



T.C
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ
ANABİLİM DALI

MEZENTERİK İSKEMİ –REPERFÜZYON HASARINDA
RAT BARSAK DOKULARINDA NO/cGMP YOLAĞININ VE
RESEPTÖR ARACILI KASILMA YANITLARININ İN VİTRO
OLARAK ARAŞTIRILMASI

Dr.Ahmet Alper İNAL
UZMANLIK TEZİ

SİVAS
2009

T.C
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ
ANABİLİM DALI

MEZENTERİK İSKEMİ –REPERFÜZYON HASARINDA
RAT BARSAK DOKULARINDA NO/cGMP YOLAĞININ VE
RESEPTÖR ARACILI KASILMA YANITLARININ İN VİTRO
OLARAK ARAŞTIRILMASI

Dr. Ahmet Alper İNAL
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr.Cengiz AYDIN

SİVAS
2009

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulunun 12/03/2002 tarih ve 2002/1 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi rektörlüğü'nün 28/03/2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen ‘‘Tez yazım kılavuzuna’’ göre hazırlanmıştır.

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Bu çalışma jürimiz tarafından Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan:

Üye:

Üye:

Üye:

Üye:

Yukarıda imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

.....// 2009

DEKAN

Prof.Dr.Mehmet ŞENCAN

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
İNGİLİZCE ÖZET	iii
KISALTMALAR VE SİMGELER	iv
TABLolar	v
ŞEKİLLER VE RESİMLER	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Anatomi	4
2.1. a İncebarsakların Kanlanması	4
2.1. b Kalınbarsağın Kanlanması	4
2.2 Etyoloji	6
2.3 Patoloji	7
2.4 Fیزیopatoloji	8
2.4. a İskemi- Reperfüzyon	8
2.4. b NO/cGMP Yolağı	12
2.4. c Serbest Radikalle Oluşan Hücre Zedelenmesi	13
2.4. d Nitrik Oksit	14
2.4. e İskemi Reperfüzyon Hasarının Sistemik Etkileri	23
2.4. f Fosfodiesteraz Enzim İnhibisyonu	24
2.5 Klinik tablo	24
2.5. a Tanı	24
2.5. b İntestinal İskeminin Sınıflandırılması	25
2.5. c Tedavi	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1 Cerrahi İşlemler	30
3.2 Sham –Kontrol Grubu	31
3.3 3 Saatlik Reperfüzyon Grubu	31
3.4 24 Saatlik Reperfüzyon Grubu	31

3.5 İnvitro İzole Organ Çalışmaları	33
3.6 DeneYlerde Kullanılan Solusyonlar	33
3.7 DeneYlerde Kullanılan İlaçlar	33
3.8 Kasılma Yanıtları	33
3.8.a KCl Kasılma Yanıtları	33
3.8.b Spontan kontraksiyonların amplitüd ve frekanslarının ölçülmesi	34
3.9 .Gevşeme Yanıtları	34
3.9.a SNAP Gevşeme Yanıtları	34
3.9.b SIN-1 Gevşeme Yanıtları	34
3.9.c Pentoksifilin Gevşeme Yanıtları	34
3.10 DeneY Sonuçlarının İstatiksel Olarak Değerlendirilmesi	34
4.BULGULAR	36
4.1 KCl Kasılma Yanıtları	36
4.2 Gevşeme Yanıtları	41
5.TARTIŞMA	54
6.SONUÇLAR	61
7.KAYNAKLAR	62

TEŞEKKÜR

Cerrahi Tıp eğitimimde bana emeği geçen başta sayın Prof. Dr. Metin ŞEN olmak üzere tüm hocalarıma, ilgilerini eksik etmeyen, tezimi hazırlamamda deneyim ve bilgileri ile bana destek olan sayın Prof. Dr. Cengiz AYDIN' a,

Araştırmamın deneysel uygulama aşamasında farmakolojik çalışmalarımda katkılarından dolayı sayın Doç. Dr. İhsan BAĞCIVAN 'a, Dr. Nedim DURMUŞ'a,

Birlikte çalıştığım bütün asistan arkadaşlarıma, genel cerrahi kliniği çalışanlarına,

Ayrıca yoğun ve yorucu geçen asistanlık eğitimim sırasında onlara ayıramadığım zamandan ötürü anlayış gösteren, benden desteğini esirgemeyen sevgili eşim Sevinç' e ve kızım Meriç'e teşekkür ederim.

