğu durumlarda yararlı olabilir. Ancak seroza hala normal görünümdeyken gelişmiş olan mukozal nekrozu (erken dönem) atlayabilir. Ayrıca AMİ'den şüphelenilen hastalarda laparoskopi potansiyel olarak tehlikeli olabilir çünkü intraperitoneal basınç 20 mmHg'yi aştığında SMA'nın kan akımı azalmaktadır (23).

2.7. Tedavi

Akut mezenterik iskemi tanısı konan hastaya, ilk yapılması gereken sıvı-eloktrolit dengesinin ve asidozun düzeltilmesidir. Barsak iskemisi, bakteriyel translokasyon ve sepsise yol açtığı için geniş spektrumlu antibiyotikler verilmelidir. Sıvı dengesinin takibi için santral kateter ve monitörizasyon, foley sondası ve nazogastrik sonda uygulanır. Sistemik heparin tedavisi trombüsün dokuda ilerlemesini önlemek amacıyla hemen başlanır. Peritoneal irritasyon bulgularının gelişmediği olgularda trombolitik tedavi denenebilir. NOMİ olgularında özellikle seçici SMA kateterinden vazodilatatörlerin verilmesi yararlıdır. Bu amaçla en çok papaverin kullanılır ve saatte 30-90 mg olarak verilir. Hastanın kullandığı NOMİ'ye neden olabilecek dijital veya alfa adrenerjik ajanlar kesilir ve mutlaka heparinizasyon yapılır.

Akut arteriyel olguların çoğunda cerrahi girişim kaçınılmazdır. Müdahale mezenterik akımın yeniden sağlanmasına yönelik olmalıdır. Böylece beslenmesi sınırda olan barsak duvarının perfüzyonu sağlanarak daha kısa bir barsak segmenti rezeke edilebilir. Ancak ciddi doku ölümünün izlendiği segmentler rezeke edilerek toksik kaynak uzaklaştırılmalıdır. Tıkanma nedeni emboli ise SMA'ya transvers bir kesi yapılarak Fogarty kateteri ile embolektomi gerçekleştirilir. Yeniden kanlanma sağlandıktan sonra barsak renginin ve mezenterik arterdeki nabzın geri dönmesi önemli olmakla birlikte tek başına yeterli değildir. Çoğu vakada 24-36 saat sonra hem geri kalan barsakların canlılığını ve hem de anastomoz sağlığını değerlendirmek açısından "second-look" girişimi önerilmektedir. Akut SMA trombozuna yaklaşım daha karmaşıktır. Çünkü altta yatan aterosklerotik lezyon basit bir trombektomiden ziyade aortomezenterik by-pass, SMA endarterektomisi veya SMA reimplantasyonu gibi yeniden damarlanma girişimlerini zorunlu kılar. Doku ölümünün olmadığı ya da kronik mezenterik tıkanmalarda, sentetik greft ile daha uzun süreli açıklık oranları bildirilmiştir. Barsakta doku ölümü ve peritoneal kirlenme olduğundan otojen bir By-pass materyali (safen ven) ile supraçölyak aorta ile SMA arasına antegrad bir By-pass veya infrarenal aorta ile SMA arasına retrograd bir by-pass tercih edilmelidir. Ameliyatta belki de en önemli aşama yeniden kanlanma sonrası barsak canlılığının saptanmasıdır. Serozada renk değişikliği ve barsak peristaltizminin varlığı önemli ancak kesin olmayan parametrelerdir. Mezenterik arkusta elle nabzın alınması ve doppler ile nabız sinyalinin alınması önemli bulgulardır. İntravenöz fluoressein infüzyonu sonrası Wood lambası altında yapılan inceleme, peroperatif (perop) canlılık saptanması açısından en iyi yöntemdir. Ancak bu olanağı pek çok ameliyathanede bulmak mümkün değildir. Ameliyat sonrası rutin olarak antikoagülan tedavi uygulanan tek iskemik barsak hastalığı mezenterik venöz trombozudur. Çünkü tekrarlama olasılığı sıktır (24, 26).

2.8. Prognoz

Akut mezenterik iskeminin tanısında son yıllardaki ilerlemelere rağmen morbidite ve mortalite oranları hala %50-70 düzeyindedir (14). Yaşam oranını belirleyen en önemli faktör, barsak nekrozu ve peritonit gelişmeden önce

tanının konmasıdır. Prognozu etkileyen en önemli faktör iskemi süresinin uzunluğu ve yapılan barsak rezeksiyonlarının genişliğidir. 12 saatten önce teşhis konulan hastalarda barsak canlılığı %100, 12-24 saat arası %56, 24 saatten fazla olan olgularda sadece %18 olarak bildirilmiştir. 24 saat içinde tanı konan hastalarda yaşam şansı %60 iken, 24 saatten sonra bu oran %30'a düşmektedir. Peritoneal bulgular gelişmeden önce, anjiyografi ile erken tanı konabilirse sağ kalım %90'dan fazladır. Ölüm nedenleri geniş barsak nekrozu, rekürren SMA embolisi veya trombozu, diğer alanlara emboli, kardiopulmoner yetmezlik ve intestinal hemorajidir (24, 26, 27).

2.9. Karnozin

Karnozin (beta-alanil-L-histidin) biyolojik olarak aktif bir dipeptiddir (70, 71). Doğal karnozin (KAR) deriveleri, KAR ilişkili dipeptitler (CRCs) veya aminoaçilhistidin dipeptitleri olarak da adlandırılmaktadırlar. Bunlar; KAR (beta-alanil-L-histidin), homokarnozin (gama-aminobutiril-L-histidin), anserin (beta-alanil-L-l-metil-histidin), balain, ophidin, beta-alanil-L-3-metil histidindir.

Karnozinin serbest radikaller ve aldehitler için toplayıcı (scavenger) olduğu, proteinlerdeki oksidatif değişimleri baskıladığı, iki değerlikli metal iyonlarıyla kompleks oluşturduğu bildirilmiştir (70-73). Özellikle beyin, iskelet ve kalp kası gibi uyarılabilen dokularda (74-76) yüksek konsantrasyonlarda bulunmasına karşın, lenste, midede ve böbrekte de yaygın olarak bulunmaktadır.(74)

Karnozinin fizyolojik fonksiyonları ; KAR'in hücreleri oksidatif stres hasarına karşı koruyucu etkisinden başka; kültüre edilmiş hücrelerin yaşam sürelerini uzattığı, yaşlı hücreleri gençleştirdiği, hücreleri hipoklorit, MDA ve amiloid peptidin toksik etkilerine karşı koruduğu, proteinlerin ve protein-DNA'nın glikasyonunu ve protein-protein çapraz bağlanmayı inhibe ettiği ve hücresel homeostazın korunmasına yardımcı olduğunu göstermiştir. Ayrıca KAR, yaşlanmaya bağlı olarak ortaya çıkan görme bozukluklarını geciktirmekte ve kataraktı da etkili bir şekilde önlemektedir (73).

Kataraktlı hayvanlarda KAR konsantrasyonu düşük bulunmuştur. Düşük KAR konsantrasyonunda, kataraktın şiddeti yüksektir. Yüksek oranda kolesterol içeren diyetle beslenen tavşanlara, KAR yüklemesi yapılırsa, ateroskleroz ve katarakta karşı koruma bir hayli artmaktadır. Karnozinin yaşlanmaya karşı etkisi (diyetle KAR alındığında) hem hücre kültürlerinde, hem de çeşitli hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (71).

Karnozinin antioksidan özellikleri; Karnozin, suda eriyebilen hayvansal dokuların doğal bir metabolitidir. Reaktif oksijen türlerini temizleyici fonksiyonundan dolayı, antioksidan özelliğe sahiptir. Antioksidan özelliğinin yanı sıra, membran koruyucu rolü de vardır. Suda çözünebilen serbest radikalleri temizlerken, hücre membranını lipid peroksidasyonundan korur (71,73).

Karnozin, suda erime özelliğine bağlı olarak, suda çözünen oksidasyon mediatörlerinin (metaller ve oksijen radikalleri) yüksek olduğu sitozolde fonksiyon görür. Hidroksil (OH⁻) ve süperoksit (O₂) radikallerinin ve çok kuvvetli olarak da singlet oksijen molekülünün temizleyicisidir (73). Fujii ve arkadaşları yaptığı böbrek i/R modelinde KAR verilmesinin, sempatik sinir aktivitesini ve böbrekte oluşan iskemi reperfüzyon hasarını azalttığını bulmuşlardır (74). Stvolinsky ve arkadaşları beyin iskemisi oluşturulan deneklerde KAR' in nöroprotektör etkisi olduğunu göstermişlerdir (77). Hipkiss KAR' in MDA toksisitesine karşı sıçan beyin endotel hücrelerini koruduğunu bildirmiştir (78). Lee ve arkadaşları izole sıçan kalp reperfüzyon hasarına karşı KAR' in koruyucu etkisi olduğunu göstermiştir.(75).

