

**RATLARDA OLUŞTURULAN MEZENTER ARTER
İSKEMİSİNİN ERKEN VE GEÇ DÖNEMLERİNDE
SERUM LEPTİN DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

Berna ÖZTÜRK KARAGÖZ

Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Zekai HALICI**

Yüksek Lisans Tezi-2013

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**RATLARDA OLUŞTURULAN MEZENTER ARTER
İSKEMİSİNİN ERKEN VE GEÇ DÖNEMLERİNDE
SERUM LEPTİN DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

Berna ÖZTÜRK KARAGÖZ

**Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Zekai HALICI**

**ERZURUM
2013**

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

RATLARDA OLUŞTURULAN MEZENTER ARTER İSKEMİSİNİN
ERKEN VE GEÇ DÖNEMLERİNDE SERUM LEPTİN DÜZEYLERİNİN
İNCELENMESİ

Berna ÖZTÜRK KARAGÖZ

Tez Savunma Tarihi : 06.06.2013

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Zekai HALICI

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Fatma GÖÇER

Jüri Üyesi : Yrd. Doç. Dr. Beyzagül POLAT

Onay

Bu çalışma yukarıdaki jüri tarafından **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Yavuz Selim SAĞLAM
Enstitü Müdürü

Yüksek Lisans Tezi
ERZURUM - 2013

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
TABLolar DİZİNİ	VII
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	VIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Mezenterik Arterin Anatomisi	4
2.1.1. Çölyak Arter	4
2.1.2. Süperior Mezenterik Arter	5
2.1.3. İnférieur Mezenterik Arter.....	6
2.2. Mezenterik İskeminin Etyolojisi.....	7
2.3. Akut Mezenterik İskemi	8
2.3.1. Arteriyal Emboli	12
2.3.2. Arteriyal Tromboz	13
2.3.3. Tıkayıcı Olmayan Mezenterik İskemi (TOMİ)	14
2.3.4. Mezenterik Venöz Tromboz (MVT).....	15
2.3.5. Klinik	16
2.3.6. Tanı	19
2.4. Leptin ve Vücut Fonksiyonları	19
2.4.1. Sinir Sistemi.....	22
2.4.2. Bağışıklık Sistemi	23
2.4.3. Hematopoez	23
2.4.4. Kemik Metabolizması.....	24
2.4.5. Anjiyogenez	24
2.4.6. Üreme.....	25
2.4.7. Metabolizma, Enerji Dengesi ve Termogenez.....	25
2.4.8. Obezite	27
2.4.9. Leptin Reseptörleri (OB-R)	28
2.4.10. Leptin ve İskemi-Reperfüzyon Arasındaki İlişki.....	29
3. MATERYAL VE METOT	30
3.1. Deney Hayvanları	30
3.2. Kimyasallar	30
3.3. Deney Modeli	30
3.4. Bağırsak İskemi Modeli.....	31

3.5. Biyokimyasal Değerlendirmeler	31
3.6. İstatistik Analizler	32
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	40
KAYNAKÇA.....	41
EKLER	56
EK-1. ÖZGEÇMİŞ	56
EK-2 SAğLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ ETİK KURUL ONAY FORMU	57
EK-3 HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL ONAY FORMU	58

TEŞEKKÜR

Lisansüstü öğrenimim süresince maddi manevi destek ve yönlendirmesini eksik etmeyen, tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Zekai HALICI'ya, tecrübesi ve bilgisiyle her zaman yardımlarını gördüğüm anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Fatma GÖÇER'e, anabilim dalının kıymetli öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Halis SÜLEYMAN'a, Sayın Prof. Dr. Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU'na, Sayın Yrd. Doç. Dr. Abdülmecit ALBAYRAK'a, tezimin oluşturulmasında bilimsel ve deneysel yardımlarını gördüğüm Eczacılık Fakültesi öğretim üyeleri Sayın Doç. Dr. Elif ÇADIRCI, Sayın Doç. Dr. Yasin BAYIR ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Beyzagül POLAT'a, Veterinerlik Fakültesi öğretim üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Emre KARAKUŞ'a, iyi ve kötü günleri beraber geçirdiğimiz kıymetli mesai arkadaşlarıma, yardım ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim eşim Eczacılık Fakültesi öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Yalçın KARAGÖZ'e, hayatımın her döneminde seçimlerimi yargılamadan bana destek olan sevgili aileme teşekkürü borç bilirim.

Berna ÖZTÜRK KARAGÖZ

ÖZET

Ratlarda Oluşturulan Mezenter Arter İskemisinin Erken ve Geç Dönemlerinde Serum Leptin Düzeylerinin İncelenmesi

Amaç. AMZİ sonuçları sıklıkla ölümcül olan vasküler bir hastalıktır. Tanısındaki zorluk sebebiyle AMZİ için marker olabilecek moleküllerin aranması son yıllarda gündemde olan bir konudur. Öte yandan leptin hormonunun çok farklı vücut fonksiyonlarında oynadığı anahtar roller gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı ratlarda deneysel olarak oluşturulan AMZİ modelinin erken ve geç dönemlerinde serumdaki leptin miktarının tespit edilmesidir.

Materyal ve Metot. Bu çalışmada ağırlıkları 220-250 g arasında değişen 42 adet erkek Sprague Dawley rat kullanılmıştır. Deneysel olarak AMZİ oluşturulan ratlardan 0, 30, 60, 90, 120, 150 ve 180 dakika sonra intrakardiyak kan alınmış ve bu kanlar serum leptin düzeylerinin belirlenmesi için ELISA kitinde kullanılmıştır.

Bulgular. Leptin seviyesinin deney gruplarının tamamında grup 1'e (Sham) göre arttığı bulunmuştur. İstatistiksel analizler serum leptin seviyesinin 60 dakika ve üzerindeki iskemilerde kontrol grubuna göre anlamlı şekilde arttığını göstermiştir.

Sonuç. Ratlarda deneysel olarak oluşturulan AMZİ'de serum leptin seviyesinin iskeminin tanısında belirleyici bir marker olarak kullanılabileceği gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Akut mezenter iskemi, ELISA, leptin, rat.

ABSTRACT

Investigation of Serum Leptin Levels in Early and Late Phases of Acute Mesenteric Arter Ischemia in Rats

Aim. AMZI is a vascular disease with usually lethal outcomes. Because of difficulties in its diagnosis, investigation of molecules that could be markers of AMZI has been a popular subject in recent years. On the other hand leptin hormone was shown to play key roles in many body functions. The aim of this study is determination of serum leptin levels in early and late phases of experimentally induced AMZI in rats.

Materials and Method. In this study 42 male Sprague Dawley rats with weight ranging between 220 and 250 g were used. Cardiac blood was drawn from rats with experimentally induced AMZI after 0, 30, 60, 90, 120, 150 and 180 minutes and the blood were assayed in ELISA for determination of serum leptin levels.

Results. Leptin levels were found to increase in all experimental groups when compared to group 1 (Sham). Statistical analyzes revealed that serum leptin levels significantly increased in all 60 minutes and over ischemia groups.

Conclusions. Serum leptin level was shown to be useful as a diagnostic marker in experimentally induced AMZI in rats.

Keywords: Acute mesenteric ischemia, ELISA, leptin, rat.

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil No</u>		<u>Sayfa</u>
4.1.	İskemi süresine bağlı olarak serum leptin miktarındaki değişim.	34

TABLULAR DİZİNİ

<u>Tablo No:</u>		<u>Sayfa No</u>
4.1.	Ratlarda üst mezenter arter iskemisinde tespit edilen ortalama serum leptin (ng/ml) seviyeleri.....	33

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

AMİ:	Akut mezenterik iskemi
AO:	Abdominal aorta
ATP:	Adenozin trifosfat
ÇA:	Çölyak Arter
Gİ:	Gastrointestinal
GİS:	Gastrointestinal sistem
İL:	İnterlökin
İMA:	İnferior Mezenterik Arter
İR:	İskemi-reperfüzyon
KMİ:	Kronik Mezenterik İskemi
Mİ:	Mezenterik iskemi
MVT:	Mezenterik venöz tromboz
SMA:	Süperior mezenterik arter
TNF-α:	Tümör nekroz faktörü alfa
TOMİ:	Tıkayıcı olmayan mezenterik iskemi
ICV:	İntraserebroventriküler

1. GİRİŞ

İskemi ve sonrasında dokuların yeniden kanlanmasıyla oluşan reperfüzyon (İR) hasarı tüm organ ve sistemleri ilgilendiren, dokulara yeterli oksijen sağlanamamasının tetiklediği hücrel olaylar dizisi ve son yıllarda üzerinde en çok araştırma yapılan konulardan biridir. Klinik olarak İR hasarı intestinal cerrahi, organ transplantasyonu, travma cerrahisi ve vasküler cerrahinin de içinde bulunduğu ancak bunlarla sınırlı olmayan birçok alanda önem kazanmaktadır.¹

Akut intestinal iskemi, sindirim kanalının perforasyonu ile oluşan panperitonit gibi diğer kritik durumlardan ayırt edilmesi gereken, abdominal bir acil durumdur. Akut mezenterik iskemi (AMZİ) sıklıkla ölümcül olan ve son 20 yıldır hastanede ölüm oranları %60-%80 gibi yüksek seyreden bir rahatsızlıktır. Her ne kadar AMZİ gastrointestinal (Gİ) hastalıkların sadece %1-%2'sini oluştursa da insidans önemli ölçüde yükselmeye devam etmektedir.²

Adipositler tarafından salgılanan bir hormon olan leptin 1994 yılında keşfedildiğinden beri bu hormonun enerji homeostazisi, nöroendokrin ve immün fonksiyonları hakkında çok şey keşfedilmiştir.³ Leptin adipöz dokuda depolanmış olan enerji miktarıyla doğru orantılı şekilde salgılanır ve dolaşımdaki leptin seviyesi üreme ve diğer temel işlevler için kullanılacak enerji miktarı hakkında merkezi sinir sistemine giden bir periferik sinyal vazifesi görür. Yani dolaşımdaki leptin miktarı vücudun enerji homeostazisinin yanı sıra nöroendokrin, immün ve metabolik fonksiyonlarını da belirler.

Yakın zamanda yapılan klinik ve deneysel çalışmalara göre leptin hipotalamik-hipofiz-gonadal merkez, tiroid merkezi, büyüme hormonu merkezi ve adrenal merkez

gibi nöroendokrin merkezlerin düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır.⁴⁻⁶ Leptin seviyesini etkileyen bir başka faktör de enerji alımındaki akut değişimdir. Akut ve kronik enerji yoksunluğunda leptin seviyeleri düşer. Görünüşe bakılırsa leptin enerji saklamak için planlı bir şekilde hareket eden nöroendokrin adaptasyonlara aracılık etmede hususen önemli bir rol oynamaktadır.

İskeminin ana teması iskemik bölgedeki enerji metabolizmasının sekteye uğramasıdır. Takip eden oksidatif stres enerji eldesi ve atık giderimi çözümsüzlüğünü gittikçe kuvvetlendirmektedir ve dolayısıyla lokal olarak başlayan iskemi sistemik sonuçlar doğurabilecektir. AMZİ'nin sistemik sonuçlarından birinin dolaşımdaki leptin seviyesinde önemli bir değişim olması olasıdır. Bunun sebepleri şöyle açıklanabilir; gastrointestinal sistemde (GİS) emilimi yapılan ve kana karışması gereken maddeler (en büyük gruplar olarak karbonhidrat ve yağlar) ince bağırsaktaki kılcak damar ağı vasıtasıyla dolaşıma katılırlar. Bu noktada meydana gelecek iskemi madde taşınmasını ve dolaşıma verilecek besin miktarını dramatik şekilde değiştirecektir. Besin miktarındaki dramatik değişimlerin leptin seviyesi üzerinde etkili olduğu ise bilinen bir gerçektir.

Sitokinler hücreler tarafından hücre dışı sıvıya salgılanan peptitlerdir. Otokrin, parakrin veya endokrin hormonlar gibi işlev görebilirler. Yardımcı hücreler tarafından salgılanan ve immün sistemin diğer hücrelerini etkileyen lenfokinler ve interlökinler sitokin örnekleridir. Leptin gibi adipositlerde yapılan sitokin hormonlar adipokinler olarak da adlandırılır.⁷ Leptin reaktif oksijen türlerinin hücre içi birikimini artırarak oksidatif strese yol açar ve serum leptin konsantrasyonu ile oksidatif stres seviyesi arasında pozitif bir ilişki vardır.⁸

Bu çalışmanın amacı iskemi durumunda leptin miktarındaki değişimi tespit etmektir. Böylece yukarıda anlatılan ve aşağıda anlatılacak olan leptinin vücut içerisindeki fonksiyonlarına ek olarak veya bu fonksiyonların sonucu olarak iskemi-leptin etkileşiminin doğasının anlaşılması mümkün olabilecektir. İlaveten, AMzİ gibi teşhisi son derece zor olan bir hastalığın tanısının leptin miktarının ölçümü yoluyla son derece kolaylaşacağı açıktır. Çalışmamız, iskemi hasarında leptinin koruyucu bir rol oynayabileceğini gösteren yeni çalışmalara ışık tutabilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

Bir vücut dokusunun herhangi bir sebeple kan akışından yoksun kalması olayına iskemi adı verilir. Bu şekilde dokuda oksijen miktarı azalır ve iskeminin devamı halinde de tamamen tükenir. Takip eden olaylar genel olarak “oksidatif stres” adını alan, çeşitli oksidan ve proinflamatuvar moleküllerin artışı ile karakterize bir mücadele sürecidir. Bu süreç geri döndürülemezse, yani dokuya oksijen getirilemezse, doku nekroza uğrar.

AMZİ ayrıntılarıyla ele alınmadan önce incelemenin yapıldığı mezenter arterin anatomik özelliklerini anlamak faydalı olacaktır.

2.1. Mezenterik Arterin Anatomisi

Gray's Anatomy⁹ gastrointestinal arterleri aşağıdaki şekilde tarif etmektedir. Abdominal aorta (AO) 12. torakal omurun alt sınırının anteriorundan, diyaframın aortik boşluğundan başlar. Vertebral yapıların anteriorundan abdomen boyunca aşağı iner.

GİS'in ön, orta ve son kısım olarak üçe ayrılması anatomik incelemeyi kolaylaştıran bir yaklaşımdır. GİS'in beslenmesi bu üç kısma karşılık gelen, AO' nın 3 dalı tarafından gerçekleştirilir. Bunlar Çölyak Arter (ÇA), Süperior Mezenterik Arter (SMA) ve İnférieur Mezenterik Arterdir (İMA).

2.1.1. Çölyak Arter

ÇA AO' nın GİS'in ön kısmını besleyen koludur. Diyaframın aortik boşluğunun hemen altında, 1. lumbar vertebranın üst kısmının anteriorunda AO' dan ayrılır ve hemen sol gastrik, splenik ve hepatik arterlere bölünür.

Sol gastrik arter: ÇA'in en küçük dalıdır. Kardiyoözofageal bağlantıya doğru yükselir ve özofagusun abdominal kısmına özofageal dallar gönderir. Bu dalların bazıları diyaframın özofageal boşluğundan geçerek torasik aortanın özofageal dallarıyla

anastomozlaşır. Sol gastrik arterin kendisi sağa döner ve midenin küçük kurvaturu boyunca küçük omentumdan aşağıya devam eder. Bu bölgede midenin her iki yüzünü de besler ve sağ gastrik arterle anastomozlaşır.