Bu tez çalışması Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyon Başkanlığı tarafından T-378 numaralı Tıpta Uzmanlık Projesi olarak desteklenmiştir.

ÖZET

Mezenter iskemi, barsakları besleyen damarlardaki tıkanmaya bağlı olarak barsak segmentlerindeki geri dönüşümlü ya da geri dönüşümsüz beslenme bozukluğudur. Klinik olarak çok sık karşılaştığımız bu durumun etkin tedavisi henüz bulunamamıştır. Fizyolojik düzeyde NO' in gastrointestinal sistemde , intestinal düz kaslarında gevşeme etkisi vardır. PDE enzim inhibitörleri ve guanilat siklaz emzim aktivatörleri dokuda cGMP ' yi arttırarak hedef dokuda kan akımının artışına neden olurlar.

Süperior mezenterik arterin (SMA) klemlenip belirli bir süre sonra klempin kaldırılması, SMA 'in beslediği alanlarda meydana gelen iskemi reperfüzyon (I/R) hasarını belirlemede kullanılan hayvan modelidir. İnsanlardaki SMA oklüzyonuna bağlı meydana gelen I/R hasarıyla benzerdir. Çalışmamızda 3 grupta 18 adet Wistar Albino erkek rat kullanıldı. Birinci gruptaki deneklere anestezi altında laparotomi yapıldı, ikinci gruptaki deneklere laparotomi yapılarak SMA izole edilip klemlenerek 30 dk iskemi sonrası 3 saatlik reperfüzyona maruz bırakıldı, üçüncü grupta ise reperfüzyon süresi 24 saat olarak uygulandı, bu işlemler sonunda her üç grupta da ileum ve kolon segmentleri rezeke edildi. Bu işlemleri takiben barsak dokusu izole edilerek Krebs-Henseleit solüsyonu içeren 10 ml'lik organ banyosuna 1 gram ön gerilim altında asıldı ve dokuların dengeye ulaşmaları için 60 dakika beklenildi. Dokuların dengeye ulaşmasından sonra nitrik oksit donörleri, fosfodiesteraz-5 inhibitörleri, guanilat siklaz aktivatörleri gibi NO/cGMP yolağını etkileyen diğer ilaçların spontan kontraksiyonlar üzerine in vitro etkileri incelendi .

Çalışmamızda SNAP, SIN-1, Pentoksifilin kasılma amplitüdlerinin ileum ve kolon dokularında 24 saatlik reperfüzyon döneminde 3 saatlik reperfüzyon dönemine göre azalan kasılmaları arttırdığı görüldü(p<0.05). SNAP ve SIN-1 konsantrasyonları arttıkça her iki dönemde de ileum ve kolonda kasılma frekanslarının azaldığı (p<0.05), Pentoksifilin diğerlerinden farklı olarak konsantrasyonları arttırıldığında ileumda kasılma sayısında artışa neden olduğu görüldü.(p<0.05). Pentoksifilin konsantrasyonları arttıkça kolonda meydana gelen kasılmaların frekanslarının azaldığı görüldü(p<0.05). Sonuçta reperfüzyon süresi uzadıkça SNAP, SIN-1 ,Pentoksifilin gevşeme yanıtlarının daha iyi olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: Mezenter İskemi ,SNAP,SIN-1, Pentoksifilin ,NO

SUMMARY

Mesenteric ischemia is a reversible or an irreversible blood supply disorder of the blood vessels of the bowel. This is a very often clinical status which still doesn't have a definitive treatment. In physiologic amounts NO has a relaxant effect on gastrointestinal system. PDE enzyme inhibitors increase both cGMP levels in tissues and increase blood supply of the target tissue.