Kang ve ark.ları kültür ortamında karaciğer epitelyal hücrelerinde 12-Otetradecanoylphorbol-13-acetate ve hidrojen peroksitin neden olduğu DNA fragmentasyonunu KAR' in engellediğini bulmuştur. Buna neden olarak KAR' in lipid peroksidasyonunu inhibe ettiğini, süperoksit dismutaz ve/veya serbest radikal temizleyici özelliğine sahip olmasına bağlı olduğunu bildirmişlerdir (76).

Birçok antioksidanın amacı, dokulara serbest radikallerin girişini engellemektir, fakat ilk savunmanın aşılmasından sonra etkili değildirler. Karnozin sadece korumada değil, serbest radikallerin reaksiyonlarıyla oluşan

tehlikeli bileşiklere karşı da etkilidir. Böylelikle dokuları ikinci bir kimyasal etkiden korumaktadır. Örneğin; yüksek reaktiviteye sahip lipid peroksidasyonun son ürünü olan MDA, serbest radikal reaksiyonlarının tehlikeli bir ürünüdür ve KAR tarafından bloke edilebilir. MDA, eğer kontrol edilemezse, enzimleri, lipitleri ve DNA' yı hasara uğratarak; eklem inflamasyonu, ateroskleroz, katarakt oluşumu ve yaşlanmada rol oynar. Karnozin MDA ile reaksiyona girerek MDA' yı inaktifleştirir ve böylece proteinlerdeki aminoasitleri korur (78). Karnozin, kültüre edilmiş rat beyin endotel hücrelerini MDA toksitesine, insan lenfositleri ve fibroblastlarını asetaldehit ve formaldehite karşı, yine kültüre edilmiş insan fibroblastlarını, lizin/deoksiriboz ile inkübe edilmesiyle oluşan AGE' lere karşı korumaktadır (73).

Bu bilgilerin ışığı altında literatürde KAR 'in Superior mezenterik arter oklüzyonu oluşturulmuş ratlarda Karnozinin iskemi/reperfüzyon hasarı üzerine etkisi ile ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Biz ise çalışmamızda karnozinin antioksidan özelliğinin Süperior mezenterik arter oklüzyonu oluşturulmuş ratlarda Karnozinin iskemi/reperfüzyon hasarı üzerine koruyucu etkilerini araştırdık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları

Bu deneysel çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi T.I.C.A.M. (Tıbbi ve Cerrahi Araştırma Merkezi) laboratuvarında 05.09.2012 tarihli 287 sayılı etik kurul kararıyla yapıldı. Süperior mezenterik arter oklüzyonu oluşturulmuş ratlarda Karnozin'in iskemi/reperfüzyon hasarına koruyucu etkisi konulu çalışmamızda bir gecelik açlığı takiben (sadece su içmelerine izin verilerek), 50mg/kg intramuskuler ketamine (Ketalar; Parke-Dawis, Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) ve 10mg/kg xylazine (Rompun; Bayer AG, Leverkusen, Almanya) kullanılarak, cinsiyet farkı gözetilmeksizin 200-250 gram ağırlığındaki 30 adet Sprague-Dawley türü farelere anestezi verildi. Cerrahi sırasında hayvanların spontan olarak solumaları sağlandı. Vücut sıcaklıklarının 37 °C civarında tutulabilmesi için bir ısıtıcı lamba kullanıldı. Ameliyat sonunda farelerin dehidrate olmalarının önlenmesi amacıyla subkutan yoldan 10 ml ringer laktat solusyonu verildi. Karın bölgesi traş edildikten sonra %10 povidon iyodür solusyonuyla iki kez silindi ve asepsi kurallarına uyularak steril aletlerle ameliyata başlandı. Orta hat laparatomisiyle batına girildi ve süperior mezenterik arter (SMA) ortaya konuldu.

3.2. Çalışma Grubu ve Cerrahi Teknik

Fareler rastgele seçilerek her biri on hayvandan oluşan üç grup oluşturuldu.

Grup 1'de (kontrol grubu) SMA izole edilerek ortaya konuldu ancak bağlanmadı.

Grup 2'de (iskemi / reperfüzyon sham grubu) SMA izole edilerek aortadan çıktığı yerin hemen distalinden 60 dakika klempe edildi sonrasında 120 dakika reperfüzyon uygulandı.

Grup 3'te (intestinal iskemi /R + karnozin grubu) ise SMA izole edilerek aortadan çıktığı yerin hemen distalinden klempe edildi sonrasında 120 dakika reperfüzyon öncesinde karnozin 50 mg/kg i.p. olarak uygulandı.

Bu işlem sonucunda ince barsaklar, çekum ve sağ kolonda soluklukla ve nabız yokluğuyla doğrulanan iskemi elde edildi.

Daha sonra, batın insizyonları 3/0 poliglaktin sütürlerle (Vicryl, Ethicon, İngiltere) iki kat olarak kapatıldı.



Şekil 3. SMA izolasyonu

Reperfüzyondan 24 saat sonra tüm hayvanlara 50mg/kg intramuskuler ketamine (Ketalar; Parke-Dawis, Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) ve 10mg/kg xylazine (Rompun; Bayer AG, Leverkusen, Almanya) kullanılarak anestezi verilerek sakrifiye edildiler. İskemi/reperfüzyona bağlı intestinal hasarı araştırmak üzere terminal ileumdan doku örnekleri ve intrakardiyak olarak kan örnekleri alındı.

3.3. Histolojik Teknikler

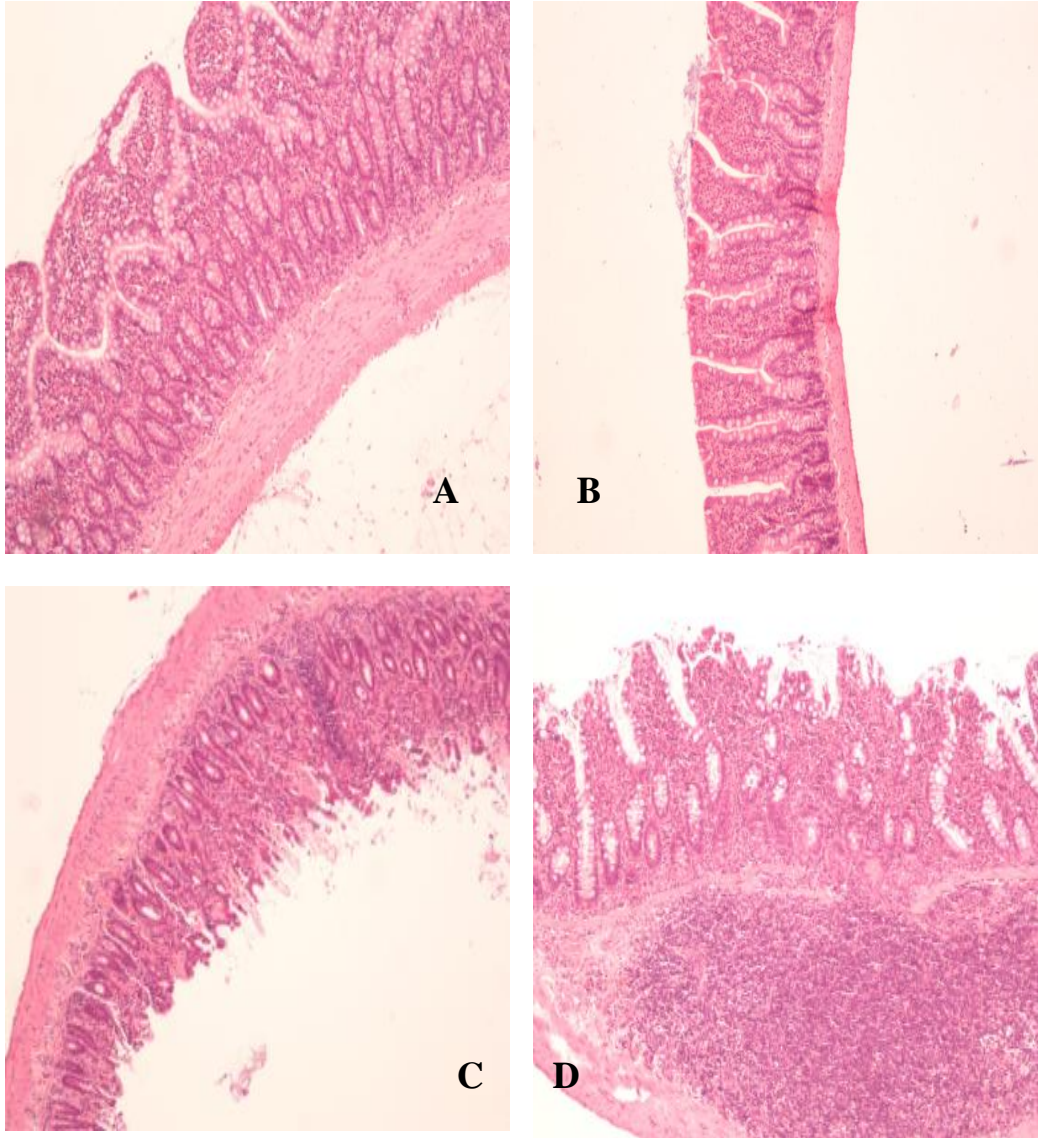
Grup 1 (kontrol), grup 2 (sham), grup 3 (İ/R+Karnozin) gruplarını oluşturan tüm ratlardan terminal ileum örnekleri alındı. Alınan örneklerin % 10'luk formalin içinde 48 saat süre ile fiksasyonları sağlandı. Fiksasyonları sağlanan örnekler fiksatifin çökmesini engellemek amacıyla 3-4 saat çeşme suyunda yıkandı.