Splenik arter: ÇA'in en büyük dalıdır ve pankreasın üst sınırı boyunca sola doğru dolambaçlı bir yol izler. Splenorenal ligament boyunca ilerler ve dalak hilusuna giren çok sayıda dala ayrılır. Splenik arter pankreasın üst sınırı boyunca ilerlerken pankreasın boyun, gövde ve kuyruğunu besleyen çok sayıda küçük dal verir. Splenik arter dalağa yaklaşırken kısa gastrik arterler verir ve bunlar midenin fundus kısmını beslemek üzere gastrosplenik ligamentten geçerler. Ayrıca sol gastro-omental arteri de verir ki bu arter midenin büyük kurvaturu boyunca sağa ilerler ve sağ gastro-omental arter ile anastomozlaşır.

Hepatik arter: ÇA'in orta büyüklükteki bir koludur. Sağa döner ve iki terminal dala ayrılır; asıl hepatic arter ve gastroduodenal arter. Asıl hepatic arter küçük omentumun serbest ucunda karaciğere doğru ilerler. Safra kanalının soluna doğru portal venin anteriorundan yükselir ve porta hepatis yakınında sağ ve sol hepatic arter olmak üzere ikiye ayrılır. Sağ hepatic arter karaciğere yaklaşırken safra kesesine giden kistik arteri verir.

Gastroduodenal arter duodenumun superioruna, posteriora doğru alçalırken supra duodenal arteri verebilir. Duodenumun superior kısmının alt sınırına ulaşan gastroduodenal arter terminal dalları olan sağ gastro-omental arter ve superior pankreatikoduodenal artere ayrılır.

2.1.2. Süperior Mezenterik Arter

SMA AO' nın orta sindirim kanalını besleyen dalıdır. 1. lumbar vertebranın alt kısmının anteriorundan, ÇA' in hemen altından ayrılır. Posteriorunda sol renal ven,

pankreasın kancamsı uzantısı ve duodenumun inferior kısmı bulunur. İlk dalını (inferior pankreatikoduodenal arter) verdikten sonra sol tarafa doğru jejunal ve ileal arterlere ayrılır. SMA'nın ana gövdesinden sağa ayrılan üç damar orta kolik, sağ kolik ve ileokolik arterlerdir. Bunlar ileum, çekum, inen kolon ve transvers kolonun 2/3'ünü besler.

İnferior pankreatikoduodenal arter: SMA'nın ilk dalıdır. Hemen anterior ve posterior dallara ayrılır ki bunlar pankreasın baş kısmının iki tarafından yukarıya ilerler. Üstte bu arterler süperior pankreatikoduodenal arterin anterior ve posterior dallarıyla anastomozlaşır. Bu damar ağı da pankreasın baş ve kancamsı çıkıntısı ile duodenumu besler.

Jejunal ve ileal arterler: İnferior pankreatikoduodenal arterin distalinde SMA çok sayıda dal verir. Sol taraftan çıkan çok sayıdaki jejunal ve ileal arterler jejunum ve ileumun büyük kısmını besler. Bu dallar arterin ana gövdesinden ayrılır, mezenterin iki tabakasını geçer ve ince bağırsağı beslemek üzere ilerlerken anastomozlaşmış yaylar veya kemerler oluştururlar. Bağırsak boyunca arterial kemerlerin sayısı distalde artar.

2.1.3. İnferior Mezenterik Arter

İMA AO'nun gastrointestinal sistemin son kısmını besleyen, en küçük anterior dalıdır. 3. lumbar vertebranın anteriorundan çıkar. Başlangıçta İMA anterior olarak aorta boyunca aşağı iner sonra inferior olarak sola doğru devam eder. Dalları sol kolik arter, çok sayıda sigmoid arter ve süperior rektal arterdir.

Sol kolik arter: İMA'nın ilk koludur. Retroperiotoneal olarak aşağıya doğru iner ve alçalan ve yükselen dallara ayrılır. Yükselen dal anterior olarak sol böbreğe doğru geçer, sonra transvers mezokolona girer ve üstten devam ederek inen kolonun üst kısmını ve transvers kolonun distal parçasını besler. Orta kolik arterin dallarıyla

anastomozlaşır. Alçalan dal inferior olarak devam eder, inen kolonun alt kısmını besler ve ilk sigmoid arterle anastomozlaşır.

Sigmoid arterler: Sigmoid mezokolonda sola doğru inen ve inen kolonun son kısmıyla sigmoid kolonu besleyen 2-4 daldan oluşur. Bu dallar sol üstte sol kolik arterin dallarıyla, altta ise süperior rektal arterin dallarıyla anastomozlaşır.

Süperior rektal arter: İMA'in terminal dalıdır. Bu damar sol iliak damarları geçerek sigmoid mezokolondan pelvik boşluğa iner 3. sakral vertebranın karşısında bölünür. İki terminal dal rektumun iki tarafından aşağıya doğru iner ve rektum duvarında daha küçük dallara ayrılır. Bu küçük dallar inferior olarak internal anal sfinkter seviyesine devam ederken orta rektal arterler ve inferior rektal arterlerin dallarıyla anastomozlaşır.

2.2. Mezenterik İskeminin Etyolojisi

Mezenterik iskeminin (Mİ) sebepleri ve bu sebeplerin yaygınlığı hakkında farklı görüşler mevcuttur. Sise¹⁰ Mİ'nin sebeplerini ve olgulardaki oranlarını arterial emboli (%50), arterial tromboz (%20), kılcal damar tıkanması (%20) ve venöz tromboz (%10) olarak sıralamıştır. Buna karşılık diğer araştırmacılar¹¹ tıkaçıcı olmayan sebepleri de hesaba katarak daha genel bir sıralama yapmış ve emboli (%30–%50), arterial tromboz (%15–%30), tıkaçıcı olmayan sebepler ve venöz trombozu bildirmiştir. Bir başka çalışmada¹² Mİ vakalarının yarısından SMA embolisinin, %15'inden SMA trombozunun, %5'inden mezenterik venöz trombozun (MVT), geriye kalanından da tıkaçıcı olmayan sebeplerin sorumlu olduğu bildirilmiştir. Bu bilgiler ışığında AMZİ'ye sebep olan en önemli faktörün arterial emboli olduğunu, arterial tromboz, tıkaçıcı olmayan sebepler ve venöz trombozun bunu takip ettiğini söyleyebiliriz.

2.3. Akut Mezenterik İskemi

Mezenterik vasküler tıkanma olgusunun ilk tanımını 15. yüzyılın sonlarında Floransalı Antonio Benivieni'in yaptığı düşünülür. 1815 yılında Hodgson Londra'daki Guy's Hospital'dan bir başka vakayı bildirirse de Tiedman'ın 1843'te ve Virchow'un 1847 ve 1854 yıllarında yaptıkları tanımlamalara kadar tıp dünyası bu duruma gerçek bir ilgi göstermemiştir. 1875 yılında Litten mezenterik damarların ligasyonu ile ilgili klasik deneysel çalışmasını yaparak diğer araştırmacıların da benzer hayvan çalışmalarını yapmasını teşvik etmiştir. Ancak mezenterik damarların tıkanmasını takip eden intestinal kangrenle ilgili daha fazla ve detaylı klinik gözlemler dışında çok az ilerleme kaydedilmiştir. Bu durum 1895 yılına kadar sürmüştür. O yıl Elliot muhtemelen MVT'a bağlı enfarktüslü bağırsağın rezeksiyonunu takiben iyileşen ilk hastayı bildirmiştir. Elliot iki stoma açmış ve 2 hafta sonra bunları yeniden anastomozlaştırmıştır. Yani AMZİ'li hastalarda bugün bile en sık uygulanan kangrenli bağırsağın laparotomiyle teşhisi ve rezeksiyonla birlikte anastomoz yoluyla tedavisi metodu 100 yıldan uzun bir süre önce uygulanmıştır.

Yirminci yüzyılın başında konuyla ilgili çok sayıda makale ve derleme ortaya çıkmıştır. 1904 yılında Jackson ve arkadaşları 214 tane arteriyel, venöz ve karışık tromboz vakasını derlemiştir ki bunların 26 tanesi kendi vakalarıdır. 1913 yılında Trotter "Embolism and Thrombosis of Mesenteric Vessels" isimli tezinde kendi kurumu ve dünya literatüründen 360 tane mezenterik vasküler tıkanma vakası derlemiştir. Bunların %53'ünde arterler, %41'inde venler, %6'sında ise hem arter hem de venler tıkanmıştır ve en yaygın sebep arteriyel embolidir.

Her ne kadar bu tür raporlar teşhis metodunu (laparotomi) veya tedavi metodunu (enfarktüslü bağırsağın rezeksiyonu) değiştirmese de Mİ belirtileri yelpazesinin doğru

şekilde tanımlanmasına hizmet etmişlerdir. 1901'de Schnitzler otopsisinde SMA'nın aterosklerozuna bağlı bir trombusun yol açtığı ince bağırsak enfarktüsü olan ve yıllarca yemek sonrası (postprandial) ağrı çeken bir hastayı betimlemiştir. Schnitzler egzersiz sonrasında bacak kaslarında ateroskleroz kaynaklı yetersiz kan akışı yüzünden hızla ağrı ve yorgunluk görülüyorsa, aynı tablonun mezenterik damarlarda ateroskleroz varken bağırsağın işlev görmeye çalışması durumunda da görüleceği çıkarımını yapmıştır. Onun yemek sonrası ağrıyla seyrederek akut tromboz ve intestinal enfarktüsle sonlanan kronik mezenterik iskemi (KMİ) tanımı bu tür intestinal iskeminin günümüzdeki tanımıyla örtüşmektedir.

1921 yılında Klein, Mİ'ye dair o güne dek yapılmış deneysel ve klinik gözlemleri kapsamlı şekilde değerlendirdikten sonra şu çıkarımı yapmıştır:

İster aniden ister yavaş seyirli şekilde olsun, SMA'nın tıkanması üç muhtemel sonuçla neticelenebilir.

1. Yeterli bir yardımcı (kollateral) dolaşım tam anlamıyla oluşur ki bu (a) hastanın hayatı boyunca etkin şekilde varlığını sürdürür, veya (b) nihayetinde bozulur ve genellikle de bunun sebebi kalp veya kan damarı hastalığının ağırlaşmasıdır.
2. Bağırsak kısımlarının hayatta kalması için yeterli ancak işlev görmesi için yetersiz kan akışına bağlı olarak, enfarktüs gelişmeden bağırsak tıkanır.
3. Bağırsak enfarktüsü gelişir ve ortaya çıkan hasar orta dereceli bir mukoza lezyonu ile tüm bağırsak duvarlarının bariz nekrozu arasında değişir.

Bu çıkarımlar geçerliliklerini hala korumaktadır.

1926 yılında Cokkinis, 1940 yılında Brown, aynı yıl Murray, 1944 yılında Rendich ve Harrington, 1945 yılında Sarnoff ve Fine, 1948 yılında Laufman ve arkadaşları, 1950 yılında Poth ve McClure tarafından yapılan çalışmalar Mİ ile ilgili bilginin artmasına ve tedavi yöntemlerinin gelişmesine katkıda bulunmuştur. Son olarak 1951 yılında Klass yeni geliştirilen vasküler cerrahi prensiplerini SMA embolisine uygulamış ve Mİ tedavisinde modern çağı başlatmıştır.¹³

AMZİ tanısı zor, sonuçları sıklıkla ölümcül olan bir vasküler hastalıktır.^{13,14} Çoğunlukla ileri yaşlarda, nadiren de genç yetişkinlerde görülür.¹⁵ AMZİ hastaları çoğunlukla önemli yandaş hastalıklara sahiptir.¹⁶ AMZİ için risk faktörleri kardiyak aritmi (Örneğin atrial fibrilasyon); miyokardial diskinezi; prostetik kapak; kardioversiyon; kardiyak kataterizasyon; geçirilmiş miyokard infarktüsü; önceki veya stimulan emboli; daha önceki koroner, serebrovasküler, periferik yetersizlik; ileri yaş; düşük akım durumu; diyabet; hiperkolesterolemi; hipertansiyon; konjestif kalp yetmezliği; hiperkoagülasyon; vaskülitler; aortik veya mezenterik arter anevrizması; ve travma şeklinde sıralanabilir.¹⁷

AMZİ'nin belirtileri çoğu vakada spesifik değildir ve minimal klinik bulgu ile şiddetli karın ağrısı arasındaki uyumsuzlukla karakterize edilebilir. Fiziksel muayene ile iskemik ve enfarktöslü bağırsağı ayırt etmek mümkün değildir. Bağırsak tıkanması, peritonit, pankreatit ve Gİ kanama gibi komplikasyonlar da AMZİ'nin erken belirtilerini baskılayabilir.¹⁸ Literatürde geçen diğer belirtiler mide bulantısı, kusma, ishal ve şişkinliktir.¹¹

AMZİ'nin tanısında bir dizi enstrümantal yöntem önerilmiştir. Kateter anjiyografisi, bilgisayarlı tomografi¹⁹, manyetik rezonans anjiyografisi, ultrason²⁰, spiral tomografik anjiyografi²¹, seçici mezenterik anjiyografi ve dijital subtraction

anjyografi² bunlardan bazılarıdır. Ancak önerilen bu yöntemlerin birçoğu maliyetleri, bazıları da cerrahi müdahale gerektirmeleri sebebiyle yaygın kullanım alanı bulamamışlardır.

AMZİ, etiopatolojisi ne olursa olsun aynı sonla yani bağırsak nekrozuyla biter.²² Tanısındaki zorluğun tedaviyi geciktirmesi sebebiyle AMZİ'den kurtulan hastalarda bağırsak yetmezliği görülmesi²³ şaşırtıcı değildir. Dolayısıyla hastalığın erken tanısı ve erken müdahale hayati önem taşır.

AMZİ'den ölüm oranlarıyla ilgili bilgiler çelişkili olmaktan öte kafa karıştırıcıdır. Farklı çalışmalarda^{2,11,16,18,24,25} %24-%100 arasında mortalite oranları bildirilmiştir. Bu durum insanlar arasında Gİ arter anatomisinde görülen farklılıklar, ulaşılabilen sağlık hizmetinin çeşit ve kalitesi, hekimin şüpheciliği ve kararlılığı vb. gibi birçok faktörden kaynaklanıyor olabilir.