Clamping the superior mesenteric artery (SMA) for a while and then removing the clamp is an animal model used to determine the ischemia and reperfusion (I/R) damage on the sites supplied by SMA. In our study we used 18 male Wistar albino rats in 3 groups. In the first group laparotomy was performed under anesthesia, in the second group laparotomy was performed, SMA was isolated and clamped for 30 minutes and 3 hours of reperfusion was allowed, in the third group reperfusion time was 24 hours and ileum and colon segments were resected afterwards in all groups. After this procedure bowel tissue was isolated and hanged under tension with 1 gr weight in 10 ml Krebs-Henseleit solution for 60 minutes. After the tissue was equilibrated substances influencing NO/cGMP pathway like nitric oxide donors, phosphodiesterase 5 inhibitors, guanylate cyclase activators were tested for their effects on spontaneous contractions in vitro

In our study we found that SNAP, SIN-1, Pentoxifylline after 24 hours of reperfusion increase contraction more than 3 hours of reperfusion ($p < 0.05$). We found that when SNAP and SIN-1 concentrations increased contraction frequencies both in ileum and colon decreased ($p < 0.05$), contraction frequencies of ileum increased with increase of pentoxifylline concentration ($p < 0.05$) which was different than the others. Pentoxifylline was found to increase the contractions more with increasing concentrations ($p < 0.05$). As a result we found that relaxation responses to SNAP, SIN-1, pentoxifylline were better when reperfusion times increased.

Key words: mesenteric ischemia, SNAP, SIN-1, pentoxifylline, NO

KISALTMALAR VE SİMGELER

ARDS	Adult respiratuvar distres sendromuna
AMİ	Akut mezenter iskemi
Ca	Kalsiyum
cGMP	siklikGuanozinmonofosfat
EDRF	Endotel Kökenli Gevşeme Faktörü
eNOS	Endotelyal NO sentaz
GIS	Gastrointestinal sistem
gr	Gram
GTP	Guanozin 5'-triphosphate
ICAM-1	Endotelyal intraselüler adezyon molekülü 1
I/R	İskemi- reperfüzyon
IL-1	İnterlökin -1
IL-6	İnterlökin-6
İMA	İnferior mezenterik arter
İMV	İnferior mezenterik ven
iNOS	İndüklenebilir NO sentaz
L-NAME	NG-nitro-L-arginine methyl ester
MODS	Çoklu organ yetmezlik sendromu
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotid fosfat
NO	Nitrik oksit
nNOS	Nöronal NO sentaz
NOS	Nitrik oksit sentaz
PECAM-1	Platelet endotelyal hücre adezyon molekülü
PDEs	cGMP düzenleyici fosfodiesteraz
PKG	cGMP bağımlı protein kinaz
PMNL	Polimorfonükleer lökositler
sGC	Solubl guanylyl siklaz
SIRS	Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
SMA	Süperior mezenterik arter
SMV	Süperior mezenterik ven
SOD	Süperoksit dismutaz
SOR	Serbest oksijen radikalleri
SNR	Reaktif nitrojen radikalleri
TNF- α	Tümör nekroz faktör alfa
VCAM-1	Vasküler hücre adezyon molekülü