Şekil 4. iskemi oluşturulmuş ratlarda terminal ileum spesmenleri

Çeşme suyuyla yıkanan doku parçaları daha sonra sırasıyla kademeli olarak %70'lik, %80'lik, %90'lık ve %96'lık alkol serilerinde 45'er dakika bekletilerek dehidratasyonları sağlandı. Dehidratasyonlarının ardından örnekler şeffaflandırılmak üzere 2 kez 20'şer dakika ksilolde bekletildi. Terminal ileum örneklerinin şeffaflanmalarının ardından etüv içinde 65°C 'de eritilmiş parafine alınarak 60 dakika süreyle üç ayrı parafinde bekletildi. Parafinize edilen dokular ayrı ayrı parafin içeren kasetlere gömülerek bloklandı ve kesit alınmaya hazır duruma getirildi. Parafin bloklardan kesitlerin alınmasında kullanılacak mikrotom bıçağı buzdolabında soğutularak, mikrotom aracılığı ile her bir örnekten 5'er mikrometre kalınlığında doku kesitleri alındı. Kesitlerin 45°C 'de su banyosunda açılmaları sağlanarak temiz lamalar üzerine alınmasından sonra etüv içinde 1 saat süre ile bekletilmeleri sağlandı. Preparatlar 1'er saat süre ile iki ayrı ksilolde tutulup deparafinizasyonları sağlandıktan sonra boyama aşamasına geçildi. Kesitlerin boyanmasında Hematoksilin-Eosin (HE) ikili boyası kullanıldı. Deparafinizasyonu yapılmış olan doku kesitleri 5'er dakika süreyle %96, %90, %80, %70'lik alkollerde ve distile suda bekletildi. Kesitler Hematoksilin ile 2 dakika ve Eosin ile 10

dakika boyandı. Çeşme suyu ile fazla boyası alınan kesitler hızla alkol serilerinden geçirilip dehidratasyonları sağlandı. Dokular iki ayrı ksilolde 30'ar dakika tutularak şeffaflaştırıldı ve şeffaflanan dokular daha sonra entellan ile kapatılarak ışık mikroskopik düzeyde Olympus BH-2 mikroskop ile değerlendirmeleri yapılarak terminal ileum örneklerini içeren tüm preperatların Olympus DP-70 digital kamera ile fotoğrafları çekildi.



Şekil 5.A. Kontrol grubunda normal mukoza (H&E, X100)

Şekil 5.B. Sham grubunda villus uçlarında subepitelyal boşluk (H&E, X100)

Şekil 5.C. Sham grubunda kript tabakası hasarı (H&E, X100)

Şekil 5.D. İ/R + Karnozin grubunda villuslarda subepitelyal boşluk ile birlikte orta derecede ayrışma (H&E, X100)

Genel Histolojik Değerlendirme

Mukozal hasar Park/Chiue histolojik skorlama sistemine ile derecelendirilmiştir (79).

Chiu

Grade 0: Normal Mukoza

Grade I: Villus apeksinde subepitelyal konjesyon

Grade II: Villus Tabanına yayılan subepitelyal konjesyon.

Grade III: Birkaç villus tepesinde ülserasyon , yaygın subepitelyal konjesyon.

Grade IV: Villusta ülserasyon, Lamina propriada dilate kapillerler.

Grade V: Lamina propriada hemoraji, ülserasyon

Park

Grade VI: Kript tabakası hasarı

Grade VII: Transmukozal infarkt

Grade VIII: Transnural infarkt

Kan Örnekleri

İskemi reperfüzyonun sistemik etkilerini göstermek için kan örneklerinden serbest radikal metaboliti olan malonyldialdehide (MDA) seviyeleri ve sistemik etkileri göstermek için Kan üre azotu (BUN), Kreatinin (Cr), Potasyum (K), Kreatinin kinaz (CK), fosfor (P), değerleri çalışıldı.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Tüm veri analizleri SPSS 15.0 ve SigmaStat 3.1 paket programları ile yapılmıştır. Sürekli nicel veriler; n, ortalama ve standart sapma olarak, nitel veriler ise n ve oran olarak ifade edilmiştir. Bağımsız gruplardan oluşan ve normal dağılım gösteren sürekli veri grupları, One-Way ANOVA ile analiz edilmiş olup normal dağılım göstermeyen değişkenlerden oluşan veri gruplarına Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. $P < 0.05$ olasılık değerleri önemli olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Histolojik Bulgular

Tüm deney gruplarını oluşturan ratların terminal ileum örneklerinin ışık mikroskobu ile yapılan incelemelerde aşağıda verilen bulgular gözlenmiştir.

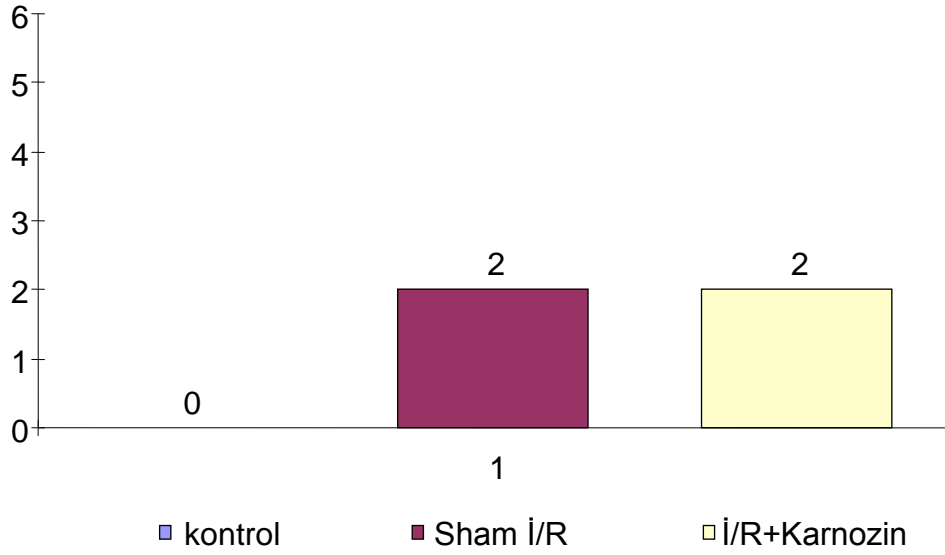
Çalışmamızda terminal ileum spesmenlerindeki hasar Park / Chiue histolojik skorlama sistemine göre derecelendirilmiştir.

Çalışmamızda kontrol grubu hayvanlarının tümünü ince bağırsaklarında normal mukoza tespit edilmiştir. Sham grubunda ise ince bağırsaklarda 2 hayvanda normal mukoza, 1 hayvanda villus apeksinde subepitelyal konjesyon, 2 hayvanda villus tabanına yayılan subepitelyal konjesyon, 1 hayvanda birkaç villus tepesinde ülserasyon, yaygın subepitelyal konjesyon, 1 hayvanda lamina propriada hemoraji, ülserasyon 2 hayvanda kript tabakası hasarı izlenmiştir. Çalışmamızda iskemi/reperfüzyon + karnozin grubunda ise ince bağırsaklarda 2 hayvanda normal mukoza, 1 hayvanda villus apeksinde subepitelyal konjesyon, 3 hayvanda villus tabanına yayılan subepitelyal konjesyon, 3 hayvanda birkaç villus tepesinde ülserasyon, yaygın subepitelyal konjesyon ve 1 hayvanda lamina propriada hemoraji, ülserasyon izlenmiştir.

Medyan değerler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde kontrol grubu ile İ/R ve İ/R + karnozin grubu arasında anlamlı farklılık izlenmiştir ($p < 0,05$). Fakat İ/R ile İ/R + karnozin grubu karşılaştırıldığında %25-75 değerlerine bakıldığında iyileşme görülmekle birlikte medyan değerlerin istatistiksel incelenmesinde anlamlı farklılık **izlenmemiştir** ($p > 0,05$).