Mezenterik bir olayda mortalite teşhis anında bağırsağın bulunduğu durumla doğrudan ilgilidir. Bağırsak enfarktüsünün varlığı mortalite ve morbiditeyi büyük oranda artırmaktadır. Bazı çalışmalarda enfarktüsün %80'nin üzerinde mortaliteyle ilgili olduğu bulunmuştur. Bu gerçek AMZİ'nin hızlı teşhis ve tedavisinin önemini bir kere daha vurgulamaktadır.²⁶ Mortaliteye etki eden diğer bir faktör de nekrotik bağırsak kısmının uzunluğudur.²⁷

Genel olarak iskeminin hücresel sonuçları iyi çalışılmış ve bilinen bir konudur. Araştırmacılar iskemi sonrası hücresel etkileri membran potansiyelinin değişmesi, iyon dağılımının değişmesi ve hücre içi kalsiyum (Ca^{+2}) ve sodyum (Na^{+}) konsantrasyonlarının artması, hücrenin su alarak şişmesi, hücresel iskelet organizasyonunun bozulması, hipoksantin miktarında artış, adenozin trifosfat (ATP), fosfokreatin ve glutatyon miktarlarında azalma ve hücresel asidoz şeklinde

özetlemektedir.²⁸ Bunlara ek olarak α -tokoferol miktarında azalma, lökosit adhezyon moleküllerinin ifade edilmesinde artış ve tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), interlökin-1 (IL-1), IL-6, IL-8 gibi sitokinlerin/kemokinlerin salgılanması da iskeminin hücrel etkileri arasındadır.²⁹

Akut mezenter arter iskemisinde hücrel sonuçlar genelden çok farklı değildir. Bu duruma özgü farklılıklardan biri intestinal bariyer işlevinin bozulmasıdır. İntestinal bariyer normal durumda vücudu bağırsak lümeni içerisindeki saldırgan çevreden korur. Organ motilitesi ve absorpsiyondaki bozulmalara ek olarak bağırsakta meydana gelen iskemik hasar intestinal permeabilityyi artırır ve portal ve sistemik dolaşıma bakteri taşınmasına (translokasyonuna) sebep olur. İntestinal bakteriyel translokasyon ve sitokinlerin birbiri ardına aktive edilmesi, sistemik enflamatuvar cevap sendromunun gelişmesine katkıda bulunan faktörler olarak düşünülmüştür.²⁸ Ayrıca hücrel seviyede mitokondri fonksiyonlarının bozulduğu, doku seviyesinde transkapiller filtrasyonun arttığı, intestinal ödem geliştiği ve lümeninde sıvı birikimi olduğu bulunmuştur. İskemik dokularda üretilen sitokinlerin ve endotoksinlerin sistemik dolaşıma geçmesi miyokard depresyonu ve organ disfonksiyonlarına sebep olur.¹⁶

AMZİ etiyopatolojik olarak 4 gruba ayrılır. Bunlar arteriyal emboli, arteriyal tromboz, TOMİ ve MVT'dur.

2.3.1. Arteriyal Emboli

En sık rastlanan AMZİ sebebidir. Çoğu mezenterik emboli kardiyak kaynaklıdır. Miyokardiyal iskemi veya enfarktüs, artial taşiaritmiler, endokardit, kardiyomiyopatiler, ventriküler anevrizmalar ve valvular bozukluklar, sonradan mezenterik arterleri embolize eden mural trombozların gelişmesindeki risk faktörleridir. Nadiren mezenterik arter embolisi koroner veya serebral dolaşımda yapılan anjiyografi sırasında

veya sonrasında ortaya çıkabilir. Çoğu viseral arteriyal emboli SMA'de görülür çünkü bu arter AO'dan dar bir açıyla ayrılır. Arteriyal embolilerin %15'i SMA'in orijin noktasında ortaya çıkarken %50'si distalde, SMA'in ilk büyük dalı olan orta kolik arterin orijin noktasında ortaya çıkar. SMA embolisi olan hastaların yaklaşık 1/3'ü embolik hastalık geçmişine sahiptir.¹⁸

İntestinal iskemi tüm intestinal doku tabakalarını etkilemeye başladığında periton iritasyon semptomları ortaya çıkar. Hastaneye başvurularda çoğu hastanın kusma ve ishal şikâyetleri vardır. Bazılarında mukozal iskemiye bağlı olarak gelişen ve çilek jölesi olarak tanımlanan kanlı dışkı tespit edilebilir. İskemi ilerledikçe lökosit sayısının 200000/mm³'ün üzerine çıkması, metabolik asidoz ve hemokonsantrasyon gözlenebilir.²⁷

2.3.2. Arteriyal Tromboz

Sıklıkla bu rahatsızlığa sahip hastalarda aterosklerozun yavaş gelişimi önemli kollateral damarların gelişimine olanak tanır ve hasta ana viseral arter tıkanmalarını tolere edebilir. Son viseral arter veya önemli kollateral damar tıkanığında bağırsak iskemisi veya enfarktüsü oluşur. Perioperatif mortalite %70-%100 arasında değişir ve bunun sebepleri de, daha önce defaten ifade edildiği gibi, teşhisin gecikmesi, bağırsak iskemi-enfarktüsünün yayılıcı tabiatı ve çok karmaşık cerrahi revaskülarizasyon süreci gerektirmesidir.¹⁸

Akut arteriyal tromboz genellikle kronik aterosklerotik mezenterik yetmezliği olan hastalarda veya abdominal travma sonrasında ortaya çıkar. Tromboz genel olarak birçok damarın orijin noktasında ortaya çıktığı için revaskülarizasyon zordur.³⁰

SMA veya ÇA'in trombozu genellikle daha önce var olan kritik stenozlarla alakalıdır. Bu hastaların çoğunun yemek sonrası ağrı, kilo kaybı, yemek korkusu ve

erkenden doyma gibi KMİ'yle tutarlı olan geçmişi vardır. SMA trombozu tedavi edilmemiş kronik intestinal iskeminin bir komplikasyonu olarak düşünülebilir. Embolik tıkanmanın aksine SMA trombozu damarın orijiniyle aynı hızda ortaya çıkar. Nadir olmasına rağmen, viseral damarları içeren aortik diseksiyon Mİ'ye sebep olabilir. Diseksiyonun intimal flepi mezenterik ağzın içine genişleyebilir, onu baskıyla küçültebilir veya kapatabilir. Dolayısıyla iskemi oluşur.

SMA trombozunun prognozu emboliden daha kötüdür ve trombozdan sonra hayatta kalma oranı çok düşüktür. SMA'in trombotik tıkanması genellikle orta kolik arterin proksimalinde meydana geldiğinden GİS'in orta kısmının arteriyal perfüzyonu, özellikle ÇA ve İMA'in kollateral akışı az gelişmiş olan hastalarda, tamamen sekteye uğrar.³¹

2.3.3. Tıkaçıcı Olmayan Mezenterik İskemi (TOMİ)

Kan akışını azaltan kardiyovasküler durumlardan kaynaklanan splanknik hipoperfüzyon ve vazokonstriksiyon TOMİ'nin ortaya çıkışında rol oynayan mekanizmalardan biridir. Tipik hastalar yaşlı, konjestif kalp yetmezliği olan, diüretik veya dijitalis grubu ilaç kullanan, akut miyokard enfarktüs geçirmiş veya geçirmemiş insanlardır. Sepsis, kardiyak aritmiler ve α -adrenerjik antagonist kullanımı da sebepler arasındadır. Kokain kullanan daha genç hastalarda da Mİ gelişebilir. Aortik klampın uzun sürdüğü kardiyak operasyon geçiren kişiler de risk grubundadır. Siroz ve varis kanamalarında ana sebep vazopresin ve anjiyotensin kullanımını takip eden uzun süreli vazokonstriksiyondur.³⁰

TOMİ, AMZİ vakalarının %25'ini oluşturur. TOMİ'de mikroskobik arteriyal kan akışı bağırsağın perfüzyonunu sağlamaya yetmez. Sonuçta bariz makroskopik vaskülatür varlığında intestinal iskemi ve enfarktüs ortaya çıkar. Hızla müdahale

edilmezse, TOMİ lokal intestinal iskemiden transmural enfarktüs ve peritonite dönüşür ve ölümlerle sonuçlanır. Hangi tedavinin uygulandığına bakılmaksızın mortalite yüksektir. Bunun sebebi de TOMİ'yi ağırlaştırıcı diğer tıbbi durumlar ve sıklıkla teşhisin gecikmesidir.³¹

Otopsi çalışmalarına göre SMA, İMA ve ÇA'de aterosklerotik durumların yaygınlığı %30-%50 arasındadır. Tabii ki bu hastaların çoğunda semptomlar bilinir değildir çünkü ölüm sebeplerini araştıran retrospektif otopsi çalışmalarında Mİ'den ölenlerin genel popülasyon içerisindeki oranı sadece %0,01 olarak hesaplanmıştır.¹¹

TOMİ'nin sebeplerinden biri de, vazokonstriktif etkisinden dolayı, ergotamin kullanımınıdır. Vazokonstriksiyonun uzun sürmesi durumunda mukozal nekroz ve sonrasında bağırsak nekrozu gelişir. Hastalar tipik Mİ belirtileriyle hastaneye başvururlar. Bilinci açık olmayan hastalarda abdominal distansiyon, lökosit artışı ve metabolik asidoz gibi belirsiz bir klinik tablo olabilir.²⁷

2.3.4. Mezenterik Venöz Tromboz (MVT)

MVT'un görüldüğü hasta gruplarından bazıları hiperkoagülabil durumu olanlar, portal hipertansiyonu olanlar ve enfeksiyon, travma ve pankreatit gibi enflamatuar durumu olanlardır. Doğrudan vasküler kompresyon yapan veya hiperkoagülasyona sebep olan habis tümör diğer bir ihtimaldir. MVT bağırsak duvarında ödem, sıvı kaybı, sistemik hipotansiyon ve nihayetinde submukozal kanama ve bağırsak enfarktüsüne sebep olur. MVT hastalarının %75'inde kalıtsal trombotik rahatsızlıklar vardır ve hastaların %20-%40'ında faktör V Leiden, aktive edilmiş protein C'ye rezistansa sebep olur. Faktör V Leiden mutasyonuna bağlı olmayan aktive edilmiş protein C rezistansı vakalarının %10'unda görülürken, protrombin gen mutasyonları venöz trombozlu hastaların %8-%10'luk kısmında tespit edilmiştir.³⁰

MVT birincil ve ikincil olarak sınıflandırılabilir. Birincil formu mezenterik venlerin başka hiçbir hastalık veya etiyolojik sebeple ilgisi olmayan, spontan, idiyopatik trombozu olarak tarif edilir. Bu gruptaki hastaların sayısı son on yılda kalıtsal trombotik rahatsızlıkların ve hiperkoagülabilitenin belirlenmesi alanındaki gelişmeler sebebiyle önemli ölçüde azalmıştır. Bir etiyolojik faktörün belirlenebildiği hastalar ikincil MVT grubuna girer. Ancak günümüzde MVT'lu hastaların sadece %35'inde sebep olan faktör belirlenebilmektedir. Oral kontraseptif kullanımı genç kadınlarda görülen MVT epizotlarının %9-%18'inden sorumludur. Protein C ve Protein S eksikliği, antitrombin III eksikliği, disfibrinojenemi, anormal plazminojen, polisitemia vera, trombositoz, orak hücre hastalığı da MVT'la ilişkilendirilmiştir. Lokalize MVT vakaları da bildirilmiştir ve bunlar en çok volvulus (bağırsak bükülmesi), intussusepsiyon (bağırsağın bir kısmının diğer bir kısmına girmesi, invajinasyonu) ve mekanik bağırsak düğümlenmesi ile ilgilidir.³¹

2.3.5. Klinik

AMZİ'yle alakalı belirtilerin çoğu pankreatit, akut divertikülit, ince bağırsak tıkanması ve akut kolesistit gibi diğer intra-abdominal patolojik durumlarda da yaygındır. Ayrıca klinik görünüm sıklıkla altta yatan patolojik anomalilere bağlıdır. Genel olarak SMA embolisi veya trombozu olan hastaların belirtileri akut olarak başlar ve klinik durumları hızla kötüleşirken TOMİ ve MVT'lu hastalarda belirtiler tedrici olarak ortaya çıkar ve klinik seyirleri daha uzun sürelidir.

Kollateral dolaşım olmadığından, SMA embolisinde semptomların başlangıcı genellikle dramatiktir. Şiddetli ve ara vermeyen karın ağrısı, mide bulantısı, kusma ve bağırsakların boşalması ile kendini gösterir. Klasik olarak karın ağrısının şiddeti fiziksel bulgularla örtüşmez. Dehidrasyon ve aşırı sıvı kaybı sebebiyle kafa karışıklığı, taşikardi,

hızlı solunum ve dolaşım çöküşü görülür. Laboratuvar bulguları arasında şiddetli anyon eksikliği ve laktat seviyesiyle birlikte görülen metabolik asidoz, lökositoz ve hemokonsantrasyon vardır.

SMA trombozu olan hastalar sıklıkla yemek sonrası ağrı, mide bulantısı ve kronik intestinal yetmezlikle bağlantılı kilo kaybı belirtilerinden oluşan prodromal belirti listesi bildirirler. Yarı-akut başlangıcı olan hastalar arteriyal embolili hastalardan çok daha sonra tıbbi yardım isteme eğilimindedirler. Ancak mezenterik trombozdan kaynaklanan iskemi akut hale geldiğinde hastalar SMA embolisi olan hastalarla benzer belirtiler gösterirler.

TOMİ en çok yaşlı ve kritik hastalığı olan hastalar ile akut hemodinamik atak formunda şiddetli mezenterik ateroskleroza olan hastalarda görülür. Bu tür hastalar genellikle entübe ve sedatize edildiklerinden hekimi belirtilerden haberdar edemezler. Bu gibi durumlarda intestinal iskemi ilk hemodinamik ataktan saatler veya günler sonrasına kadar klinik olarak belirgin olmayabilir. Bu özellikle α -adrenerjik agonistlerle tedavi edilen şiddetli hipotansiyon vakalarında önemlidir. Hemodinamik atak ve bunun tedavisi hastayı TOMİ'ye yatkın hale getirir. Hastalarda sıkça klinik durumlarında açıklanamayan kötüleşme ya da iyileşememe ya da beklenen iyileşme seyrini göstermeme durumları bulunur.

En şiddetli vakalar haricinde MVT hastaları tipik olarak geç kalmış (yani başlangıçtan 1-2 hafta sonra), anoreksi ve diyare ile birlikte görülen yaygın ve özgün olmayan karın ağrısından şikâyet ederler. Eğer ağrı lokalize olmuşsa çoğunlukla alt kısımlardadır. Arteriyal trombozla karşılaştırıldığında MVT yemek yeme veya yemek sonrası ağrıyla ilgili daha az prodromal semptomlar oluşturur. Ateş, abdominal distansiyon ve Hemocult (gaitada gizli kan testi) pozitif dışkı en yaygın belirtilerdir.

Kanlı assitler ve büyük sıvı kayıpları ortaya çıkar. Takip eden dehidrasyon ve hipotansiyon venöz trombozun daha da yayılmasına ve Mİ'nin kötüleşmesine sebep olur.

Mİ'nin tüm spesifik sebeplerinin ortak sonucu bağırsak enfarktüsüdür. Enfarktüs meydana geldiğinde hastada peritoneal belirtiler, hemodinamik instabilite ve çoklu organ yetmezlikli sepsis belirtileri görülür.¹⁸

Bazı durumlarda karın şişkin olsa da aktif bağırsak sesleri hala mevcuttur. Bu daha az görülen Mİ en az diğerleri kadar öldürücüdür ama geri dönüşsüz bağırsak iskemisi meydana gelmeden önce teşhis edilmesi daha zordur.

Tahmin edilebileceği gibi iskemi ilerledikçe fiziksel bulgular da değişir. Erken safhalarda abdominal guarding (abdomen kaslarının spazmı) ve rebound (abdomene bastırınca ağrının azalması, baskı kaldırılınca ağrının artması) gibi peritoneal iritasyon belirtileri yoktur. Bağırsak iskemisi yayıldıkça nekroz mukozal tabakalardan seromukozal tabakalara ilerler ve bağırsak enfarktüsü ile bariz peritoneal belirtiler ortaya çıkar. İskemik epizodun son safhasında abdomen büyük ölçüde şişkindir (distanse), bağırsak sesleri yoktur ve palpasyona aşırı hassasiyet görülür.