TABLOLAR

TABLO	TANIMLAMA	SAYFA
Tablo 2.1	İskemik barsak dokusunun patolojik evrelemesi	7
Tablo 2.2.	Nitrik Oksit sentaz enzim ailesi	16
Tablo 2.3.	Nitrik Oksit sentaz inhibitörleri	17
Tablo 2.4	Obstrüksiyon mekanizmasına göre intestinal iskeminin sınıflandırılması	25
Tablo 2.5	American Gastroenterological Association 2000 'e göre intestinal iskeminin sınıflandırılması	26
Tablo 4.1.	İleum ve kolon dokularının kasılma yanıtları	49
Tablo 4.2	SNAP (10^{-8} - 10^{-4} M) konsantrasyonlarda ileum spontan kasılma amplitüdü üzerine etkileri	49
Tablo 4.3	SIN-1 (10^{-8} - 10^{-4} M) konsantrasyonlarda ileum spontan kasılma amplitüdü üzerine etkileri	50
Tablo 4.4	Pentoksifilin (10^{-8} - 10^{-4} M) konsantrasyonlarda ileum spontan kasılma amplitüdü üzerine etkileri	50
Tablo 4.5.	SNAP (10^{-8} - 10^{-4} M) konsantrasyonlarda kolon spontan kasılma amplitüdü üzerine etkileri	50
Tablo 4.6	SIN-1 (10^{-8} - 10^{-4} M) konsantrasyonlarda kolon spontan kasılma amplitüdü üzerine etkileri	51
Tablo 4.7	Pentoksifilin (10^{-8} - 10^{-4} M) konsantrasyonlarda kolon spontan kasılma amplitüdü üzerine etkileri	51
Tablo 4.8	SNAP (10^{-8} - 10^{-4} M) konsantrasyonlarda ileum spontan kasılma frekansları (n/10 dk) üzerine etkileri	51
Tablo 4.9	SIN-1 (10^{-8} - 10^{-4} M) konsantrasyonlarda ileum spontan kasılma frekansları (n/10 dk) üzerine etkileri	52
Tablo 4.10	Pentoksifilin (10^{-8} - 10^{-4} M) konsantrasyonlarda ileum spontan kasılma frekansları (n/10 dk) üzerine etkileri	52
Tablo 4.11	SNAP (10^{-8} - 10^{-4} M) konsantrasyonlarda kolon spontan kasılma frekansları (n/10 dk) üzerine etkileri	52
Tablo 4.12	SIN-1 (10^{-8} - 10^{-4} M) konsantrasyonlarda kolon spontan kasılma frekansları (n/10 dk) üzerine etkileri	53
Tablo 4.13	Pentoksifilin (10^{-8} - 10^{-4} M) konsantrasyonlarda kolon spontan kasılma frekansları (n/10 dk) üzerine etkileri	53

ŞEKİLLER VE RESİMLER

ŞEKİL-RESİM	TANIMLAMA	SAYFA
Resim 3.1.	Süperior mezenter arter	32
Resim 3.2.	SMA'nın klemlenmesi	32
Şekil 2.1	Akut mezenter iskeminin fizyopatolojisi	8
Şekil 4.1.	İleum ve kolon dokularının 80 mM KCL ile kasılma yanıtları	37
Şekil 4.2.	İleum ve kolon dokularının spontan kasılmalarının yanıtlarının amplitüdlerinin 80 mM KCL yanıtları ile karşılaştırılması	38
Şekil 4.3.	Her üç gruptaki ileum ve kolon dokularının spontan kasılmalarının frekanslarının karşılaştırılması	40
Şekil 4.4	SNAP (10^{-8} - 10^{-4} M),SIN-1 (10^{-8} - 10^{-4} M), Pentoksifilin (10^{-8} - 10^{-4} M) konsantrasyonlarda ileum spontan kasılma amplitüdü üzerine etkileri	42
Şekil 4.5:	SNAP (10^{-8} - 10^{-4} M),SIN-1 (10^{-8} - 10^{-4} M), Pentoksifilin (10^{-8} - 10^{-4} M) konsantrasyonlarda kolon spontan kasılma amplitüdü üzerine etkileri	44
Şekil 4.6:	SNAP (10^{-8} - 10^{-4} M),SIN-1 (10^{-8} - 10^{-4} M), Pentoksifilin (10^{-8} - 10^{-4} M) konsantrasyonlarda ileum spontan kasılma frekansları üzerine etkileri	46
Şekil 4.7.	SNAP (10^{-8} - 10^{-4} M),SIN-1 (10^{-8} - 10^{-4} M), Pentoksifilin (10^{-8} - 10^{-4} M) konsantrasyonlarda kolon spontan kasılma frekansları üzerine etkileri	48

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akut Mezenter iskemi (AMİ) mezenterik arter veya venlerde tıkanıklık sonucunda veya tıkanıklık olmadan barsak beslenmesinin bozulması sonucunda meydana gelir (1). Nekrotizan enterokolit, inflamatuvar barsak hastalıkları, serbest pediküllü barsak flepleri kullanımı ve barsak transplantasyonu(2), trombolitik tedavi, kardiopulmoner bypass, koroner anjioplasti(3), mezenterik vasküler iskemi, strangülasyon ile oluşan intestinal obstrüksiyon, hemodinamik şok, sepsis (4), chron hastalığı, abdominal aort anevrizması ya da tamiri (5) sonrasında iskemi reperfüzyon (I/R) hasarı oluşabilmektedir.