Tablo 1. İntestinal hasarın patolojik değerlendirilmesi

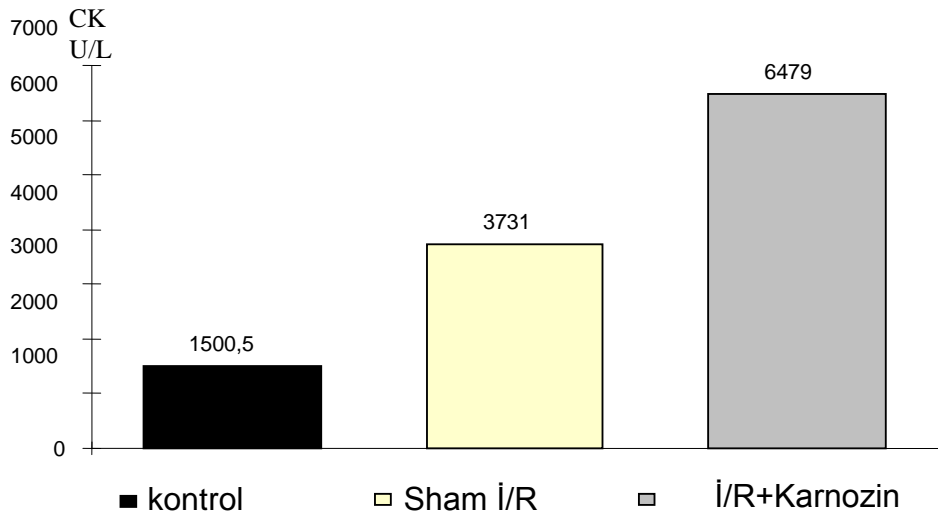
	Medyan	% 25-75	P
A (control)	0	0-0	p<0.005
B (sham İ/R)	2	0-5	
C (İ/R + karnozin)	2	1-3	



Şekil 6. İntestinal hasarın patolojik değerlendirilmesi

4.2. Laboratuvar Bulguları

Kreatin kinaz (CK) değerlerinin medyan değerlerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde tedavi grupları arasındaki medyan değerlerdeki farkın miktarı rastgele seçimdeki değişkenliğe bağlı fark olasılığını dışlayacak kadar büyük fark değildir. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık **izlenmemiştir** (P = 0,206) .



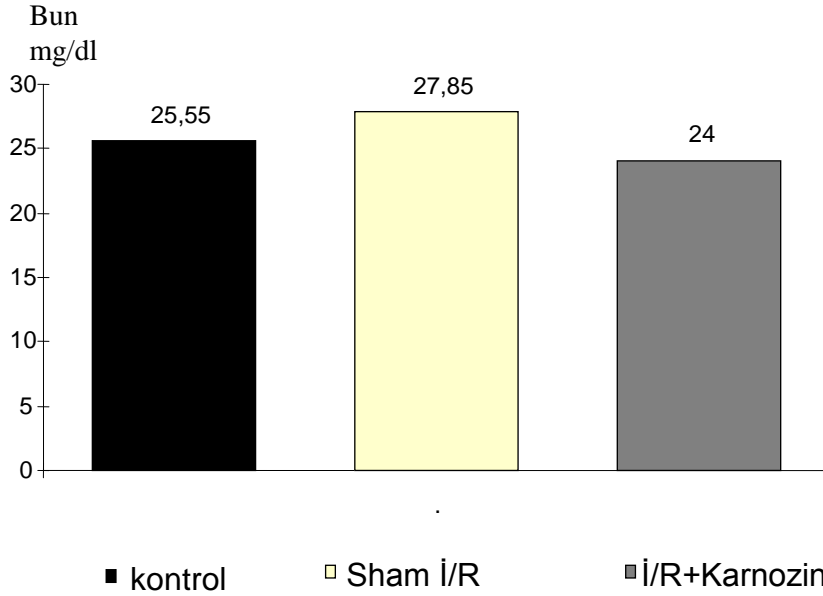
Şekil 7. İRH'na karnozin tedavisinin CK değerlerine etkileri

Kan üre azotu (BUN) değerlerinin İ/R ile İ/R + karnozin grubu karşılaştırıldığında medyan ve %25-75 değerlerine bakıldığında iyileşme

görülmele birlikte medyan değerlerin istatistiksel incelenmesinde anlamlı farklılık **izlenmemiştir** ($p=0.460$).

Tablo 2. İRH'na karnozin tedavisinin BUN değerlerine etkileri

	Medyan	% 25-75	P
A (control)	25,55	23,90-31,10	p=0.460
B (sham İ/R)	27,85	25,20-31,80	
C (İ/R + karnozin)	24,00	15,80-29,70	

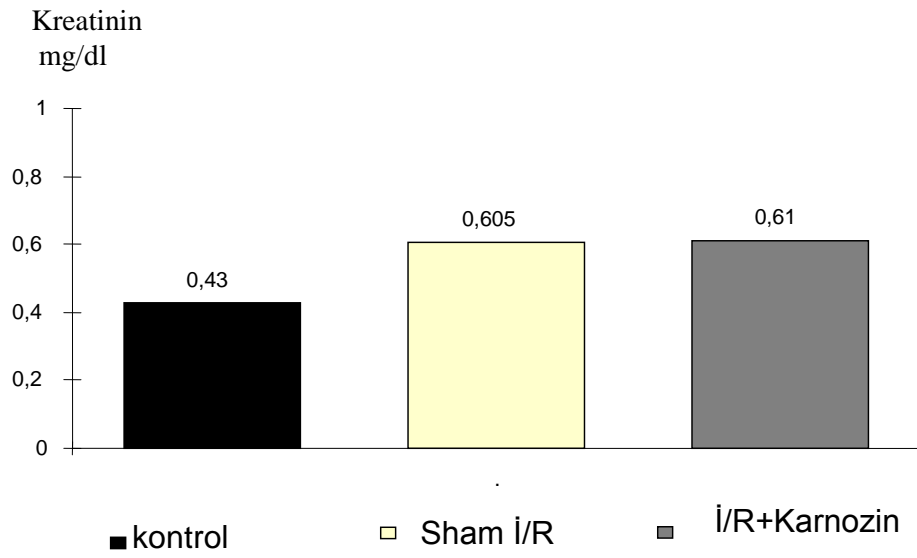


Şekil 8. İRH'na karnozin tedavisinin BUN değerlerine etkileri

Kreatinin değerlerinin medyan değerleri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde kontrol grubu ile İ/R ve İ/R + karnozin grubu arasında anlamlı farklılık izlenmiştir ($p < 0,006$). Fakat İ/R ile İ/R + karnozin grubu karşılaştırıldığında %25-75 değerlerine bakıldığında iyileşme görülmekle birlikte medyan değerlerin istatistiksel incelenmesinde anlamlı farklılık **izlenmemiştir** ($p > 0,05$).

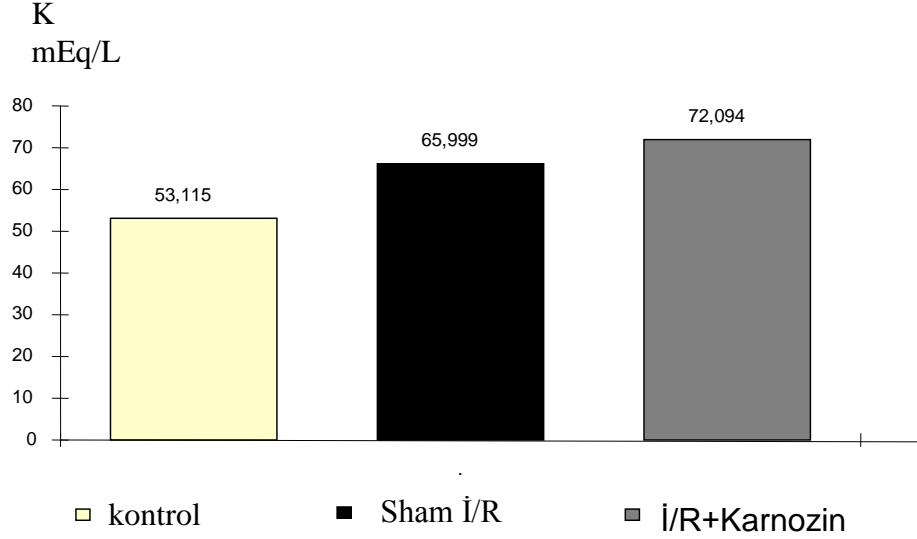
Tablo 3. İRH'ına karnozin tedavisinin kreatinin değerlerine etkileri

	Medyan	(25-75)	P
A (control)	0.43	0.41-0.45	P<0.006
B (sham İ/R)	0.605	0.56-0.7	
C (İ/R + karnozin)	0.61	0.48-0.69	