Laboratuvar testleri genellikle hematokonsantrasyonla tutarlı hemoglobin veya hematokrit artışını ortaya çıkarırlar. Olgunlaşmamış beyaz hücrelerin baskın olduğu (sola kaymış) bariz lökositoz vardır. Bazı hastalarda amilaz, laktik dehidrogenaz, kreatin fosfokinaz veya alkalın fosfataz seviyeleri artmış olabilir. Kalıcı baz eksikliğine bağlı olarak metabolik asidoz yaygındır. Ne yazık ki bu anormal laboratuvar sonuçlarının çoğu spesifik değildir ve bağırsak nekrozu ortaya çıkmadan önce tespit edilemezler.³²

2.3.6. Tanı

AMZİ şüphesi bulunan hastalar için kullanılan enstrümantal teşhis prosedürleri, renkli Doppler ultrasonografisi, geleneksel mezenterik anjiyografi³³, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans anjiyografisi²⁵, duplex ultrasonografi¹¹, radyografi²⁷ olarak sıralanabilir. Literatürde cerrahi teşhis yöntemi olarak acil laparotomi³³ ve diagnostik periton lavajı¹⁶ bildirilmiştir.

Bu güne kadar AMZİ için spesifik ve tanı koydurucu laboratuvar prosedürleri ortaya konamamıştır. Ancak yüksek laktat seviyesini belirleyen laboratuvar testleri³³, plazma diamin oksidaz ve sitrullin (citrulline) seviyeleri³⁴, serumdaki iskeminin modifiye ettiği albümin (IMA) seviyesi³⁵, kanda sinyal peptidi-CUB-EGF domain içeren protein 1 (SCUBE-1), malondialdehit (MDA), toplam antioksidatif durum (TAS), toplam oksidatif durum (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSI) parametreleri²¹, idrar ve plazmada intestinal yağ asidi bağlayıcı protein (I-FABP) seviyesi, α -glutasyon S transferaz (α -GST) seviyesi³⁶ potansiyel biyokimyasal markerler olarak göze çarpmaktadır.

2.4. Leptin ve Vücut Fonksiyonları

Leptin adını Yunanca “leptos” (ince) kelimesinden alan, sitokinlere benzeyen ve 167 aminoasit içeren protein yapısında bir hormondur. Yapılan literatür taramalarında leptin ile ilgili çalışmaların son 15 yılda yoğunlaştığı görülmektedir. Ancak leptinin keşfine giden yol 1953 yılında Kennedy tarafından açılmıştır. Kennedy besin alımı ve vücut ağırlığının kontrolünde lipostatik teoriyi açıklarken yağ dokusunun ürettiği bir hormonun varlığını ilk defa ileri sürmüştür.³⁷ Vücut ağırlığını düzenleyen bir hormonu ve bu hormonun yağ dokusundan salgılandığını deneylerle göstermeye çalışan ilk kişi ise 1958 yılında Harvey olmuştur.³⁸ Parabios çalışmaları ve hayvanlarda hipotalamus

lezyonları yapılarak gerçekleştirilen deneyler kanla taşınan bir hormonun varlığını ve sinyal molekülü olabileceğini gösterse de³⁹ bu hormonun keşfi için insanlığın uzun zaman beklemesi gerekmiştir.

1994 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından pozisyonel klonlanması gerçekleştirilen leptinin molekül ağırlığı 16 kDA'dur ve vücutta birçok alanda fonksiyon gördüğü tespit edilmiştir.^{40,41} Sonraki yıl Tartaglia ve arkadaşları insanda ve farede leptin reseptörlerini saptamıştır.⁴² Daha sonra aşırı kilolularda kan leptin düzeyinin leptin reseptör mutasyonu nedeniyle yüksek olduğu gösterilmiştir.³⁷ Aynı yıl leptinin vücut yağ miktarıyla orantılı plazma seviyesi gösterdiği ve hipotalamusu etkileyerek tokluk hissi uyandırdığı bulunmuştur.⁴³ Aynı yıl araştırmacılar beyin omurilik sıvısında (BOS) leptin düzeyini belirlemiş ve leptinin intraserebroventriküler (ICV) olarak hipotalamusa uygulanmasının besin alımını teşvik eden nöropeptit-Y (NPY) salgılanmasını azalttığını saptamıştır. Bu çalışma leptinin hipotalamusta NPY'yi baskılayarak etki ettiğini göstermiştir.⁴⁴ Tüm bu gelişmeler leptinin vücut fizyolojisindeki önemli moleküllerden biri olarak yerini almasını sağlamıştır.

Görünüşe bakılırsa beslenme davranışlarının ve doyma hissinin anahtar bileşenlerinden birisi leptindir. Vücut yağ kütleindeki artışa cevap olarak birkaç saatlik periyot boyunca leptin sadece yağ dokusundan salgılanır. Ventriküllerin koroid pleksuslarındaki reseptörlerine bağlanır ve beyne geçer. Burada vücuttaki yağ miktarını düzenlemek üzere hipotalamusa etki eder. Bu etkiyi de iştahı artıran NPY/AgRP (Nöropeptit Y/Agouti-related Peptid kompleksi, bu kompleks ifadeleri birlikte gerçekleşen iki peptidi içerir.) nöronlarını baskılayarak ve enerji üretimini artıran POMC (Proopiomelanokortin) nöronlarını teşvik ederek yapar.⁴⁵

Vücutta başlıca adipoz dokuda sentezlenen leptinin plasenta, gastrik epitel, iskelet kası, hipofiz ve meme bezi tarafından da bir miktar salgılandığı gösterilmiştir.^{46,47} Leptin kana geçtikten sonra özel reseptörleri aracılığı ile kan beyin bariyerini aşarak merkezi sinir sistemine ulaşır ve besin alınımını azaltıp, enerji harcamasını arttırarak etkisini gösterir.^{39,48} Kanda serbest ve proteine bağlı formlarda bulunur. Leptinin aktivitesinden serbest formun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda obez bireylerde serumdaki leptinin büyük kısmının serbest formda olduğu tespit edilmiştir.^{49,50} Leptin eksikliği olan, kan leptin seviyesi düşük obezlerin tedavisinde bu hormonun başarılı şekilde kullanıldığı görülmektedir.^{38,39} Ancak diğer obez kişilerde kandaki serbest leptin formunun artışının tespit edilmesi, obezite gelişiminde asıl sorunun leptin eksikliği değil, leptin rezistansı olduğu hipotezini destekleyen kanıtlardan biri olarak görülmektedir.⁵¹

Leptin insanlarda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan (7q31) ob/ob geninde kodlanmıştır. İlk defa ob/ob mutant farelerde bir mutajenik gen ürünü olarak belirlenmiştir. Ob geni tarafından üretildiği için fizyologlar tarafından ob proteini olarak da adlandırılmıştır.^{52,53} Ob geni 3 ekzon ve 2 introndan oluşmuştur ve glukokortikoid yanıt elemanı ile birkaç siklik adenozin monofosfat (cAMP) yanıt elemanı içerir. Yağ dokusundaki Ob mRNA'nın turnover hızı çok yüksektir (yarı ömrü yaklaşık 2 saat).⁵¹ Pulsatif olarak yemeklerden 2-3 saat sonra salgılanan leptinin dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 30 dakikadır. Diurnal bir ritmi vardır ve sabah erken saatlerde pik yaparken, öğleden sonra en düşük düzeylere iner.⁵⁴ Serum düzeylerinin kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek oluşu kadınlarda yağ dokusu fazlalığı ve ciltaltı/visseral yağ oranının daha fazla olması ile açıklanmaktadır.⁵⁵

Vücutta çok sayıda faktör leptin salgısını etkiler. İnsülin⁵⁶, glukokortikoidler⁵⁷ ve prolaktin⁵⁸ leptin sentezini stimüle ederken tiroid hormonları⁵⁹, büyüme hormonu⁶⁰,

somatostatin⁶¹, serbest yağ asitleri⁶², uzun süre soğuğa maruz kalma⁶³ ve katekolaminler⁶⁴ leptin üzerinde inhibitör etki gösterirler.

Leptin, beyin (özellikle hipotalamus) üzerine negatif geri bildirim etkisi ile gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenler ve obezite gelişimini önler.⁴⁰ Bunların yanı sıra metabolizmanın düzenlenmesi⁶⁵, cinsel gelişim⁶⁶, üreme⁶⁷, hematopoez⁶⁸, immünite⁶⁹, Gİ fonksiyonların düzenlenmesi⁷⁰, sempatik sinir sistemi aktivasyonu⁴⁰ ve anjiyogenezde⁷¹ de çok önemli rolleri olduğu saptanmıştır. Leptinin vücuttaki belirli sistem ve süreçlerle ilişkisi aşağıda anlatılmıştır.

2.4.1. Sinir Sistemi

Leptin hipotalamus paraventricüler nöronlar aracılığı ile otonom sistemini harekete geçirerek enerji harcanmasını ve hipofiz ön ve arka lob fonksiyonlarını artırır.^{43,72} Merkezi sinir sistemi aracılığı ile glukoz homeostazisini geliştirir. Kan beyin bariyerini ve kan BOS bariyerini özel bir taşıyıcı sistemle aşarak BOS'da belirli bir leptin düzeyi oluşturur. Leptinin kan beyin bariyerini ve kan BOS bariyerini aşması kolaylaştırılmış diffüzyonla olur ve sirkumventriküler organ, median eminens, koroid pleksuslar arkuata nükleusları ve ventromedial hipotalamus leptin reseptörü bakımından zengindir.^{37,73} Obezlerde, ya leptinin taşıyıcı sisteminde transport kapasitesinde defekt vardır ya da merkezi sinir sisteminde leptin reseptörlerine direnç gelişmiştir.⁴³ Leptin hipotalamustaki reseptörlerine ulaşır arkuata nöronlarında besin alımını arttıran bir kotransmitter olan NPY salgılanmasını inhibe ederek etkisini gösterirken hipotalamusta NPY den başka kortikotropini serbest bırakan hormon (CRH), α -melanosit stimüle edici hormon (α -MSH) ve histamin salgılanmasını etkileyerek besin alımını kontrol ettiğine dair çalışmalar da vardır.^{38,39,73-76} Plazmasında leptin bulunmayan ob/ob farelere 50 μ g/gün intraperitoneal (IP) leptin enjeksiyonu ile beyin nöron sayısında, beyin hücre DNA miktarında (ortalama %33) ve beyin ağırlığında (ortalama %15) artış sağlandığı,

ayrıca aynı miktar leptin 4 hafta verildiğinde femur başı çevresini %18, femur uzunluğunu %6 arttırdığı saptanmıştır.⁷⁷ Plazma leptini yüksek olan obezlerde sempatik aktivite artışı ve buna bağlı α -adrenerjik vazokonstriksiyon ve renin anjiyotensin sisteminin stimülasyonu ile hipertansiyon görülür.⁷⁸ ICV leptin enjeksiyonu ile yapılan hayvan deneylerinden de leptinin sempatik aktiviteyi arttırdığı ve daha çok sistolik kan basıncında artışa yol açtığı tespit edilmiştir.^{43,79}

2.4.2. Bağışıklık Sistemi

Leptin üretemeyen (ob/ob defekt) ve/veya leptin reseptörü üretemeyen (db/db defekt) farelerde bağışıklık sistemi sekteye uğramaktadır. Hücre aracılı bağışıklık cevabı bu durumdan öncelikle etkilenmekte ve bağışıklık sistemindeki düşüş özellikle viral ve bakteriyel enfeksiyon yanıtlarında ve makrofaj fonksiyonlarında azalma ile kendini göstermektedir. Leptin lökosit sentezini uyarır ve eritropoietin hormonunun eritrositlere olan etkisini artırır.⁶⁹ Tıpkı bakteriler gibi leptin de makrofajları aktive ederek fagositozu güçlendirir ve onlardan pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar sitokin salınımını uyarır.⁸⁰ Aynı zamanda yara iyileşmesini kısalttığı ve neovaskülarizasyonu arttırdığı da tespit edilmiştir.⁷¹

2.4.3. Hematopoez

Hematopoetik dokularda ve embriyojenik gelişim dönemlerindeki kök hücrelerinde leptin reseptörlerinin gösterilmesi⁶⁸ leptinin hematopoezde rolü olabileceğini düşündürmüştür. Kemik iliği adipositlerinden leptin sekresyonunun, hematopoetik hücre prekürsörleri için bir diğer lokal leptin kaynağı olduğunu düşündürmektedir.⁸¹ Bu hücrelerin leptine doza bağımlı olarak yanıt verdikleri gösterilmiştir. Son çalışmalarda leptinin hematopoezin çok erken safhalarında sitokinlerle beraber özellikle T hücreleri ve makrofajlar başta olmak üzere birçok

hematopoetik hücrenin gelişmesini etkilediği gösterilmiştir. Leptinin ayrıca makrofajlar üzerine de direkt etkili olduğu saptanmıştır.⁸⁰

2.4.4. Kemik Metabolizması

Leptin kemik ilişkisine ilgiyi arttıran önemli bulgulardan biri fa/fa defektif sıçanlarda kemik kitlesinde azalma, kemik rezorbsiyon aktivitesinde artma ve hiperkalsüri gelişimi tespit edilmesidir.⁸² İn vitro koşullarda leptin sıçan kemik iliği kültürlerinde birçok mineralize olmuş kemik nodulünün artışı sağlamıştır.⁸³ Benzer şekilde ob/ob farelere (konjenital leptin eksikliği) leptin verilmesi ile in vivo olarak osteoblastik aktivite ve kemik oluşumu hızlanmıştır.⁸⁴ İnsanlarda leptin seviyelerinin obezite, artmış kemik kitlesi ve kemik oluşum hızı ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur.⁸⁵ İnsan kemik iliğinde leptinin osteoblast farklılaşmasını indüklemesi ve adiposit diferansiyasyonunu azaltması⁸⁶, kemik mineral dansitesi ile vücut yağ oranı arasındaki negatif korelasyonu açıklamaktadır. Kısaca leptin kemik oluşumunu stimüle edip, rezorbsiyonunu inhibe eden bir “kemik dostu” olarak çalışmaktadır.