AMİ akut karına yol açan prognozu kötü seyreden klinik bir durumdur. Günümüzde tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen AMİ' de mortalite oranları %70-90 oranları arasında devam etmektedir. Prognozunun kötü olması sadece tanının hastalığın geç dönemlerde konmasına bağlı değildir. Barsaktaki iskeminin lokal ve sistemik etkilerinin yanında bu tür hastalarda mevcut olan yandaş hastalıklardan kaynaklanmaktadır. AMİ tüm gastrointestinal sistem(GİS) hastalıklarının %1-2 'sini oluşturmaktadır. Giderek de görülme sıklığı artmaktadır (6).

İntestinal mukozada glikoz ve oksijen azalması bu maddelerin kaskatlarını bozarak intestinal mukozada hasara neden olur (7).

İskemi, dokulara ve yara iyileşmesine olumsuz yönde etki etmektedir. İnce barsaklarda yirmi dakikadan daha kısa iskemi süresince mukozada kayda değer bir değişiklik olmazken iki saatten uzun süren iskemi sonrasında transmural nekroza kadar giden kalıcı hasarlar meydana gelmektedir. Reperfüzyonun dokular üzerinde, iskemiden daha fazla zararlı etkisi olmaktadır. Reperfüzyon süresi arttıkça zararlı etkileride artmaktadır (2).

Örneğin üç saatlik intestinal ya da karaciğer iskemisini takip eden bir saatlik reperfüzyon süresince olan histolojik değişiklikler , dört saatlik iskemiden sonra olan değişikliklerden daha kötüdür (3).

Reperfüze olan barsakta açığa çıkan serbest oksijen radikalleri (SOR) zararlı etkilerden sorumludur. Süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz ise bunlara karşı oluşan primer antioksidanlardır. Serbest radikalleri, biyolojik önemi olan moleküllerle etkileşmeden önce daha zararsız bileşiklere dönüştürerek veya başka moleküllerden radikal üretimini engelleyerek etkilerini gösterirler (8) .

Mezenterik iskemi reperfüzyon modelinde NO sentezinin azalması akut iskemik kolitin patogenezinin temel mekanizmasıdır. Nitrik oksidin öncülü olan L-Arginin mezenter iskemisinde mukoza hasarını hafifletmekte ve mukoza iyileşmesine katkıda bulunmaktadır (9) .

I/R hasarında GİS' deki en büyük problem yüksek orandaki mortalite ve morbiditedir (5). I/R yaralanmasında PMNL aktivasyonu ve adezyonu ile serbest oksijen radikalleri (SOR) ve reaktif nitrojen türleri salınır (SNR). SOR I/R süresince üretilir (10) .

Bazı çalışmalar I/R ya da geçici hipoksinin intestinal motiliteyi değiştirdiğini göstermiştir (11) .

Oklüziv ve nonoklüziv süreçler, doku hipoksisi, intestinal mukozal lezyonlar, lokal ve sistemik inflamatuvar yanıtın şiddetli aktivasyonunda, hemokonsantrasyon, vasküler permeabilite artması ile sonuçlanır. Bu durumun ilerlemesi ile sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) ile sonuçlanır (12) .

I/R hasarı sonrasında uzak organlardaki hasar (MODS), riskli hastalarda ölüme neden olabilir.Sepsis, büyük travmalar, yanık, pankreatit ve immün yetmezlik MODS için risk faktörleridir. MODS' da pulmoner sistem önemli oranda etkilenir. Sendromun oluşması, iskemik olayın başlamasından sonraki 24-72 saat içinde akut respiratuvar yetmezlik gelişeceğini gösterir(13) .