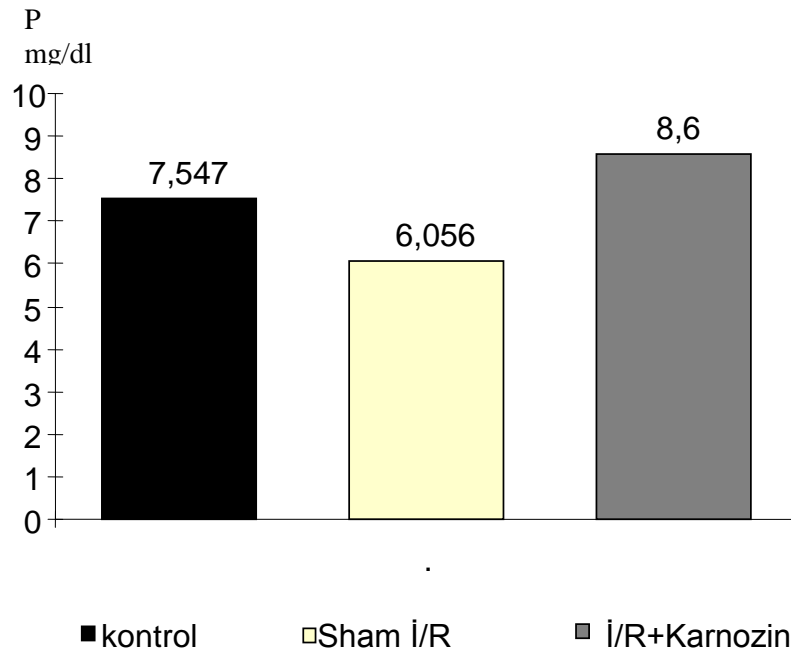
Şekil 9. İRH'ına karnozin tedavisinin kreatinin değerlerine etkileri

Potasyum (K) değerlerinin medyan değerlerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde tedavi grupları arasındaki median değerlerdeki farkın miktarı rastgele seçimdeki değişkenliğe bağlı fark olasılığını dışlayacak kadar büyük fark değildir. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık **izlenmemiştir** .(P = 0,241).



Şekil 10 İRH'na karnozin tedavisinin K değerlerine etkileri

Fosfor (P) değerlerinin ortalamasının istatistiksel olarak incelenmesinde kontrol grubu ile İ/R + karnozin grubu arasında anlamlı farklılık izlenmiştir ($p < 0,036$). Kontrol grubu ile İ/R ve İ/R ile İ/R + karnozin grubu arasında anlamlı farklılık **izlenmemiştir**.

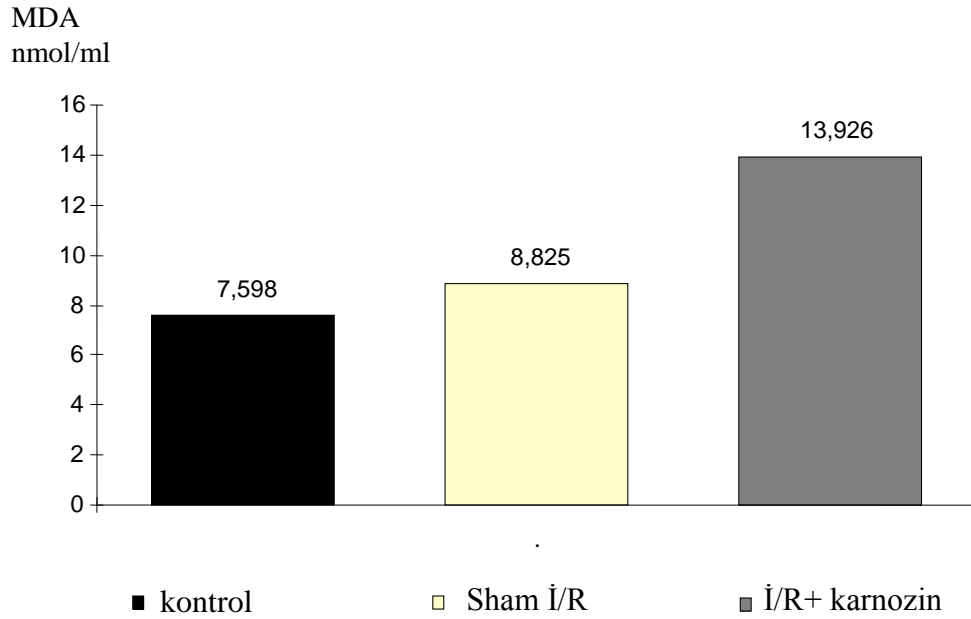


Şekil 11. İRH'na karnozin tedavisinin P değerlerine etkileri

Malonyldialdehide (MDA) değerlerinin medyan değerleri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde kontrol grubu ile İ/R + karnozin grubu ve İ/R ve İ/R + karnozin grubu arasında anlamlı farklılık **izlenmiştir** ($p < 0,001$).

Tablo 4. İRH'ına karnozin tedavisinin MDA değerlerine etkileri

	Medyan	% 25-75	P
A (kontrol)	7.598	6.942-8.084	p<0.001
B (sham İ/R)	8.825	8.465-9.354	
C (İ/R + karnozin)	13.926	12.169-14.783	



şekil 12. İRH'ına karnozin tedavisinin MDA değerlerine etkileri

5. TARTIŞMA

Akut mezenter iskemi, tanı anında mortalitenin yüksek olduğu bir hastalıktır. Mortalite oranının bu kadar yüksek olmasının nedenlerinin başında bağırsaklarda doku ölümü oluşmadan önce tanının konulmasındaki güçlük ve gecikme gelir. Yaşam oranını belirleyen en önemli faktör, bağırsaklarda nekroz ve peritonit gelişmeden önce tanının konmasıdır. İlk 24 saat içinde tanı konan hastalarda yaşam olasılığı %60 iken, 24 saatten sonra tanı konanlarda bu oran % 30'a düşmektedir. Geç tanı konulan hastalarda geniş ince bağırsak ve hatta kolon rezeksiyonları gerekir. Yaşayan hastaların çoğunda beslenme için yeterli bağırsak bölümünün kalmadığı kısa bağırsak sendromu ortaya çıkar. Hücre ölümü ve organ yetmezliği ile birlikte olan iskemik hasar genellikle dokunun oksijen ve diğer metabolitlere olan ihtiyacının dolaşım tarafından sağlanamaması ve oluşan artık ürünlerin yine dolaşım tarafından uzaklaştırılmaması sonucu oluşur. Sonuçta akut hücresel şişme, interstisyel ödem ve hücresel disfonksiyon meydana gelir. Dokunun tekrar kanlanması sağlanamazsa sonuç olarak hücresel ölüm gerçekleşir. Reperfüzyon sağlanması iskemik dokunun iyileşebilmesi için ön koşuldur. Ancak iskemik dokunun reperfüzyonu bir taraftan iskemi sırasında kaybolan bazı fonksiyonların geri gelmesini sağlarken bir taraftan da hücre kaybı devam ederek daha ileri hasarlara neden olmaktadır. Bu durum I/R hasarı olarak adlandırılan önemli bir klinik olaydır (32, 80). I/R hasarının mekanizması henüz tam aydınlatılmamış olmakla beraber arterlerin tıkanması ve reperfüzyonu sonucunda hasar mekanizmasında rol oynayan lokal ve sistemik kaynaklı serbest oksijen radikalleri, NO, transkripsiyon faktörleri, serotonin ve pankreatik proteazlar gibi sitotoksik metabolitler salınır ve nötrofil ile endotel hücreler arasındaki etkileşim artar (81). I/R'a bağlı doku hasarını başlatan en önemli faktör serbest oksijen radikalleri (SOR)'dir. Oksijenli solunum yapan tüm canlılar metabolizmaları sırasında fizyolojik olarak oksidatif stresle karşılaşılırlar. Dokuların tükettiği oksijenin büyük bir kısmı (%95) aerobik metabolizma için kullanılırken, %5'inin SOR'ne çevrildiği tahmin edilmektedir. Oksijenden üretilen en önemli reaktif türler arasında süperoksit anyonu (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikali (OH^\cdot), peroksinitrit anyonu ($ONOO^-$)

vardır. Bu radikaller membran hasarı, DNA yıkımı, proteaz aktivasyonu, lipid ve protein peroksidasyonu, takiben apoptozis ve nekrozla sonuçlanan hücre ölümüne neden olmaktadır (33). Hücrenin fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için oksijen kritik bir öneme sahiptir. Oksijen yokluğu, anaerobik metabolizma ve lokal laktik asit konsantrasyonunun artışına neden olur. Asidoz gelişir. Asidoz daha az enerji üretimine neden olur ve sonuçta hücre homeostazını devam ettirebilmek için gerekli olan enerjiden yoksun kalır (35). Dokular hipoksiye farklı sürelerde dayanıklılık gösterirler. Nöronal hasar iskemi oluşumundan sadece dakikalar sonra meydana gelirken çizgili kaslar saatler süren iskemiden etkilenmezler (36). Ratlarda iskemi reperfüzyon hasarını ve çeşitli ajanların bu hasarı önlemede etkinliklerini araştırmak amacıyla, in vivo olarak birtakım deneysel modeller geliştirilmiştir. Bu modellerde, mezenterik iskemi oluşturmak için, SMA'nın transeksiyonu ve oklüzyonu uygulanmıştır. Bununla birlikte, uygulanan iskemi ve reperfüzyon süreleri konusunda, modeller arasında farklılıklar bulunmaktadır. Daha derin bir iskemi oluşturmak için, kollaterallerin de akımının kesildiği modeller de çalışılmıştır.