2.4.5. Anjiyogenez

İnsan endotelial hücrelerinde leptin reseptörlerinin olduğu ve leptinin anjiyogenezisi hem in vitro hem de in vivo indüklediği saptanmıştır. Leptinin anjiyogenezde bir lokal regülatör olarak davrandığı ileri sürülmüştür. Bunun nedeni; obezitenin gelişme ve düzelme (zayıflama) fazlarında leptindeki azalma ve artmalara paralel olarak yağ dokusunun vaskülaritesinde de fizyolojik olarak artmalar ve azalmalar olduğunun saptanmasıdır.⁸⁷ Ayrıca, over foliküllerindeki fizyolojik siklik anjiyogenezlerin ve regresyonların da leptine bağlı olduğu düşünülmektedir. Çünkü over de bir miktar leptin sentezleyip salgılamaktadır ve salınımın ovülasyon zamanı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir.⁸⁸

2.4.6. Üreme

Leptin her iki cinste de üreme sistemi hormonlarının (östrojen, progesteron ve testosteron gibi) salgılanmasını stimüle eder. Leptinin pubertenin başlamasını tetikleyen önemli bir sinyal proteini olduğu vurgulanmaktadır. Kadınlarda ilk östrojen siklusu, bölünmenin hızlanması lüteinizan hormon (LH) ve östrojen seviyelerinde değişiklikler leptin tarafından başlatılır.⁸⁹ Leptinin plasenta tarafından da sentezlendiğinin ve leptin reseptörlerinin plasenta ve yumurtalıklarda da eksprese edildiğinin anlaşılması^{46,90}, leptinin üreme sistemi üzerinde de önemli etkilere sahip olabileceğini düşündüren ilk keşifler olmuştur. Obez C57BL/6J ob/ob farelerinin genetik olarak hipogonadotropik hipogonadizm göstermeleri ve steril olmaları leptinin üreme fonksiyonundaki rolünü belki de en iyi gösteren bulgulardır. Ayrıca steriliteleri kilo verme (diyet kısıtlaması) ile de düzelmekte, bu farelere leptin verilmesi ile puberte başlamakta ve infertilite ortadan kalkmaktadır.⁶⁷ Ayrıca, normal sıçanlara leptin verilmesi ile de pubertenin başlamasının hızlandığı görülmüştür.⁸⁹ İnsanlarda düşük leptin seviyelerinin veya diüurnal ritminin bozulmasının hipotalamik hipogonadizm ve amenore ile sonuçlandığı görülmüştür.⁹¹ Hipotalamustan GnRH, hipofizden FSH, LH ve prolaktin salınımını stimüle ettiği gösterilen⁹² leptinin bu etkisini nöropeptid Y üzerinden gösterdiği sanılmaktadır. Nöropeptid-Y, yüksek konsantrasyonlarda gonadotropin aksı üzerine inhibitör etkilidir. Böylece direkt olarak düşük gıda alımı ve/veya aşırı enerji harcanması gibi koşullarda seviyesi artarak seksüel matürasyonu ve üremeyi inhibe eder. Ayrıca leptinin gonadotropin ve seks steroid sentezini ve sekresyonunu arttırdığı da saptanmıştır.⁹³

2.4.7. Metabolizma, Enerji Dengesi ve Termogenez

Leptinin enerji dengesi değişikliklerini açlık ve tokluk sinyalleri oluşturup akut olarak düzenleyen bir sensör görevi yaparken negatif enerjiyle beslenmede plazmada

azalarak, pozitif enerjiyle beslenmede artarak vücut yağ miktarı ve kişinin olması gereken ağırlığını ayarladığı söylenebilir.^{37,39,94} Normal sağlıklı bireylerde enerji alımı ve harcanması dar sınırlarda dengelidir ve bu nedenle vücut ağırlığı değişmez.^{39,94} Leptin yağ hücresinde yağ dokusu trigliserid depolama miktarını sabit tutmaya çalışarak TNF α ile birlikte dengeler.³⁹ Enerji dengesi bozulduğunda leptin bir sensoryal rol oynayarak plazmada artar veya azalır. Ancak çevresel ve genetik faktörler, yemeklerin lezzeti nedeniyle iştah artışı ve enerji harcamasındaki azalma vücut yağ dokusu miktarını, plazma leptin miktarını artırır ve leptin vücut ağırlığının düzenlenmesinde görevli 'set point'i merkezi sinir sistemi aracılığı ile belirli bir noktada sabit tutmaya çalışır.^{37,39,72} 'Set point' her kişi için genetik ve çevresel faktörlerle (günlük diyet, fiziksel aktivite, stres, psikolojik durum vb.) belirlenir.^{37,39,43} Leptinin yağ hücresinde glukoz homeostazisini geliştirici ve lipit metabolizmasını inhibe edici etkisi vardır fakat bu etkilerin mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir.^{4,74} Leptin hücrede yağ asidi sentezleyen enzimlerin (malonyl-CoA, cornitil acyltransferaz-I) inhibisyonunu sağlamakta, mitokondrial beta oksidasyonunu azaltmakta, yağ asidi kullanımını artırarak hücre içi yağ asidi konsantrasyonunu azaltmaktadır. Leptinin plazma kolesterol, trigliserit ve glukoz düzeyini azalttığı saptanmıştır.⁴ Deney hayvanlarına eksojen leptin verilmesi hem fiziksel aktiviteyi hem de vücut sıcaklığını artırır.⁹⁵ Leptinin reseptörü aracılığı ile periferik doku hücreleri hepatositler, hemopoetik hücreler, damar endotel hücreleri, adipositler ve pankreas adacık hücrelerini etkilediği ve leptin aynı zamanda aortik ve umbilikal endotel hücreleriyle yapılan çalışmalarda ob-Rb reseptörünü etkileyen güçlü anjiyogenik bir ajan olduğu gösterilmiştir.⁷¹ Leptinin enerji harcanmasında yaptığı en önemli etki termogenezisde artış sağlamasıdır.^{52,96}

Bilindiği üzere alınan gıdalardaki enerjinin büyük bir kısmı metabolizma sırasında ısı olarak açığa çıkar ve bu fenomen termogenezis olarak adlandırılır. Tiroid

hormonlarının termogenezisi artırarak enerji metabolizmasında düzenleyici rol oynadıkları bilinmektedir. Termogenezisde en önemli faktörler “uncoupling” proteinler (UCP)'dir. UCP'ler mitokondrinin iç membranında bulunurlar ve protonların eşleşmesine engel olarak ATP sentezi yerine ısının açığa çıkmasını sağlarlar. Tiroid hormonları UCP2 ve UCP3 ekspresyonunu güçlü bir şekilde uyarırlar ve böylece daha fazla ısının oluşmasını (daha fazla enerji harcanması) sağlarlar. Leptin tiroid hormonlarının seviyesini ve sempatik sinir sisteminin aktivasyonunu arttırarak daha fazla UCP seviyelerinin oluşmasını sağlar ve termogenezisi arttırır⁹⁷ ve böylece obezite gelişiminin önlenmesi için iştahın azaltılması (enerji alımının azaltılması) yanında çok önemli bir adım daha atılarak enerji harcanması da arttırılmış olur.

2.4.8. Obezite

Leptin eksikliğinin obezite ile sonuçlandığı, günümüzde artık oldukça iyi bilinen ve kabul edilmiş bir gerçektir. Ob/ob farelerdeki “nonsense” bir mutasyon obezite, artmış gıda alımı (iştah) ve diyabet gelişmesi ile sonuçlanmaktadır⁵⁶ ve aynı farelerde adipositlerden leptin sentez ve sekresyonunun bozuk ve yetersiz olduğu da saptanmıştır. Benzer şekilde leptine direnç gösteren db/db fareler de obezdirlir⁹⁸ ve tıpkı ob/ob fareleri gibi bunlarda da leptin yeterli fonksiyon gösterememektedir. Obez insanlarda leptin geninde henüz farelerdeki gibi bir mutasyon saptanamasa da, serum leptin konsantrasyonları obezite göstergeleri olan vücut kitle indeksi (VKİ) ve vücut yağ kitlesi oranı ile pozitif bir korelasyon göstermektedir.^{99,100} Ob/ob farelere rekombinant leptin verilmesi ile gıda alımı (iştah), vücut kilosu, insülin ve glukoz konsantrasyonlarının azalması, oysa db/db farelere (leptin rezistansı) leptin verilmesi ile herhangi bir etkinin görülmemesi obezitede asıl sorunun leptin eksikliğinden çok leptin rezistansı olduğunu düşündürmektedir. Obez insanların büyük çoğunluğunda serum leptin konsantrasyonları yüksektir ve kilo verimi ile tekrar azalır. Ayrıca, serum leptin

seviyelerinde obezler arasında cinse bağılı fark da vardır. Buna göre leptin ile vücut yağ kitlesi ve VKİ arasındaki pozitif korelasyon kadınlarda erkeklere oranla daha belirgindir ve yapılan ölçümler sonucunda kadınlarda leptin seviyelerinin erkeklere oranla daha fazla olduğu saptanmıştır.¹⁰¹ Ayrıca obez insanlardaki plazma leptin konsantrasyonları her ne kadar obez olmayanlara göre 5 kat kadar yüksek olsa da, serebral sıvıdaki leptin konsantrasyonlarının sadece çok az yüksek olması^{102,103}, leptin rezistansını kolaylaştıran hız sınırlayıcı faktörün santral sinir sistemine leptin transportundaki defekt olduğunu göstermektedir. Leptin antiobezite etkisini başlıca enerji alımını azaltarak (iştahın azaltılarak daha az gıda alınması) ve enerji harcanımını artırarak (sempatik sinir sistemi aktivasyonu, termogenezis, artmış oksijen tüketimi) göstermektedir.^{40,53,104} Özetle leptin sadece vücut yağ depoları ile santral sinir sistemi arasında bir koordinatör gibi davranarak obezite gelişimini önleyen bir sigorta değil, yara iyileşmesi, hematopoez, üreme, termogenez, immün sistem, gastrointestinal fonksiyonların ve glukoz metabolizmasının düzenlenmesi, kemik gelişimi gibi pek çok alanda da rolü olan multifonksiyonel bir hormondur.¹⁰⁵

2.4.9. Leptin Reseptörleri (OB-R)

Leptin, sitokin ailesine olan aşırı benzerliği nedeniyle klas 1 sitokin reseptör ailesinden sayılmaktadır. Leptin IL-6 ve IL-11 ile yüksek oranda benzerlik gösterirken, leptin reseptörleri de IL-6 ile homoloji göstermektedir.¹⁰⁶ Bilinen leptin reseptörlerinin tümü aynı genin varyantlarıdır. Buna göre leptin reseptörleri OB-Rb (uzun reseptörler) ve OB-Ra (kısa reseptörler) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. OB-Rb reseptörleri sinyal transdüksiyonu kapasitesine sahiptirler ve en çok hipotalamusta (nükleus arkuatus) bulunmalarına rağmen vücudun diğer dokularında da (akciğer, böbrek, karaciğer, iskelet kası, kalp, testis, hematopoetik hücreler, yağ dokusu) daha az miktarlarda saptanmışlardır. Kısa form reseptörler (OB-Ra) ise intrasellüler sinyal için gerekli olan

segmentlerin tümünü taşımazlar ve bu nedenle sinyal iletiminde rolleri çok az veya yoktur. OB-Ra reseptörlerinin bulunduğu başlıca dokular ise böbrek, akciğer, plexus koroideus ve beyin kapillerleridir. Beyin kapillerleri ve plexus koroideus'da OB-Ra reseptörlerinin bol olarak bulunması, kısa form reseptörlerin leptinin merkezi sinir sistemine transportunda önemli görevleri olduğunu düşündürmektedir.¹⁰⁵ Farelerde matür reseptörler 1142 aminoasit'den oluşan 81 kDa ağırlığında Tip I (ekstrasellüler Nterminal) transmembran proteinidirler. 817 aminoasit içeren ekstrasellüler segment, 21 aminoasit içeren transmembranik bölge ve 302 aminoasit içeren sitoplazmik kuyruk olmak üzere 3 bölgeden oluşurlar. İnsan, fare ve sıçan reseptörleri uzunluk bakımından birbirleri ile benzerdirler. Farelerdeki ekstrasellüler ve sitoplazmik segmentler insandaki reseptörler ile kıyaslandığında sırasıyla % 77 ve % 72 oranında benzerlik gösterir. İnsanlarda ekstrasellüler segment Trp-Ser-X-Trp-Ser motifleri içerirken, sitoplazmik kuyruk da STAT ve JAK etkileşimi sağlayan sekanslara sahiptir.¹⁰⁷

2.4.10. Leptin ve İskemi-Reperfüzyon Arasındaki İlişki

Leptin, kardiyoprotektif genlerin aktivasyonunu sağlayan STAT-3 indüksiyonu yoluyla İR hasarından sonra koruyucu etkiye sahiptir.¹⁰⁸ Leptin uygulaması, ratlarda İR hasarının araştırıldığı bir çalışmada mukozal indisler ve intestinal histolojiyi önemli ölçüde korumuştur ve bundan leptinin intestinal İR hasarını gidermede faydalı olabileceği çıkarılmıştır.¹⁰⁹ Yine ratlarda intestinal iskeminin incelendiği bir başka çalışmada¹¹⁰ leptin uygulamasının dokudaki MDA miktarını azalttığı, NO miktarını artırdığı ve histopatolojik olarak intestinal hasarı önemli derecede azalttığı bulunmuştur. Bunlara ek olarak leptinin böbrek, beyin¹¹¹ ve karaciğer¹¹² dokularında meydana gelen İR hasarında da faydalı olduğu kayıtlara geçmiştir.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Deney Hayvanları

Bu çalışma da toplam 42 adet erkek Sprague Dawley rat (220-250g) kullanıldı. Ratlar Atatürk Üniversitesi'nin Tıbbi ve Deneysel uygulama ve araştırma merkezinin Deney hayvan laboratuvarından temin edildi. Hayvan deneyleri ve prosedürler ulusal laboratuvar hayvanları bakım ve kullanımı kılavuzlarına uygun olarak gerçekleştirilmiş ve Atatürk Üniversitesi yerel hayvan bakım komitesi tarafından onaylanmıştır. Bu proje Atatürk Üniversitesi Tıbbi Araştırma Enstitüsünün kurumsal hayvan bakım ve kullanım komitesi tarafından 17.03.2011 tarihinde ve B.30.2.ATA.0.01.02/1241 sayılı yazı ile onaylanmıştır. Ratların tamamı standart fiziki şartların sağlandığı 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık, 22 ± 1 °C sıcaklıkta, % 50 ± 60 nem oranında ve saatte 15 kez hava değişiminin yapıldığı odalarda, rahatça ulaşabilecekleri su ve standart rat diyetinin bulunduğu uygun büyüklükteki kafeslerde 6 rat bir kafeste olacak şekilde barındırıldı. İskeminin indüklenmesinden önce, ratlar bir gece önceden aç bırakıldılar fakat su içmelerine izin verildi.

3.2. Kimyasallar

Tiyopental sodyum (İbrahim Ethem ULAGAY)

%10'luk povidon iyodür.

3.3. Deney Modeli

Her biri 6 sıçandan oluşan 7 grup yapılarak ayrı ayrı kafeslere koyuldu.

Grup 1: Sham Grubu

Grup 2: SMA bağlandıktan 30 dakika sonra kan numuneleri alındı.

Grup 3: SMA bağlandıktan 60 dakika sonra kan numuneleri alındı.

Grup 4: SMA bağlandıktan 90 dakika sonra, kan numuneleri alındı.

Grup 5: SMA bağlandıktan 120 dakika sonra, kan numuneleri alındı.

Grup 6: SMA bağlandıktan 150 dakika sonra kan numuneleri alındı.

Grup 7: SMA bağlandıktan 180 dakika sonra kan numuneleri alındı.

3.4. Bağırsak İskemi Modeli

Bağırsak iskemi modeli ratlara aşağıdaki gibi uygulandı. Ratlar bir gece önceden aç bırakıldı fakat istedikleri kadar su içmelerine izin verildi. Anestezi için hayvanlara 25 mg/kg tiyopental sodyum (Pental, İbrahim Ethem ULAGAY) intraperitoneal yolla enjekte edildi. Ratların karınları traş edildi ve %10'luk povidon iyodür ile yıkandı. Orta karına 2 cm uzunluğunda bir kesik açıldı. Hayvanlar sağ taraflarının üstüne yatırıldı öyle ki bağırsaklar çıkarıldığında mezenter arter aortanın hizasında kalıyordu. Üst mezenter arter aortadan ayrıldı ve 2/0 bir ipek dikiş ipliyle bağlandı. Sonra orta kesik dikildi. Deney süresince hayvanlar 37°C'ye ısıtılmış yüzeyler üzerinde tutuldu. Üst mezenter arter bağlandıktan sonra kan örnekleri 30 (Grup 2), 60 (Grup 3), 90 (Grup 4), 120 (Grup 5), 150 (Grup 6), 180 (Grup 7) dakikalarda intrakardiyak yolla alındı ve kan alımı sonrası ratlara yüksek doz tiyopental (50mg/kg) ile ötenazi yapıldı. . Biyokimyasal analizleri kolaylaştırmak için, alınan kan örnekleri hemen laboratuvara nakledildi. 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Serumlar biyokimyasal analiz yapılncaya kadar -80 °C'de saklandı.