NO ' hem önemli bir reaktif maddeydi hem de fonksiyonu tartışmalı idi. NO güçlü bir vasodilatördür ve vasküler bütünlüğü korur. NO 'in intestinal iskemiyeye neden olan akciğer hasarlanmasında azalır. NO 'in süperoksit anyonu ile beraber peroksinitriti (ONOO-) oluşturarak doku hasarına yol açar (14)

Çöliak arter, süperior mezenterik arter, inferior mezenterik arterde oklüzyon meydana gelir. Mezenterik damarlar arasındaki kollateraller dokuya giden kan akımını kompanse ederler (15) .

Superior mezenterik arterin oklüzyonu ile oluşan iskemi ve bu iskemiye takip eden reperfüzyonun ileusa neden olabilen azalmış motiliteye neden olduğu gösterilmiştir (16) .

Bu çalışmada SMA'yi klemplenenek 30 dakika iskemiye takiben 3 ve 24 saatlik sürelerde reperfüzyon yapılan ratlardan izole edilen ileum ve kolon preparatlarında in vitro motilite çalışmaları yapılarak, NO/cGMP yolağını ve bu yolağa etkileyen ilaçların barsak düz kas hareketlerine olan etkileri araştırılması amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Anatomi

2.1.a İncebarsakların Kanlanması

Arterleri

Jejunum ve ileumu a.mesenterica superiorun intestinal dalları besler. A.mesenterica superior mezenter kökünden oblik olarak, mezenterin iki yaprağı arasına girer. Sağ fossa iliaca ' ya doğru uzanırken, sol 'tarafa doğru toplam 15-20 tane aa.jejunales ve aa.ilei denilen incebarsak dallarını verirler.Bu dalların uçları barsak kenarına yaklaşırken a.arcuatea şeklinde birbirleriyle birleşirler. Bu arter kavisleri jejunumda geniş ve tek sıralıdır. İleumda ise daha dar kavisler birkaç sıra yaparlar. Sonuçta bunların barsağa bakan konveks yüzlerinden vasa rectae çıkar .

Bu düz arter dalları jejunumda daha seyrek ve kalın, ileumda ise daha sık ve incedirler. A.recti'ler barsağın mezenterik kenarında Y şeklinde ayrılarak barsak duvarının önü ve arkasını daire yapacak şekilde sararlar. Antimezenterik kenarda uçları anastomoz yapar. Bu anatomik yapı barsağın peristaltik hareketleri sırasında damarların kopmamasını sağlar. Bütün incebarsak arterleri vasa rectae ile aralarında anastomoz yaparlar.

Venleri

Arterlerle aynı düzendedirler. Aynı isimleri alırlar ve vena portaya dökülürler (17).

2.1.b Kalınbarsağın Kanlanması

Arterleri

Çekum appendiks, çıkan kolon, transvers kolonun büyük kısmı a.mesenterica superior'un büyük dalları beslerler. Bu dallardan A.colica media , A.mesenterica superiorun başlangıcında ön yüzünden çıkar. Mesokolon transversumun içerisine girerek transvers kolonun hemen hemen tamamını besler.

A.colica dextra karın arka duvarı parietal peritonun arkasında, a.mesenterica süperior'un sağ kenarından çıkar. Bir r.ascendes, bir de r.descendes verir. Çıkan kolonu besler. A.ileocolica karın arka duvarı parietal peritonun arkasında , a.mesenterica superior'un sağ kenarından çıkar. Çekuma doğru ilerleyerek r.colica ve r.ileiye ayrılır. R.ilei a.appendicularis dalını verir.

A.ileocolica a.mesenterica superior' un sağ fossa iliaca ' ya doğru uzanan terminal kısmı ile ağız ağza anastomoz yapar. Bir arcus şeklindeki bu anastomozdan çıkan a.caecalis anterior ve posteriorlar çekumun ön ve arka yüzüne girerek besler.

Transvers kolonun sol tarafı, inen kolon ve sigmoid kolon a.mesenterica inferior'un dallarıyla beslenir. Bu dallardan A.colica sinistra fleksura colica sinistraya giden r.ascendes ve r.descendes 'e ayrılır. A.sigmoidea sigmoid kolon mezosunda seyreden iki-üç arterden oluşur.