Megison ve arkadaşları, sadece SMA oklüzyonunun yapıldığı durumlarda mezenterik akımın %83 oranında azaldığını, kollateral akımın da kesilmesiyle bu oranın %98 in üstüne çıktığını gösterdiler (82). SMA akımının %75 oranında 12 saat kesilmesi, ışık mikroskopuyla tanımlanabilen hiçbir değişikliğe yol açmadığı gösterilmiştir (83). Enzimatik ve nonenzimatik mekanizmalarla SOR'ların etkilerini ortadan kaldıran maddelerin etkileri deneysel ve klinik olarak gösterilmiştir. Bu amaçla Bryka-Owczarek ve ark. tavşanlarda deneysel ince bağırsak İ/R hasarı oluşturarak C vitamini, mannitol, N-Asetil sisteinin antioksidan özelliklerini karşılaştırmışlardır (84). Boyd ve ark. hamsterlerin ince barsaklarında 30 dk iskemi ve ardından 3 saat reperfüzyon yaptıkları deneysel çalışmada gama hidroksibiturat, allopürinol ve E vitamini uygulamışlardır (85). Bağırsak İ/R modeli sık kullanılan deneysel bir model olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu tür çalışmalarda birbiriyle çelişen sonuçlar olduğu görülmektedir. Ancak her şeye karşın ince bağırsak İ/R modelinin çalışılması kolay, klinik uygulamalarla örtüşen ve sonuçlarının objektif olarak değerlendirilebildiği bir model olduğunu düşünmekteyiz.

Yoshida ve ark. sıçanlarda splanknik bölgede 40 dk. iskemi ve 110 dk. reperfüzyon uygulayarak yaptıkları deneysel çalışmada ajan olarak E vitamini, taurin ve selenyum kullanmışlardır (86). İnce bağırsak İ/R hasarında etkinliklerini araştırmak amacıyla pentoksifilin, kafeik asit, melatonin, verapamil, nitrogliserin, allopürinol, trimetazidin, dopamin, dobutamin gibi ajanlar kullanılmış ve oksidatif strese karşı etkili oldukları gösterilmiştir. Ayrıca Dopaminin 0,2–5 µg/kg/dk dozlarında, splanknik alanda postsinaptik vasküler dopamin reseptörleri aracılığıyla vazodilatasyona neden olarak bölgenin perfüzyonunu artırdığı gösterilmiştir. Pentoksifilin İRH'ını önlemedeki rolünün araştırıldığı bir çalışmada bir saat iskemi, iki saat reperfüzyon uygulanmıştır (87). Çinkonun intestinal iskemi reperfüzyon sonrası oluşan hasarı önlemedeki etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada 60 dakika iskemi takiben 90 dakika reperfüzyon uygulanmıştır (88). Biz de çalışmamızda, öncül deneylerde intestinal iskemi reperfüzyon hasarı oluşumunun histopatolojik olarak tespit edilmesi üzerine 60 dakika iskemi ve 120 dakika reperfüzyon uyguladık. Reperfüzyon sonrası oluşan hücre hasarına yanıtı araştırmak amacıyla karnozin isimli maddeyi kullandık. Etkin maddeyi belirleme aşamasında yaptığımız literatür taramasında bu maddenin daha önce intestinal iskemi reperfüzyon hasarına karşı etkinliğinin test edilmemiş olmasına dikkat ettik.

Güldal Mehmetçik ve ark. ratlarda Tioasetemid (500 mg/kg intraperitoneal) ile oluşturulan karaciğer hasarında karnozin (250 mg/kg intraperitoneal) etkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada 1 gruba laparotomi yapıldı, 1 gruba sadece karnozin, 1 gruba sadece Tioasetemid (TAA), 1 gruba da Tioasetemid ve karnozin birlikte verildi. Karnozin grubunda AST, ALT, MDA düzeylerinde değişiklik izlenmedi. TAA verilen grupta AST, ALT, MDA düzeylerinde yükselme izlendi. Tioasetemid ve karnozin birlikte verilen grupta AST ve ALT değerlerinde belirgin düzelme olduğu fakat tamamen düzelmediği MDA değerinde ise kontrol grubuyla aynı değerlere geldiği görülmüştür. Mikroskopik incelemede TAA grubunda ortaya çıkan hepatositlerde dejenerasyon, sentrilobüler hepatosit nekrozu, nötrofil ve mononükleer hücre infiltrasyonu Tioasetemid ve karnozin birlikte verilen

grupta tamamen düzeldiği görülmüştür (89). Bizim çalışmamızda MDA değerlerinde artma izlenmiştir. Mikroskopik incelemede ise istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte bir miktar düzelme izlenmiştir.

John W. Lee ve ark. ratlarda kalp iskemi reperfüzyon modelinde karnozin ve histidin koruyucu etkisini karşılaştırmıştır. Çalışma sonucuna göre Karnozin ve histidin kalp foksionunda koruyucu etkisi gösterilmiştir. Karnozinin histidine göre 2 kat daha fazla düzelme sağladığını göstermişlerdir (75).

Toshihide Fujii ve ark. ratlarda yaptıkları çalışmada işlemde 2 hafta önce ratlara sağ nefrektomi uygulanmış, böbrek iskemi reperfüzyon modelinde karnozinin koruyuculuğunu araştırmışlar. İskemi öncesi 1 µg/kg İ.V. ve 10 µg/kg İ.V. ve iskemi sonrası 10 µg/kg İ.V. karnozin verilmiş. Sol böbrekte 45 dakika iskemi ve sonrasında reperfüzyon uygulanmış. Çalışmanın sonucunda doza bağımlı olarak karnozinin böbrekte meydana gelen medullar iç zonunda tübüllerde protein birikmesi, medullanın dış zonunda konjesyon, hemoraji ve tübüler nekroz gibi bulguların gelişmesini önlediğini gösterilmiştir. İskemi sonrası oluşan BUN ve kreatinin yüksekliğinin iskemi öncesi verilen karnozin sonrası doza bağımlı olarak iskemi/reperfüzyona bağlı böbrek disfonksiyonunu azalttığını gösterilmiştir. Reperfüzyon öncesi verilen karnozinin de böbrek disfonksiyonunu birmiktar düzelttiği fakat iskemi öncesi verilen karnozin kadar belirgin bir düzelme olmadığı görülmüştür (74).

Bizim çalışmamızda BUN ve kreatinin değerlerini incelediğimizde karnozin verilen grupta iyileşme görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Sergey Stvolinsky ve ark. yaptığı çalışmada ratlarda beyinde 45 dakikalık global iskemi öncesi karnozin vermişler ve karnozin verilmeyen gruba göre mortalitenin daha az olduğunu göstermişlerdir. Karnozin verilen grupta global iskemi sonrası mortalite oranı % 67 'den % 30 'a düşmüştür (77).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

İskemi/Reperfüzyon hasarı klinik uygulamalarda sıklıkla karşılaşılan bir olaydır. Miyokard infarktüsü travma ve travma cerrahisi, ortopedik cerrahi, kardiyovasküler cerrahi, transplantasyon cerrahisi, şok, sepsis, yanık, pankreatit, serebrovasküler olaylar, İ/R olayının görüldüğü durumlardan sadece bazılarıdır. Yapılan tüm cerrahi işlemler sırasında dokuların iskemisi ve bunu takiben bir reperfüzyon periyodu vardır. Süperior mezenterik arter tıkanması ise son yıllarda kardiyak hastalıklarda yaşam süresinin uzamasına bağlı olarak artmıştır. BT ve anjiografinin tanıda yaygın kullanılmasıyla erken teşhis oranının artması da AMİ'nin daha fazla görülmesinde etkilidir. İskemi reperfüzyon hasarını önlemek ve iskemi reperfüzyon periyodunu artı yöne çevirmek için birçok deney üzerinde çalışılmakta ve birçok ajan kullanılmaktadır. Fakat hala etkin bir medikal ajan bulunamamıştır. Antioksidan bir ajan olan karnozin değişik doz, süre ve deneklerle yapılacak çalışmalarla heparin, dopamin gibi etkinliği bilinen ilaçlara alternatif bir tedavi olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Cappell, MS. (1998). Intestinal (mesenteric) vasculopathy. I. Acute superior mesenteric arteriopathy and venopathy. *Gastroenterology Clinics of North America*, 27(4), 783-825
2. Cappell, MS. (1998). Intestinal (mesenteric) vasculopathy. II. Ischemic colitis and chronic mesenteric ischemia. *Gastroenterology Clinics of North America*, 27(4), 827- 860.
3. Homer-Vanniasinkam, S. Crinnion, JN. ve Gough, MJ. (1997). Post-ischaemic organ dysfunction: a review. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 14(3), 195- 203.
4. Menon NJ, Amin AM, Mohammed A, Hamilton G: Acute mesenteric ischaemia. *Acta Chir Belg* 2005; 105: 344- 354.
5. Ujiki M, Kibbe MR: Mesenteric ischemia. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2005; 17: 309- 318.
6. Yasuhara H: Acute mesenteric ischemia: the challenge of gastroenterology. *Surg Today* 2005; 35: 185- 195.
7. Martinez JP, Hogan GJ: Mesenteric ischemia. *Emerg Med Clin North Am* 2004; 22: 09- 928.
8. Herbert GS, Steele SR: Acute and chronic mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am* 007; 87: 1115- 1134, ix.
9. Kozuch PL, Brandt LJ: Review article: diagnosis and management of mesenteric ischaemia with an emphasis on pharmacotherapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 201-215.
10. Oldenburg WA, Lau LL, Rodenberg TJ, Edmonds HJ, Burger CD: Acute mesenteric ischemia: a clinical review. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1054- 1062.
11. Acosta S, Ogren M, Sternby NH, Bergqvist D, Bjorck M: Incidence of acute thrombo-embolic occlusion of the superior mesenteric artery--apopulationbased study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 27: 145- 150.