3.5. Biyokimyasal Değerlendirmeler

Her bir tüpe 1 ml serum örneği alındı. Leptin ölçümü için yüksek hassasiyetli Diasource marka sıçan açillenmiş leptin ELISA kitleri (Katalog no: KAPME06,

Diasource, Belçika) üreticinin talimatlarına uygun şekilde kullanıldı (Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Laboratuvarı)

3.6. İstatistik Analizler

Veri girişi ve analizi için PASW Statistics 18 bilgisayar istatistik programı kullanıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma şeklinde verildi. Grupların varyansları eşit olmadığından, birbirleriyle karşılaştırılmalarında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) Dunnet T3 testiyle birlikte yapıldı. $p < 0,01$ olduğunda fark istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

4. BULGULAR

Elde edilen bulgular Tablo 4.1’de özetlenmiştir

Tablo 4.1. Ratlarda üst mezenter arter iskemisinde tespit edilen ortalama serum leptin (ng/ml) seviyeleri. Aynı harfle gösterilen gruplar arasındaki fark anlamlı değildir. Farklı harflerle gösterilen gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.01$).

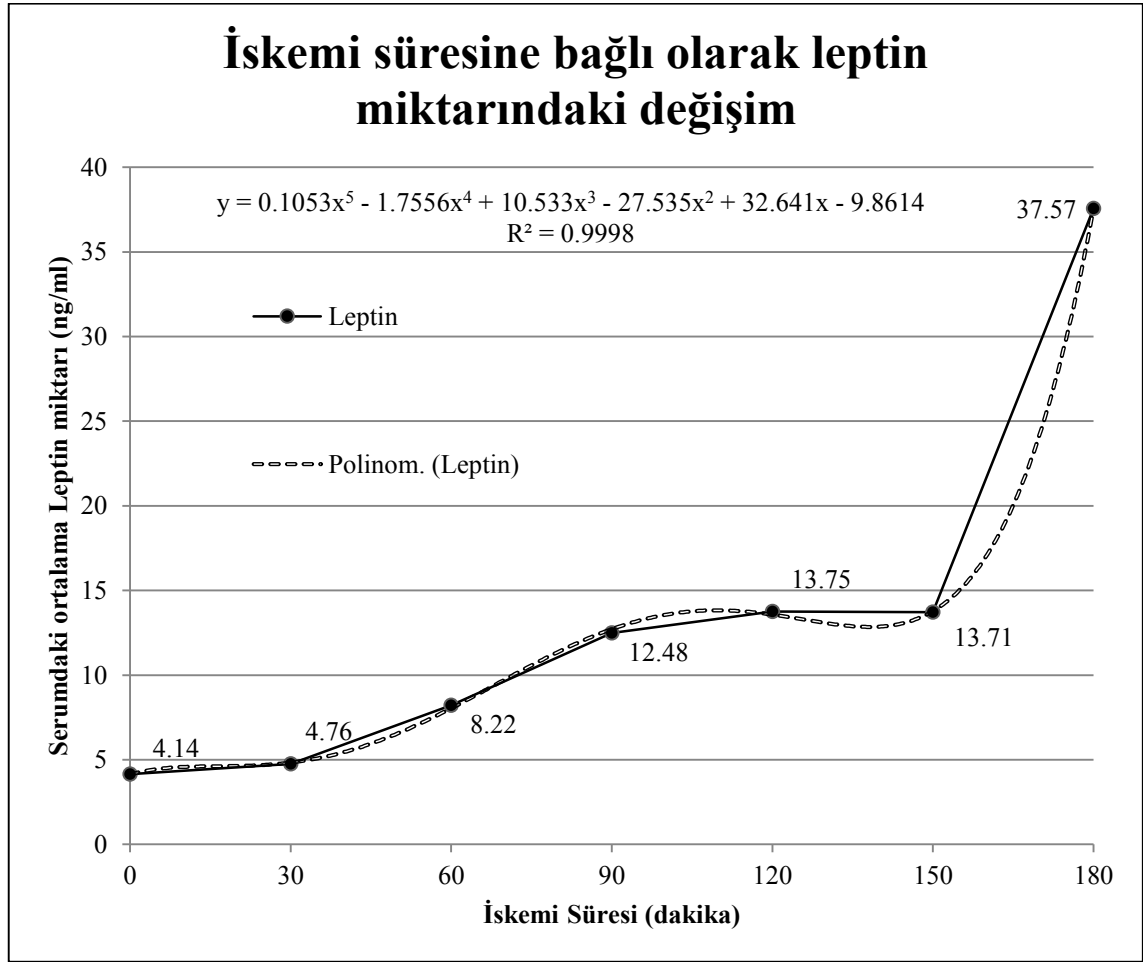
Grup	Serum Leptin Düzeyi (ng/ml)
Grup 1 (Sham)	4.14 ± 0.14 a
Grup 2 (30 Dakika)	4.76 ± 1.16 a
Grup 3 (60 Dakika)	8.22 ± 0.71 b
Grup 4 (90 Dakika)	12.48 ± 2.74 b,c
Grup 5 (120 Dakika)	13.75 ± 3.15 b,c
Grup 6 (150 Dakika)	13.71 ± 1.72 c
Grup 7 (180 Dakika)	37.57 ± 9.83 d

Tablodan da görüleceği üzere, Grup 1’ de ortalama 4.14 ± 0.14 ng/ml olan serum leptin miktarı iskemi oluşturulduktan 30 dakika sonra ortalama 4.76 ± 1.16 ng/ml, 60 dakika sonra ortalama 8.22 ± 0.71 ng/ml olarak tespit edilmiştir. 90 dakika iskemi sonucu leptin miktarı ortalama 12.48± 2.74 ng/ml seviyesine yükselmiştir. İskemi oluşturulmasından 120 ve 150 dakika sonra ölçülen ortalama leptin miktarları sırasıyla 13.75 ± 3.15 ve 13.71 ± 1.72 ng/ml olarak belirlenmiştir. 180 dakikalık iskemi sonrasında ise serumda ortalama 37.57 ± 9.83 ng/ml leptin bulunmuştur.

Veri gruplarının varyansları eşit olmadığı ve veriler sayısal ölçek cinsinden olduğu için, elde edilen verilerin istatistik analizinde tek yönlü ANOVA testi Dunnet T3 opsiyonuyla birlikte kullanılmıştır. Buna göre Grup 1; Grup 2 dışındaki tüm gruplardan farklıdır ($p<0.01$). Grup 2 de Grup 1 dışındaki tüm gruplardan farklıdır ($p<0.01$). Grup 3; Grup 4 ve Grup 5 dışındaki tüm gruplardan farklıdır ($p<0.01$). Grup 4 ise Grup 3,

Grup 5 ve Grup 6 dışındaki tüm gruplardan farklıdır ($p<0.01$). Grup 5; Grup 3, Grup 4 ve Grup 6 dışındaki tüm gruplardan farklıdır ($p<0.01$). Grup 6; Grup 3, Grup 4 ve Grup 5 dışındaki tüm gruplardan farklıdır ($p<0.01$). Grup 7 ise diğer tüm gruplardan farklıdır ($p<0.01$). Yukarıdaki analizlere ek olarak önem derecesi $p<0.05$ kabul edildiğinde Grup 3, Grup 5 ve Grup 6 arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı hale gelmektedir.

İskemi süresince leptin miktarının zamana bağlı değişimi Şekil 4.1’de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. İskemi süresine bağlı olarak serum leptin miktarındaki değişim. Polinom değişimin matematik model fonksiyonunu göstermektedir.

Şekil 4.1’den de görüleceği üzere iskemiden sonraki 30 dakika boyunca ortalama serum leptin miktarında meydana gelen değişim ihmal edilebilir seviyededir ($p>0.05$).

60 dakikalık iskemi serum leptin miktarında dramatik bir değişim yaratmakta ve serumdaki ortalama leptin konsantrasyonu/miktarı yaklaşık 2 katına çıkmaktadır. Grup 4, Grup 5 ve Grup 6 da ise serumdaki ortalama leptin konsantrasyonu/miktarı Grup 1'in 3 katından fazladır. Son olarak Grup 7 de ise serumdaki ortalama leptin miktarı Grup 1'in 9 katından fazla, en yakın grubun ise 3 katına yakındır.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada son dönemde oldukça önem kazanan yerel hormon leptinin iskemi ile ilişkisi ratlarda oluşturulan üst mezenter arter iskemisi modelinde değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçların istatistiksel analizi ortalama serum leptin konsantrasyonu ile iskemi süresi arasında doğru orantılı bir ilişki olduğunu göstermektedir.

Literatürde bizim çalışmamıza en yakın çalışma Lin ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.¹¹³ İntestinal IR hasarı sırasında serumdaki leptin miktarını ölçen araştırmacılar 60 dakikalık iskemiye takiben 30 dakikalık reperfüzyon sonucunda serum leptin miktarının azaldığını, 150 dakikalık reperfüzyondan sonra ise istatistiksel olarak anlamlı bir artış kaydedildiğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise 30 dakikalık iskemiden sonra anlamlı bir değişim göstermeyen leptin seviyesinin 60 dakikalık iskemiden sonra Grup 1'in yaklaşık iki katına çıktığı görülmektedir. Bu da akla SMA'in beslediği GIS bölümünde dolaşımdaki leptin entitelerinin bağlandığı reseptörlerin, muhtemelen yoğun şekilde, var olabileceği ihtimalini getirmektedir. Bu ihtimal leptin reseptörlerinin bağırsaklar boyunca tespit edilmiş olması gerçeğiyle desteklenmektedir.¹⁰⁹

90, 120 ve 150 dakikalık iskemilerden sonra leptin seviyesinin nispeten stabil lakin Grup 1'in yaklaşık 3 katı civarında seyretmesi elde edilen verilerle kesin olarak açıklanabilir değildir. Ancak farelerde beyin hipoksisini araştıran araştırmacılar serum leptin konsantrasyonunun hipoksiden iki saat sonra normalin iki katına ulaştığını bildirmektedir.¹¹⁴ Bu da bizim bulgularımızı destekler nitelikte bir bilgidir. Yine aynı çalışmada IL-1RA ve insan mononükleer hücrelerinde yapılan bir çalışmada¹¹⁵ TNF- α , IL-1 β ve IL-6 üretiminin yüksek serum leptin konsantrasyonu tarafından artırıldığı görülmüştür. Bu da leptinin enflamasyon sürecinde bir rolü olabileceği çıkarımını

desteklemektedir. Bizim çalışmamızda 90, 120 ve 150 dakikalık iskemilerden sonra belirlenen leptin konsantrasyonlarının doku nekrozunun başlamasından önce, radikal moleküllerin üretiminden sonra ortaya çıktığı söylenebilir. Şöyle ki radikal moleküller (reaktif oksijen türleri, hidrojen peroksit, aşırı miktardaki nitrik oksit vb.) proenflamatuar sitokinlerin salgılanmasını tetikler. Bu sitokinlerin salgılanmasında leptin molekülünün merkezi öneme sahip olduğu da yukarıdaki çalışmalarda belirtilmektedir. Yani proinflamatuar sitokinlerin üretimi için leptin miktarının artması gerekli olabilir.

Bu noktada iskeminin uzaması durumunda beyaz adipoz dokuda leptin miktarının normalin 2,5 katına çıktığını¹¹⁴ da göz önünde bulundurmak gerekir. Bu durum dolaşıma verilen leptin miktarında da önemli artış anlamına gelir. Ayrıca yine aynı çalışmaya göre beyaz adipoz dokuda IL-1RA miktarının 60 kat artmış olması da vurgulanması gereken bir veridir.

Son olarak 180 dakikalık iskemiden sonra serum leptin konsantrasyonunun Grup 1'in yaklaşık 9 katına ulaşması artık doku nekrozunun başladığını gösteren bir bulgu olabilir. Nekrotik dokuların parçalanması ile dış ortama geçen yüklü miktarda radikal tüm sitokinlerin üretiminde büyük bir artışa yol açar. Ortaya çıkan proenflamatuar sitokinler de lokal veya sistemik olarak radikal üretimini artırır¹¹⁶ ve olay ortama oksijen gelinceye kadar kısır döngü halini alır. Bu kısır döngüye paralel olarak leptin miktarında bu derece bir artış meydana gelmiş olması muhtemeldir.

Literatürün kapsamlı değerlendirilmesinden sonra leptin ve IR hasarı arasındaki ilişkinin farklı değerlendirmelere tabi olduğu görülmektedir. Kimura ve arkadaşları yaptıkları çalışmada operasyon sonrası organ yetmezliği görülen hastalarda dolaşımdaki leptin miktarının yükseldiğini göstermişlerdir.¹¹⁷ Lam ve arkadaşları dolaşımdaki leptin

miktarı ile miyokard enfarktüs hasarı arasında doğru orantı olduğunu göstermişlerdir. Vankomisin miyokard IR hasarını azaltma etkisi dışarıdan verilen leptin dozları tarafından ortadan kaldırılmıştır. Yine bu çalışmada elde edilen sonuçlara göre araştırılan 23 sitokinden sadece 11 tanesi ölçülebilir miktarda dolaşımda bulunmuş ve bunlar içerisinde de sadece leptin miktarının istatistiksel olarak arttığı kaydedilmiştir.¹¹⁸ Lin ve arkadaşları sıçanlarda karaciğer IR hasarını inceledikleri çalışmada 60 dakika iskemi ve 360 dakika reperfüzyon yapılan sıçanların serum leptin miktarının arttığını göstermişlerdir.¹¹⁹ Lin ve arkadaşlarının sıçanlarda SMA'yi tıkayarak yaptığı bir başka çalışmada ise 60 dakika iskemi 30 dakika reperfüzyona maruz bırakılan sıçanlarda leptin miktarı, iskemi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede azalmıştır. 60 dakika iskemi 360 dakika reperfüzyona maruz kalan sıçanlarda ise hem sham grubuna göre hem de iskemi öncesi kendi değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı artış görülmüştür. Aynı çalışmada leptinin adipoz dokudaki miktarı da incelenmiş ve 60 dakika iskemi 30 dakika reperfüzyon grubunda azaldığı, 60 dakika iskemi 90 dakika reperfüzyon grubunda azaldığı, 60 dakika iskemi 360 dakika reperfüzyon grubunda ise arttığı belirlenmiştir.¹²⁰ Mozaffari ve arkadaşları hipertansif (HT) ve hipertansif glukoz intoleranslı (HGI) sıçanlarda yaptıkları miyokard IR hasarı çalışmasında yüksek yağ içerikli diyetle beslenen HT sıçanların plazma leptin miktarının normalden daha yüksek olduğunu, ancak en büyük enfarktüslerin de bu grupta görüldüğünü bildirmişlerdir. Yazarlar bu noktadan hareketle metabolik sendromda leptinin başka çalışmalarda öne sürülen kardiyoprotektif etkisinin olmadığı çıkarımını yapmışlardır.¹²¹ Purdham ve arkadaşları sıçan kalpleriyle yaptıkları araştırmada leptin proteininin ve en az üç tane leptin reseptörünün kalpte üretildiğini, iskemi durumunda dişi sıçanların sağ atriyumunda leptin miktarının arttığını, erkek sıçanlarda ise azaldığını bulmuşlardır.

Araştırmacıların bu konudaki yorumu genel resmin leptin proteininde iskemiye bağlı bir değişim olmadığını gösterdiği yönündedir.¹²²

Literatürde iskeminin 120 dakikadan fazla devam ettirildiği çalışmalara rastlanmadığından bu çalışmanın sonuçlarının karşılaştırılabileceği veriler mevcut değildir. Ayrıca ulaşabildiğimiz tüm çalışmalarda iskemi ve reperfüzyon birlikte değerlendirilmiştir. Bu da çalışmamızın sonuçlarını tartışmamızı zorlaştıran bir başka etkendir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Serum leptin konsantrasyonunun mezenter arter iskemisinde arttığı gösterilmekle beraber farklı çalışmalarda sonuçların sınılanması gerekliliği bulunmaktadır.