12. Acosta S, Ogren M, Sternby NH, Bergqvist D, Bjorck M: Clinical implications for the management of acute thromboembolic occlusion of the superior mesenteric artery: autopsy findings in 213 patients. *Ann Surg* 2005; 241: 516- 522.40
13. Acosta S, Nilsson TK, Bjorck M: D-dimer testing in patients with suspected acute thromboembolic occlusion of the superior mesenteric artery. *Br J Surg* 2004; 91: 991-994.
14. Acosta S, Nilsson TK, Malina J, Malina M: L-lactate after embolization of the superior mesenteric artery. *J Surg Res* 2007; 143: 320-328.
15. Altinyollar H, Boyabatli M, Berberoglu U: D-dimer as a marker for early diagnosis of acute mesenteric ischemia. *Thromb Res* 2006; 117: 463-467.
16. Block T, Nilsson TK, Bjorck M, Acosta S: Diagnostic accuracy of plasma biomarkers for intestinal ischaemia. *Scand J Clin Lab Invest* 2008; 68: 242-248.
17. Collange O, Tamion F, Chanel S, Hue G, Richard V, Thuilliez C, et al.: D-lactate is not a reliable marker of gut ischemia-reperfusion in a rat model of supraceliac aortic clamping. *Crit Care Med* 2006; 34: 1415-1419.
18. Oldenburg, WA., Lau, LL., Rodenberg, TJ., Edmonds, HJ., ve Burger, CD. (2004). Acute mesenteric ischemia: a clinical review. *Archives of Internal Medicine*, 164(10), 1054-1062.
19. Kozuch, PL., ve Brandt, LJ. (2005). Diagnosis and management of mesenteric ischaemia with an emphasis on pharmacotherapy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 21(3), 201- 215.
20. Sabiston David C. (Çeviri: A. Kazancı gil). *Temel Cerrahi*. Ankara: Güven Kitabevi; 1979:244- 254
21. Schwartz LB, Gewertz BL. Mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am* 1997; 77:275.
22. Dunphy JE. Abdominal pain of vascular origin. *Am J Med Sci* 1936;192:109.
23. Gürbüz AK. İskemik barsak hastalıkları .[serial online] 2007

24. Gönen Ö. Barsakların Vasküler Hastalıkları. İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalın S, Süleymanlar G (Editörler). Temel İç Hastalıkları'nda. 1. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004. s.1018- 23.
25. Çimen A. Anatomi. Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi, 1994:253- 7.
26. Dilege Ş. Mezenter Damar Hastalıkları. Kalaycı G (Editör). Genel Cerrahi'de. 2. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2002.s.883- 93
27. Törüner A. Mezenterik vasküler hastalıklar. Sayek İ (Editör). Temel Cerrahi. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004.s.1499- 502.
28. Kachlik D, Baca V. Macroscopic and Microscopic Intermesenteric Communications. Biomed Pap Med Fac Üniv Palacky Olomouc Czech Repub 2006;150:121- 30.
29. Kaleya RN, Sammartan RJ, Boley SJ. Aggressive approach to acute mesenteric ischemia. Surg Clin North Am 1992;72: 157- 82.
30. Bakal CW, Sprayregen S, Wolf EL. Radiology in intestinal ischemia: angiographic diagnosis and management. Surg Clin North Am 1992;72: 125- 41.
31. Corman G, Marvin L, Allison Stephen I, Kuehne Jonathan P. (Çeviri: Ö. Alabaz). Kolon ve rektal cerrahinin el kitabı . Adana: Nobel tıp Kitabevleri; 2004:687-90.
32. Zimmerman BJ, Granger DN. Reperfusion injury Surg. Clin. North Am. 1992;72(1) 65- 83
33. Sahna E, Deniz E, Aksulu HE. Myocardial ischemia-reperfusion injury and melatonin Anadolu Kardiyol. Derg. 2006;6(2):163- 8
34. Doğtaş A, Solak O, Topçu Ö, Duman M. Akut süperior mezenterik arter tromboembolisinde selektif intraarteriyel trombolitik tedavi. C. Ü. Tıp Fak Derg 2005;27(2): 79- 82.
35. Rhodens RS, DePalma RG. Mitochondrial dysfunction of the liver and hypoglycemia in hemorrhagic shock. Surg Gynecol. Obstr. 1980;150(3): 347- 52

36. Chervu A, Moore WS, Hamsher E, Quinones- Baldrich WJ. Differential recovery of skeletal muscle and peripheral nerve function after ischemia and reperfusion. *J.Surg. Res.*1987;47(1):12- 9
37. Ogihara S, Yamamura S, Tomono H, Iwabuchi H, Ebihara T, Minagawa Y, et al. Superior mesenteric arterial embolism: Treatment by transcatheter thromboaspiration. *J Gastroenterol* 2003;38:272- 7.
38. Stoney, RJ., ve Cunningham, CG. (1993). Acute mesenteric ischemia. *Surgery*, 114, 489- 490.
39. Chang, RW., Chang, JB., ve Longo, WE. (2006). Update in management of mesenteric ischemia. *World Journal of Gastroenterology*, 12(20), 3243-3247.
40. Grace, PA. (1994). Ischaemia-reperfusion injury. *The British Journal of Surgery*, 81, 637- 647.
41. McCord, JM. (1985). Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *The New England Journal of Medicine*, 312, 159- 163.
42. Granger, DN., Hollwarth, ME., ve Parks, DA. (1986). Ischemiareperfusion injury: role of oxygen-derived free radicals. *Acta Physiologica Scandinavica*, 548, 47- 63.
43. Parks, DA., ve Granger, DN. (1986). Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation. *The American Journal of Physiology*, 250, 749- 753.
44. Cuzzocrea, S., Chatterjee, P., Mazzon, E., Dugo, L., De Sarro, A., Van de Loo, FAJ., ve diğeri. (2002). Role of induced nitric oxide in the initiation of the inflammatory response after postischemic injury. *Shock*, 18, 169-176.
45. Lodato, RF., Khan, AR., Zembowicz, MJ., Weisbrodt, NW., Pressley, TA., Li, YF. Ve diğeri. (1999). Roles of IL- 1 and TNF in the decreased ileal muscle contractility induced by lipopolysaccharide. *The American Journal of Physiology*, 276(6), 1356-1362.

46. Poussios, D., Andreadou, I., Papalois, A., Rekka, E., Gavalakis, N., Aroni, K., ve diğerleri. (2003). Protective effect of a novel antioxidant non-steroidal anti-inflammatory agent (compound IA) on intestinal viability after acute mesenteric ischemia and reperfusion. *European Journal of Pharmacology*, 465(3), 275- 280.
47. Takahashi, A., Tomomasa, T., Kaneko, H., Watanabe, T., Tabata, M., Morikawa, H., ve diğerleri. (2001). Intestinal motility in an in vivo rat model of intestinal ischemia- reperfusion with special reference to the effects of nitric oxide on the motility changes. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 33(3), 283- 288.
48. Turnage, R.H., Guice, K.S., ve Oldham, K.T. (1994). Endotoxemia and remote organ injury following intestinal reperfusion . *The Journal of Surgical Research*, 56, 571-578.
49. Cuzzocrea, S., Rossi, A., Serraino, I., Di Paola, R., Dugo, L., Genovese, T., ve diğerleri. (2003). 5-Lipoxygenase knockout mice exhibit a resistance to splanchnic artery occlusion shock. *Shock*, 20, 230- 236.
50. Hassoun, H.T. Weisbrodt, N.W., Mercer, D.W., Kozar, R.A., Moody, F.G., ve Moore, F.A. (2001). Inducible nitric oxide synthase mediates gut ischemia/reperfusion-induced ileus only after severe insults. *The Journal of Surgical Research*, 97(2), 150- 154.
51. Hierholzer, C., Kalff, J.C., Audolfsson, G., Billiar, T.R., Tweardy, D.J., ve Bauer, A.J. (1999). Molecular and functional contractile sequelae of rat intestinal ischemia/reperfusion injury. *Transplantation*, 68(9), 1244- 1254.
52. Sinha, K., Degaonkar, M.N., Jagannathan, N.R., ve Gupta, Y.K. (2001). Effect of melatonin on ischemia reperfusion injury induced by middle cerebral artery occlusion in rats. *European Journal of Pharmacology*, 428(2), 185- 192.
53. Okatani, Y., Wakatsuki, A., Reiter, R.J., Enzan, H., ve Miyahara, Y. (2003). Protective effect of melatonin against mitochondrial injury induced by ischemia and reperfusion of rat liver. *European Journal of Pharmacology*, 469(1- 3), 145-152.

54. Hernandez, LA., Grisham, MB., Twohig, B., Arfors, KE., Harlan, JM., ve Granger, DN. (1987). Role of neutrophils in ischemiareperfusion-induced microvascular injury. *The American Journal of Physiology*, 253(3), 699-703.
55. Sisley, AC., Desai, T., Harig, JM., ve Gewertz, BL. (1994). Neutrophil depletion attenuates human intestinal reperfusion injury. *The Journal of Surgical Research*, 57(1), 192- 196.
56. Kurose, I., Anderson, DC., Miyasaka, M., Tamatani, T., Paulson, JC., Todd, RF., ve diğerleri. (1994). Molecular determinants of reperfusion-induced leukocyte adhesion and vascular protein leakage. *Circulation Research*, 74(2), 336- 343.
57. Xia, G., Martin, AE., ve Besner, GE. (2003). Heparin-binding EGF-like growth factor downregulates expression of adhesion molecules and infiltration of inflammatory cells after intestinal ischemia/reperfusion injury. *Journal of Pediatric Surgery*, 38(3), 434- 439.
58. O'Mara CS, Ernst CB. Acute mezenteric ischemia. In: Zuidema GD (Ed.). *Shackelford's surgery of the alimentary tract* 2ed. Vol.5, Philadelphia: W.B.Saunders Company; 1986.p.3- 36.
59. Meyer T, Klein P, Schweiger H, Lang W. How can the prognosis of acute mesenteric artery ischemia be improved? Results of a retrospective analysis. *Zentralbl Chir Nürnberg* 1998;123:230- 4.
60. Badiola CM, Scoppetta DJ. Rapid revascularization of an embolic superior mesenteric artery occlusion using pulse-spray pharmacomechanical thrombolysis with urokinase. *AJR* 1997;169: 55- 7.
61. Marston A. Acute intestinal ischemia. In: *Gastrointestinal Emergencies*. London: WB Saunders 1992;42- 160.
62. Uncu H, Uncu G, İlçöl Y, Aker Y. Diagnosis of intestinal ischemia by measurement of serum phosphate and enzyme changes and the effectiveness of vitamin E treatment. *The Turkish J of Gastroenterol* 1999;10(3):272- 5.

63. Lores ME, Canizares O, Rosselo PJ. The significance of elevation of serum phosphate levels in experimental intestinal ischemia. *Surg Gynecol Obstet* 1981;152:593- 6.
64. Graeber G, Cafferty P, Reardon M. Changes in serum total creatine phosphokinase (CPK) and its isoenzymes caused by experimental ligation of the superior mesenteric artery. *Am J Surg* 1981;193:499- 505.
65. Khanna A, Rossman JE, Fung HL, Caty MG. Intestinal and hemodynamic impairment following mesenteric ischemia-reperfusion. *J Surg Res* 2001;99:114- 9.
66. Garsia-Alonso I, Ruiz de Gordejuela AG, Perez-Agote J, Mendez JJ. Effects of antioxidant drugs on intestinal wall microflow in ischemia-reperfusion syndrome. *Eur Surg Res* 2000;32: 96- 7.
67. Ha HK, Rha SE, Kim AY, Auh YH. CT and MR diagnoses of intestinal ischemia. *Semin Ultrasound CT MR Seoul* 2000;21: 40- 55.
68. Kreft B, Strunk H, Flacke S, Wolff M, Conrad R, Gieseke J, et al. Detection of thrombosis in the portal venous system: comparison of contrast-enhanced MR angiography with intraarterial digital subtraction angiography. *Radiology* 2000;216(1):86- 92.
69. Simo G, Echenaguisia AJ, Camunez F, Turegano F, Cabrera A, Urbano J. Superior mesenteric arterial embolism: Local fibrinolytic treatment with urokinase. *Radiology* 1997; 204: 775-9.
70. Aldini G, Facino RF, Beretta G, Carini M. Carnosine and related dipeptides quenchers of reactive carbonyl species: From structural studies to therapeutic perspectives. *Biofactors* 2005; 24: 77 -87.
71. Hipkiss AR. Carnosine and its possible roles in nutrition and health. *Advances in food and nutrition research* 2009;57:87-154
72. Hipkiss AR. Energy metabolism, proteotoxic stress and age-related dysfunction – protection by carnosine: *Molecular Aspects of Medicine* 2011;32: 267-278

73. Mcfarland GA, Holliday R. Further evidence for the rejuvenating effects of the dipeptide L-carnosine on cultured human diploid fibroblasts. *Experimental Gerontology* 1999; 34, 35-45
74. Fujii T, Takaoka M, Muraoka T, Kurata H, Tsuruoka N, Ono H, Kiso Y, Tanaka T, Matsumura Y. Preventive effect of L-carnosine on ischemia/reperfusion-induced acute renal failure in rats. *Eur J Pharmacol* 2003; Aug 8;474(2-3):261
75. Lee JW, Miyawaki H, Bobst EV, Hester JD. Improved functional Recovery of Ischemic Rat Hearts due to singlet Oxygen Scavengers Histidine and Carnosine. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31:113-121
76. Kang KS, Yun JW, Lee YS. Protective effect of L-carnosine against 12-Otetradecanoylphorbol-13-acetate or hydrogen peroxide-induced apoptosis on v-myc transformed rat liver epithelial cells. *Cancer Letters* 2002; 178: 53-62
77. Stvolinsky SL, Kukley ML, Dobrota D, Matejovicova M, Tkac I, Boldyrev AA. Carnosine protects rats in global ischemia. *Brain Research Bulletin* 2000; 53: 445-448
78. Hipkiss AR, Worthington VC, Himsworth DT, Herwig W. Protective effects of carnosine against protein modification mediated by malondialdehyde and hypochlorite. *Biochim. Biophys. Acta* 1998; 1380: 46-54.
79. Greca FH, Goncalves NM, Souza Filho ZA, Noronha Ld, Silva RF, Rubin MR, The protective effect of methylene blue in lungs, small bowel and kidney after intestinal ischemia and reperfusion. *Acta. Cir. Bras.* 2008; 23(2): 149-156
80. Grace PA. Ischaemia-reperfusion injury. *British J. Of Surgery.* 1994;81: 637- 647
81. Vinas JL, Sala A, Genesca M, Alfaro V, Pi F, Hatter G. NO and NOS isoforms in the development of apoptosis in renal ischemia reperfusion. *Free Radic. Biol. Med.* 2006; 40(6): 992- 1003

82. Kuzu MA, Köksoy C, Kale IT, Tarık A, Tezi C, Elham AH. Reperfusion injury delays healing of intestinal anastomosis in a rat. *Am J. Surg* 1998;176:348- 351
83. Şener G, Akgün Ü, Şatrioğlu H, Topaloğlu Ü, et al. The effect of pentoxifylline on intestinal ischemia/reperfusion injury. *Clin Pharmacol.* 2001;15:19- 22
84. Megison SM, Horton JW, Chao H, Walker PB. A new model for intestinal ischemia in the rat *J. Surg. Res.* 1990;49:168- 173
85. Schmeling DJ, Caty MG, Oldham KT, Guice KS. Cytoprotection by diclofenac sodium after intestinal ischemia/reperfusion injury. *J. Pediatr. Surg.* 1994;29(8):1044- 8
86. Ozdemir G, İnanc F. Zinc may protect remote ocular injury caused by intestinal ischemia reperfusion in rats. *Tahaku J. Exp. Med.* 2005;206:247- 251
87. Boyd AJ, Sherman IA, Saibil FG, Mamelak M. The protective effect of gamma-hydroxybutyrate in regional intestinal ischemia in the hamster. *Gastroenterology* 1990;99(3):860- 2
88. Yoshida WB, Alasia T, Mozziotta R, Qin F, Kashani M, Lee et al. Effect of alpha-tocopherol, taurin and selenium on the attenuation of ischemia/reperfusion injury of splanchnic agents. *Cardiovasc. Surg.* 1998;6(2):178- 87