Mezenter arter iskemisi oldukça zor teşhis edilebilen bir klinik durumdur. Literatürde mezenter arter iskemisinin teşhisi için önerilen yöntemlerden direk karın grafileri, abdominal ultrasonografi (USG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) daha çok diğer akut karın ağrısı nedenlerini ekarte etmede yardımcı olurlar. Esas tanı arteriografi tetkikinden sonra konur.^{16,27} Ancak iskemik rahatsızlıkların tamamında olduğu gibi zaman çok önemlidir ve tanının mümkün olduğunca erken konması gerekir. İşte bu durumda hastanın başvurusunu takiben yapılabilecek kan tahliliyle leptin seviyesi belirlenebilir ve mezenter arter iskemisi tanısı için en azından destekleyici bir veri elde edilmiş olur. Leptin seviyesinin yüksekliği ile iskemi başlama süresi arasındaki paralel ilişki Mİ'li hastalarda müdahale süresi konusunda cerrahlara ayrıca bir yol gösterici belirteç olabilir. Daha da önemlisi ise yapılacak deneysel çalışmalarda mezenter arter iskemili ratlarda leptin uygulamasının iskemili bağırsak hasarındaki koruyucu rollerinin gösterilmesinde bu çalışma ön ayak olacaktır.

KAYNAKÇA

1. Polat H. Sığırlarda oluşturulan ince bağırsak iskemisi reperfüzyon hasarında Ligustrazin'in etkisi. Tıp Fakültesi. Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir: Osmangazi Üniversitesi, 2012.
2. Yasuhara H. Acute mesenteric ischemia: the challenge of gastroenterology. *Surgery Today*, 2005, 35: 185-195.
3. Khan SM, Hamnvik OP, Brinkoetter M, Mantzoros CS. Leptin as a modulator of neuroendocrine function in humans. *Yonsei Medical Journal*, 2012, 53: 671-679.
4. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, Flier JS. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature*, 1996, 382: 250-252.
5. Chan JL, Heist K, DePaoli AM, Veldhuis JD, Mantzoros CS. The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. *The Journal of Clinical Investigation*, 2003, 111: 1409-1421.
6. Chan JL, Matarese G, Shetty GK, Raciti P, Kelesidis I, Aufiero D, De Rosa V, Perna F, Fontana S, Mantzoros CS. Differential regulation of metabolic, neuroendocrine, and immune function by leptin in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2006, 103: 8481-8486.
7. Guyton AC, Hall JE. *Tıbbi Fizyoloji*. Çeviri: Çavuşoğlu H, Çağlayan Yeğen B. 11. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2007: 905.
8. Yamada T, Higuchi M, Nakanishi N. Plasma 8-Isoprostane Concentrations and Adipogenic and Adipokine Gene Expression Patterns in Subcutaneous and Mesenteric Adipose Tissues of Fattening Wagyu Cattle. *Journal of Veterinary Medical Science*, 2013.

9. Drake RL, Vogl W, Mitchell AWM, Gray H, Gray H. *Gray's anatomy for students*. 2nd Baskı. Philadelphia, PA, Churchill Livingstone/Elsevier, 2010: 293-302.
10. Sise MJ. Mesenteric ischemia: the whole spectrum. *Scandinavian Journal of Surgery*, 2010, 99: 106-110.
11. Herbert GS, Steele SR. Acute and chronic mesenteric ischemia. *The Surgical Clinics of North America*, 2007, 87: 1115-1134.
12. Martinez JP, Hogan GJ. Mesenteric ischemia. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 2004, 22: 909-928.
13. Boley SJ, Brandt LJ, Sammartano RJ. History of mesenteric ischemia. The evolution of a diagnosis and management. *The Surgical Clinics of North America*, 1997, 77: 275-288.
14. Menon NJ, Amin AM, Mohammed A, Hamilton G. Acute mesenteric ischaemia. *Acta Chirurgica Belgica*, 2005, 105: 344-354.
15. Ozturk G, Aydinli B, Atamanalp SS, Yildirgan MI, Ozogul B, Kisaoglu A. Acute mesenteric ischemia in young adults. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 2012, 162: 349-353.
16. Kurtoğlu M, Yanar H. Akut mezenterik iskemi. *Türkiye Klinikleri Cerrahi Tıp Bilimleri Dergisi*, 2005, 1: 17-23.
17. Hot S. Akut mezenterik iskeminin tanısında D-Dimerin önemi. T.C. Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul: 2006.
18. Oldenburg WA, Lau LL, Rodenberg TJ, Edmonds HJ, Burger CD. Acute mesenteric ischemia: a clinical review. *Archives of Internal Medicine*, 2004, 164: 1054-1062.

19. Akyildiz H, Akcan A, Ozturk A, Sozuer E, Kucuk C, Karahan I. The correlation of the D-dimer test and biphasic computed tomography with mesenteric computed tomography angiography in the diagnosis of acute mesenteric ischemia. *The American Journal of Surgery*, 2009, 197: 429-433.
20. Oliva IB, Davarpanah AH, Rybicki FJ, Desjardins B, Flamm SD, Francois CJ, Gerhard-Herman MD, Kalva SP, Ashraf Mansour M, Mohler ER, 3rd, Schenker MP, Weiss C, Dill KE. ACR appropriateness criteria((R)) imaging of mesenteric ischemia. *Abdominal Imaging*, 2013.
21. Turkmen S, Mentese S, Mentese A, Sumer AU, Saglam K, Yulug E, Turedi S, Gunduz A. The value of signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein 1 and oxidative stress parameters in the diagnosis of acute mesenteric ischemia. *Academic Emergency Medicine*, 2013, 20: 257-264.
22. Cruz RJ, Jr., Garrido AG, Ribeiro CM, Harada T, Rocha-e-Silva M. Regional blood flow distribution and oxygen metabolism during mesenteric ischemia and congestion. *Journal of Surgical Research*, 2010, 161: 54-61.
23. Corcos O, Castier Y, Sibert A, Gaujoux S, Ronot M, Joly F, Paugam C, Bretagnol F, Abdel-Rehim M, Francis F, Bondjemah V, Ferron M, Zappa M, Amiot A, Stefanescu C, Leseche G, Marmuse JP, Belghiti J, Ruszniewski P, Vilgrain V, Panis Y, Mantz J, Bouhnik Y. Effects of a multimodal management strategy for acute mesenteric ischemia on survival and intestinal failure. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2013, 11: 158-165.
24. Yanar F, Agcaoglu O, Sarici IS, Sivrikoz E, Ucar A, Yanar H, Aksoy M, Kurtoglu M. Local thrombolytic therapy in acute mesenteric ischemia. *World Journal of Emergency Surgery*, 2013, 8: 8.

25. Chang RW, Chang JB, Longo WE. Update in management of mesenteric ischemia. *World Journal of Gastroenterology*, 2006, 12: 3243-3247.
26. Fujitani RM, Gordon IL, Yoon P, Wilson SE. Peripheral vascular disease in the elderly. İçinde:Tresch DD, Aronow WS (editörler). *Cardiovascular Disease in the Elderly Patient (2nd Edition, Revised and Expanded)*, New York, NY, USA, Marcel Dekker, 1999: 657-660.
27. Kabay B, Özden A. İnce Bağırsağın Mezenterik Vasküler Hastalığı. *Türkiye Klinikleri Cerrahi TıpBilimleri Dergisi*, 2005, 1: 38-45.
28. Collard CD, Gelman S. Pathophysiology, clinical manifestations, and prevention of ischemia-reperfusion injury. *Anesthesiology*, 2001, 94: 1133-1138.
29. Gourdin M, Dubois P. Impact of Ischemia on Cellular Metabolism. *Artery Bypass*, 2013: 3-17.
30. Nostrant TT. Acute Mesenteric Ischemia and Chronic Mesenteric Insufficiency. İçinde:Kane SV, Wallace MB (editörler). *Practical Gastroenterology and Hepatology : Small and Large Intestine and Pancreas*, Hoboken, NJ, USA, Wiley-Blackwell, 2010: 277-284.
31. Danczyk RC, Landry GJ, Moneta GL. Epidemioiology and pathophysiology of mesenteric vascular disease. İçinde:Creager MA, Beckman JA, Loscalzo J (editörler). *Vascular medicine : a companion to Braunwald's heart disease*, 2. Baskı. Philadelphia, PA, Saunders/Elsevier, 2013: 639-685.
32. McKinsey JF, Gewertz BL. Acute mesenteric ischemia. *The Surgical Clinics of North America*, 1997, 77: 307-318.
33. Aschoff AJ, Stuber G, Becker BW, Hoffmann MH, Schmitz BL, Schelzig H, Jaeckle T. Evaluation of acute mesenteric ischemia: accuracy of biphasic mesenteric multi-detector CT angiography. *Abdominal Imaging*, 2009, 34: 345-357.

34. Cakmaz R, Buyukasik O, Kahramansoy N, Erkol H, Col C, Boran C, Bugdayci G. A combination of plasma DAO and citrulline levels as a potential marker for acute mesenteric ischemia. *Libyan Journal of Medicine*, 2013, 8: 20596.
35. Gunduz A, Turkmen S, Turedi S, Mentese A, Yulug E, Ulusoy H, Karahan SC, Topbas M. Time-dependent variations in ischemia-modified albumin levels in mesenteric ischemia. *Academic Emergency Medicine*, 2009, 16: 539-543.
36. van den Heijkant TC, Aerts BA, Teijink JA, Buurman WA, Luyer MD. Challenges in diagnosing mesenteric ischemia. *World Journal of Gastroenterology*, 2013, 19: 1338-1341.
37. Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, Zhang PL, Considine RV. Leptin: the tale of an obesity gene. *Diabetes*, 1996, 45: 1455-1462.
38. Caro JF. Leptin: From 1958 to the present. *Canadian Journal of Diabetes Care* 1998, 22: 18-23.
39. Wilding J, Widdowson P, Williams G. Neurobiology. *British Medical Bulletin*, 1997, 53: 286-306.
40. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science*, 1995, 269: 540-543.
41. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 1994, 372: 425-432.
42. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J, Muir C, Sanker S, Moriarty A, Moore KJ, Smutko JS, Mays GG, Wool EA, Monroe CA, Tepper RI. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell*, 1995, 83: 1263-1271.

43. Flier JS, Maratos-Flier E. Obesity and the hypothalamus: novel peptides for new pathways. *Cell*, 1998, 92: 437-440.
44. Schwartz MW, Peskind E, Raskind M, Boyko EJ, Porte D, Jr. Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nature Medicine*, 1996, 2: 589-593.
45. Marieb EN, Hoehn K. *Human anatomy & physiology*. 7th Baskı. San Francisco, Pearson Benjamin Cummings, 2007: 984.
46. Hoggard N, Hunter L, Duncan JS, Williams LM, Trayhurn P, Mercer JG. Leptin and leptin receptor mRNA and protein expression in the murine fetus and placenta. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1997, 94: 11073-11078.
47. Sinha MK. Human leptin: the hormone of adipose tissue. *European Journal of Endocrinology*, 1997, 136: 461-464.
48. Scrocchi LA, Brown TJ, Drucker DJ. Leptin sensitivity in nonobese glucagon-like peptide I receptor *-/-* mice. *Diabetes*, 1997, 46: 2029-2034.
49. Brabant G, Horn R, von zur Muhlen A, Mayr B, Wurster U, Heidenreich F, Schnabel D, Gruters-Kieslich A, Zimmermann-Belsing T, Feldt-Rasmussen U. Free and protein bound leptin are distinct and independently controlled factors in energy regulation. *Diabetologia*, 2000, 43: 438-442.
50. Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP, Kolaczynski JW, Heiman ML, Hale J, Becker GW, Bowsher RR, Stephens TW, Caro JF. Evidence of free and bound leptin in human circulation. Studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. *The Journal of Clinical Investigation*, 1996, 98: 1277-1282.

51. Gong DW, Bi S, Pratley RE, Weintraub BD. Genomic structure and promoter analysis of the human obese gene. *The Journal of Biological Chemistry*, 1996, 271: 3971-3974.
52. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science*, 1995, 269: 546-549.
53. Friedman JM. Role of leptin and its receptors in the control of body weight. İçinde: Blum WF, Kiess W, Rascher W (editörler). *Leptin-the voice of adipose tissue*, Verlag, Johann Ambrosius Barth 1997: 3-22.
54. Boden G, Chen X, Mozzoli M, Ryan I. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1996, 81: 3419-3423.
55. Ostlund RE, Jr., Yang JW, Klein S, Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1996, 81: 3909-3913.
56. Cusin I, Sainsbury A, Doyle P, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. The ob gene and insulin. A relationship leading to clues to the understanding of obesity. *Diabetes*, 1995, 44: 1467-1470.
57. Sliker LJ, Sloop KW, Surface PL, Kriauciunas A, LaQuier F, Manetta J, Bue-Valleskey J, Stephens TW. Regulation of expression of ob mRNA and protein by glucocorticoids and cAMP. *The Journal of Biological Chemistry*, 1996, 271: 5301-5304.
58. Gualillo O, Lago F, Garcia M, Menendez C, Senaris R, Casanueva FF, Dieguez C. Prolactin stimulates leptin secretion by rat white adipose tissue. *Endocrinology*, 1999, 140: 5149-5153.

59. Escobar-Morreale HF, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Thyroid hormones influence serum leptin concentrations in the rat. *Endocrinology*, 1997, 138: 4485-4488.
60. Florkowski CM, Collier GR, Zimmet PZ, Livesey JH, Espiner EA, Donald RA. Low-dose growth hormone replacement lowers plasma leptin and fat stores without affecting body mass index in adults with growth hormone deficiency. *Clinical Endocrinology*, 1996, 45: 769-773.
61. Donahoo WT, Jensen DR, Yost TJ, Eckel RH. Isoproterenol and somatostatin decrease plasma leptin in humans: a novel mechanism regulating leptin secretion. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1997, 82: 4139-4143.
62. Rentsch J, Chiesi M. Regulation of ob gene mRNA levels in cultured adipocytes. *FEBS letters*, 1996, 379: 55-59.
63. Trayhurn P, Duncan JS, Rayner DV. Acute cold-induced suppression of ob (obese) gene expression in white adipose tissue of mice: mediation by the sympathetic system. *The Biochemical Journal*, 1995, 311 (Pt 3): 729-733.
64. Scriba D, Aprath-Husmann I, Blum WF, Hauner H. Catecholamines suppress leptin release from in vitro differentiated subcutaneous human adipocytes in primary culture via beta1- and beta2-adrenergic receptors. *European Journal of Endocrinology*, 2000, 143: 439-445.
65. Kamohara S, Burcelin R, Halaas JL, Friedman JM, Charron MJ. Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. *Nature*, 1997, 389: 374-377.
66. Magni P, Vettor R, Pagano C, Calcagno A, Beretta E, Messi E, Zanisi M, Martini L, Motta M. Expression of a leptin receptor in immortalized gonadotropin-releasing hormone-secreting neurons. *Endocrinology*, 1999, 140: 1581-1585.

67. Chehab FF, Lim ME, Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nature Genetics*, 1996, 12: 318-320.
68. Bennett BD, Solar GP, Yuan JQ, Mathias J, Thomas GR, Matthews W. A role for leptin and its cognate receptor in hematopoiesis. *Current Biology*, 1996, 6: 1170-1180.
69. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature*, 1998, 394: 897-901.
70. Bado A, Levasseur S, Attoub S, Kermorgant S, Laigneau JP, Bortoluzzi MN, Moizo L, Lehy T, Guerre-Millo M, Le Marchand-Brustel Y, Lewin MJ. The stomach is a source of leptin. *Nature*, 1998, 394: 790-793.
71. Bouloumie A, Drexler HC, Lafontan M, Busse R. Leptin, the product of Ob gene, promotes angiogenesis. *Circulation Research*, 1998, 83: 1059-1066.
72. Collins S, Kuhn CM, Petro AE, Swick AG, Chrnyk BA, Surwit RS. Role of leptin in fat regulation. *Nature*, 1996, 380: 677.
73. Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian JP, Opentanova I, Goldman WH, Lynn RB, Zhang PL, Sinha MK, Considine RV. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet*, 1996, 348: 159-161.
74. Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet*, 1998, 351: 737-742.
75. Krotkiewski M, Holmgren E, Karlsson U, Carlsson LM, Carlsson B. Weight loss and cerebrospinal-fluid leptin in obesity. *Lancet*, 1998, 351: 415-416.

76. Mistry AM, Swick AG, Romsos DR. Leptin rapidly lowers food intake and elevates metabolic rates in lean and ob/ob mice. *The Journal of nutrition*, 1997, 127: 2065-2072.
77. Stepan CM, Ke HZ, Swick AG. Leptin administration causes an increase in brain size and bone growth in ob/ob mice. *International Journal of Obesity*, 1998, 22: 36.
78. Scherrer U, Randin D, Tappy L, Vollenweider P, Jequier E, Nicod P. Body fat and sympathetic nerve activity in healthy subjects. *Circulation*, 1994, 89: 2634-2640.
79. Dunbar JC, Hu Y, Lu H. Intracerebroventricular leptin increases lumbar and renal sympathetic nerve activity and blood pressure in normal rats. *Diabetes*, 1997, 46: 2040-2043.
80. Lee FY, Li Y, Yang EK, Yang SQ, Lin HZ, Trush MA, Dannenberg AJ, Diehl AM. Phenotypic abnormalities in macrophages from leptin-deficient, obese mice. *The American Journal of Physiology*, 1999, 276: 386-394.
81. Laharrague P, Larrouy D, Fontanilles AM, Truel N, Campfield A, Tenenbaum R, Galitzky J, Corberand JX, Penicaud L, Casteilla L. High expression of leptin by human bone marrow adipocytes in primary culture. *The FASEB Journal*, 1998, 12: 747-752.
82. Foldes J, Shih MS, Levy J. Bone structure and calcium metabolism in obese Zucker rats. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 1992, 16: 95-102.
83. Iwaniec UT, Shearon CC, Heaney RP, Cullen DM, Yee JA. Leptin increases number of mineralized bone nodules in vitro. *Journal of Bone and Mineral Research*, 1998, 13: s212.

84. Liu CH, Grossman A, Bain S. Leptin stimulates cortical bone formation in obese mice. *Journal of Bone and Mineral Research*, 1997, 12: S115.
85. Klein KO, Larmore KA, de Lancey E, Brown JM, Considine RV, Hassink SG. Effect of obesity on estradiol level, and its relationship to leptin, bone maturation, and bone mineral density in children. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1998, 83: 3469-3475.
86. Thomas T, Burguera B, Melton LJ, 3rd, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Riggs BL, Khosla S. Role of serum leptin, insulin, and estrogen levels as potential mediators of the relationship between fat mass and bone mineral density in men versus women. *Bone*, 2001, 29: 114-120.
87. Crandall DL, Hausman GJ, Kral JG. A review of the microcirculation of adipose tissue: anatomic, metabolic, and angiogenic perspectives. *Microcirculation*, 1997, 4: 211-232.
88. Riad-Gabriel MG, Jinagouda SD, Sharma A, Boyadjian R, Saad MF. Changes in plasma leptin during the menstrual cycle. *European Journal of Endocrinology*, 1998, 139: 528-531.
89. Chehab FF, Mounzih K, Lu RH, Lim ME. Early onset of reproductive function in normal female mice treated with leptin. *Science*, 1997, 275: 88-90.
90. Karlsson C, Lindell K, Svensson E, Bergh C, Lind P, Billig H, Carlsson LM, Carlsson B. Expression of functional leptin receptors in the human ovary. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1997, 82: 4144-4148.
91. Laughlin GA, Yen SS. Hypoleptinemia in women athletes: absence of a diurnal rhythm with amenorrhea. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1997, 82: 318-321.

92. Yu WH, Kimura M, Walczewska A, Karanth S, McCann SM. Role of leptin in hypothalamic-pituitary function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1997, 94: 1023-1028.
93. Kiess W, Blum WF, Aubert ML. Leptin, puberty and reproductive function: lessons from animal studies and observations in humans. *European Journal of Endocrinology*, 1998, 138: 26-29.
94. Ergün A. Obezite, besin alımı ve vücut ağırlığının kontrolünde leptin. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 1998, 18: 220-225.
95. Tuominen JA, Ebeling P, Heiman ML, Stephens T, Koivisto VA. Leptin and thermogenesis in humans. *Acta Physiologica Scandinavica*, 1997, 160: 83-87.
96. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, Lallone RL, Burley SK, Friedman JM. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science*, 1995, 269: 543-546.
97. Krotkiewski M. Thyroid hormones in the pathogenesis and treatment of obesity. *European Journal of Pharmacology*, 2002, 440: 85-98.
98. Coleman DL. Obese and diabetes: two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. *Diabetologia*, 1978, 14: 141-148.
99. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *The New England Journal of Medicine*, 1996, 334: 292-295.
100. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganathan S, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nature Medicine*, 1995, 1: 1155-1161.

101. McConway MG, Johnson D, Kelly A, Griffin D, Smith J, Wallace AM. Differences in circulating concentrations of total, free and bound leptin relate to gender and body composition in adult humans. *Annals of Clinical Biochemistry*, 2000, 37 (Pt 5): 717-723.
102. Banks WA, Kastin AJ, Huang W, Jaspan JB, Maness LM. Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides*, 1996, 17: 305-311.
103. Lonnqvist F, Arner P, Nordfors L, Schalling M. Overexpression of the obese (ob) gene in adipose tissue of human obese subjects. *Nature Medicine*, 1995, 1: 950-953.
104. Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel NT, Muller J, Skakkebaek NE, Heiman ML, Birkett M, Attanasio AM, Kiess W, Rascher W. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1997, 82: 2904-2910.
105. Aslan K, Serdar Z, Tokullugil HA. Multifonksiyonel Hormon: Leptin. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2004, 30: 113-118.
106. Tartaglia LA. The leptin receptor. *The Journal of Biological Chemistry*, 1997, 272: 6093-6096.
107. Chen H, Charlat O, Tartaglia LA, Woolf EA, Weng X, Ellis SJ, Lakey ND, Culpepper J, Moore KJ, Breitbart RE, Duyk GM, Tepper RI, Morgenstern JP. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell*, 1996, 84: 491-495.
108. Varma A, Das A, Hoke NN, Durrant DE, Salloum FN, Kukreja RC. Anti-inflammatory and cardioprotective effects of tadalafil in diabetic mice. *Plos One*, 2012, 7: e45243.

109. Sukhotnik I, Helou H, Lurie M, Khateeb K, Bejar J, Coran AG, Mogilner JG, Shiloni E. The effect of leptin on intestinal recovery following ischemia-reperfusion injury in a rat. *Pediatric Surgery International*, 2007, 23: 473-478.
110. Hacıoglu 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: 37.
111. Smith CC, Dixon RA, Wynne AM, Theodorou L, Ong SG, Subrayan S, Davidson SM, Hausenloy DJ, Yellon DM. Leptin-induced cardioprotection involves JAK/STAT signaling that may be linked to the mitochondrial permeability transition pore. *American Journal of Physiology - Heart and Circulation Physiology*, 2010, 299: H1265-H-1270.
112. Carbone M, Campagnolo L, Angelico M, Tisone G, Almerighi C, Telesca C, Lenci I, Moscatelli I, Massoud R, Baiocchi L. Leptin attenuates ischemia-reperfusion injury in the rat liver. *Transplant International*, 2012, 25: 1282-1288.
113. Lin J, Yan GT, Hao XH, Wang LH, Zhang K, Xue H. Effect of intestinal ischemia-reperfusion injury on protein levels of leptin and orexin-A in peripheral blood and central secretory tissues. *World Journal of Gastroenterology*, 2005, 11: 1000-1004.
114. Sherry CL, Kramer JM, York JM, Freund GG. Behavioral recovery from acute hypoxia is reliant on leptin. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2009, 23: 169-175.
115. Tsiotra PC, Boutati E, Dimitriadis G, Raptis SA. High insulin and leptin increase resistin and inflammatory cytokine production from human mononuclear cells. *BioMed Research International*, 2013, 2013: 487081.
116. Lamb RE, Goldstein BJ. Modulating an oxidative-inflammatory cascade: potential new treatment strategy for improving glucose metabolism, insulin resistance, and vascular function. *International Journal of Clinical Practice*, 2008, 62: 1087-1095.

117. Kimura F, Shimizu H, Yoshidome H, Ohtsuka M, Kato A, Yoshitomi H, Nozawa S, Furukawa K, Mitsuhashi N, Sawada S, Takeuchi D, Ambiru S, Miyazaki M. Circulating cytokines, chemokines, and stress hormones are increased in patients with organ dysfunction following liver resection. *The Journal of Surgical Research*, 2006, 133: 102-112.
118. Lam V, Su J, Koprowski S, Hsu A, Tweddell JS, Rafiee P, Gross GJ, Salzman NH, Baker JE. Intestinal microbiota determine severity of myocardial infarction in rats. *The FASEB Journal*, 2012, 26: 1727-1735.
119. Lin J, Gao XN, Yan GT, Xue H, Hao XH, Wang LH. Endogenous leptin fluctuates in hepatic ischemia/reperfusion injury and represents a potential therapeutic target. *World Journal of Gastroenterology*, 2010, 16: 5424-5434.
120. Lin J, Yan GT, Wang LH, Hao XH, Zhang K, Xue H. Leptin fluctuates in intestinal ischemia-reperfusion injury as inflammatory cytokine. *Peptides*, 2004, 25: 2187-2193.
121. Mozaffari MS, Schaffer SW. Myocardial ischemic-reperfusion injury in a rat model of metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)*, 2008, 16: 2253-2258.
122. Purdham DM, Zou MX, Rajapurohitam V, Karmazyn M. Rat heart is a site of leptin production and action. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 2004, 287: H2877-H2884.

EKLER


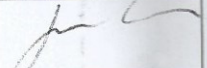
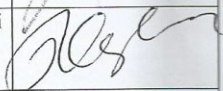
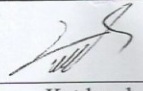
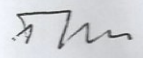
EK-1. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER	
Adı Soyadı	: Berna ÖZTÜRK KARAGÖZ
Doğum tarihi	: 11.03.1986
Doğum yeri	: Burdur
Medeni hali	: Evli
Uyruğu	: T.C.
Adres	: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, 25240 ERZURUM
Tel	: 0442 231 65 60
Faks	: 0449 236 09 62
E-mail	: bernaoszturk_07@hotmail.com
EĞİTİM	
Lise	: 75. Yıl Cumhuriyet Lisesi YDA (2004)
Lisans	: Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü (2005-2009)
Yüksek lisans	
Doktora	
YABANCI DİL BİLGİSİ	
İngilizce	: Orta
ÜYE OLUNAN MESLEKİ KURULUŞLAR	
İLGİ ALANLARI, HOBİLER	


EK-2 SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ ETİK KURUL ONAY FORMU

“2011. 1.1/ 22 “SAĞLIK BİLİMLERİ ETİK KURUL KARARI 28.02.2011

1.1/ 22- Enstitümüz Tıp Farmakoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Berna ÖZTÜRK’ ün “ Ratlarda Oluşturulan Mezenter Arter İskemisinin Erken ve Geç Dönemlerinde Serum Leptin Düzeylerinin İncelenmesi ” tez konusu görüşüldü;
İlgilinin tez konusunun etik değerlere uygun olduğu mevcudun oybirliği ile,

ADI SOYADI	GÖREVİ	İMZA
Prof. Dr. Türkan PAŞINLIOĞLU	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Başkanı	
Prof. Dr. Funda BAYINDIR	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Başkan Yardımcısı	
Prof. Dr. İsmail CEYLAN	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi	
Prof. Dr. Mustafa ATASEVER	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi	Katılmadı
Prof. Dr. Zekeriya AKTÜRK	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi	Katılmadı
Prof. Dr. H.İnci GÜL	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi	Katılmadı
Doç. Dr. Hakan USLU	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi	
Doç. Dr. Abdülkadir YILDIRIM	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi	Katılmadı
Yrd. Doç. Dr. İlhan ŞEN	Raportör	

EK-3 HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL ONAY FORMU

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı**

Sayı : B.30.2.ATA.0.23.85-24
Konu : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı.

25.03.2011
ERZURUM

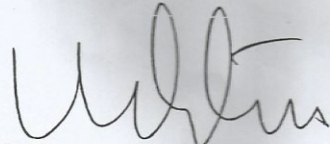
**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA**

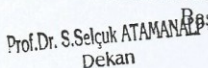
25240 – Kampus / ERZURUM

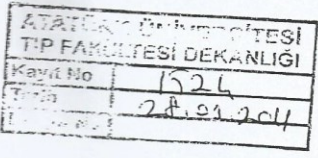
İlgi : 17.03.2011 tarih ve B.30.2.ATA.0.01.02/1241 sayılı yazı.

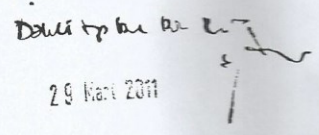
İlgide kayıtlı yazıda belirtildiği üzere, Fakülteniz Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Fatma GÖÇER'in yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji ve Biyokimya Anabilim Dallarının Laboratuvarlarında yürütülecek olan "Ratlarda Oluşturulan Mezenter Arter İskemisinin Erken ve Geç Dönemlerinde Serum Leptin Düzeylerinin İncelenmesi" başlıklı araştırma çalışması, Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuzun 25.03.2011 tarih ve 3 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 11 no'lu kararı ile araştırmanın Etik Kurallara uygun olduğuna mevcudun oy birliğiyle karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.


Prof. Dr. Mustafa ATASEVER
Başkan


Prof. Dr. S. Selçuk ATAMANALP
Dekan


ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Kayıt No: 1524
Tarih: 28.03.2011


29 Mart 2011

**Toplantı Tarihi : 25.03.2011
Toplantı Sayısı : 3**

KARAR NO : 11- Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Fatma GÖÇER'in yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji ve Biyokimya Anabilim Dallarının Laboratuvarlarında yürütülecek olan "Ratlarda Oluşturulan Mezenter Arter İskemisinin Erken ve Geç Dönemlerinde Serum Leptin Düzeylerinin İncelenmesi" başlıklı araştırma çalışması ile ilgili Tıp Fakültesi Dekanlığının 17.03.2011 tarih ve B.30.2.ATA.0.01.02/1241 sayılı yazıları ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen araştırma çalışmasının yürütülmesinin, etik kurallarına uygun olduğunun, mevcut oy birliği ile kabulüne; karar verildi.

**Adres : Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığı. 25240 – Kampus/ERZURUM
Telefon : 0-442-236 08 80 Fax : 0-442-236 08 81 e-mail: hadyek@atauni.edu.tr**