A.mesenterica süperior ve inferiorun bütün dalları kalın barsağın mezenterik kenarına yakın olarak a.arcuatae'lar biçiminde anastomoz yaparlar. Bu anastomozlar topluluğuna a.marginalis adı verilir. A.marginalis boyunca çıkan a.rectiler barsak duvarına girerler.A.rectalis superior, A.mesenterica inferiorun uç dalıdır (17).

Temel mezenterik arteriyel kollateral yollar ;

-İnter çöliyak damarlar,

- Gastrik ark (sol ve sağ gastrik arterler),
- Gastroepiploik ark (sol ve sağ gastroepiploik arterler),
- Barkow arkı (sol ve sağ epiploik arterler),

-Çöliyak ve süperior mezenterik arterler arasında,

- Pankreatik ark (gastroduodenal ve inferior pankreatikoduodenal arter),
- Buehler arkı (direk embriyolojik bir yoldur.)

-Süperior ve inferior mezenterik arterler arasında,

- Drummond' un marjinal arteri (sağ, orta ve sol kolik arterler arasında)
- Riolan arkı (orta ve sol kolik arterler arasında santral anastomozdur)

- İnterior mezenterik ve iliak arterler arasında

- Rektal, hemoroidal ark (süperior, orta ve inferiyor rektal arterler arasında

izlenmektedir).

- İMA ile abdominal aortanın lomber dalları, sakral arter ve internal iliyak arter arasında anastomoz mevcuttur.

Venleri

Süperior ve inferior mezenterik venler (İMV) aynı isimdeki arterlerine paralel seyrederek barsakları drene etmektedirler. İMV ile splenik ven birleştikten sonra SMV ile de birleşerek portal veni oluşturmaktadırlar (1) .

2.2 Etyoloji

Mezenterik vasküler iskemi, intestinal obstrüksiyon, nekrotizan enterokolit gibi durumlarda intestinal I/R yaralanması meydana gelir. Bu yaralanma serbest oksijen radikalleri , proinflamatuvar sitokinler(TNF- α , IL-1, IL-6) ile meydana gelir. Lokal mukozal doku hasarı ve sistemik hasarlanma sonucunda MODS gelişebilir. Mukozal yaralanma sonucunda bakteriyel translokasyon oluşur (4) .

Splanik dolaşıma etki eden faktörler intrensek ve ekstrensek olarak gruplandırılır. Otonomik sinir sistemi ve nörohumoral ajanlar, kardiyovasküler sistemin genel hemodinamik şartları, ekstrensek faktörler olarak tanımlanırken, intrensek faktörler ise damarlanma özellikleri, intrensek sinirler lokal metabolitler, parakrin kaynaklı lokal hormonlardır (18) .

İntestinal iskemi lokal mukozal yaralanma ve sistemik hasarla sonuçlanır. Erken dönemlerde etiolojinin bakterilere ait olduğu düşünülür. Semptomlar ilerleyerek kardiyak kökenli olmayan pulmoner ödeme veya adult respiratuvar distres sendromuna (ARDS) neden olur (19) .

İskemik enterit yaşlı hastalarda aterosklerozis, embolizm gibi barsak arteriyel kan akımını yavaşlatan durumlarda görülür. Diabetli ve lupus eritamatozuslu genç hastalarda da görülebilir (20) .

Yüksek plazma kolesterol düzeyleri tüm segmentlerde mikrovasküler disfonksiyona neden olur. Bu yanıt süperoksit dismutaz (SOD) tarafından tersine çevrilir. Endotelyal hücre bağımlı NO'in inaktivasyonu endotel arteriolar hücrelerden süperoksit üretimini arttırdığı ileri sürülmüştür. Hiperkolestrolemi süresince kapiller mikrovasküler yanıt abartılıdır. Deneysel çalışmalarda diabet lökositlerin toplanmasını, göçünü, yuvarlanmasını albümin sızıntısını, oksidanları arttırır. Hipertansiyonun I/R hasarında mikrovasküler yanıt etkisi azdır. Hipertansiyon inflamatuvar yanıtı değiştirir. Kronik arteriyel hipertansiyon inflamatuvar yanıtı azaltır (18) .

2.3 Patoloji

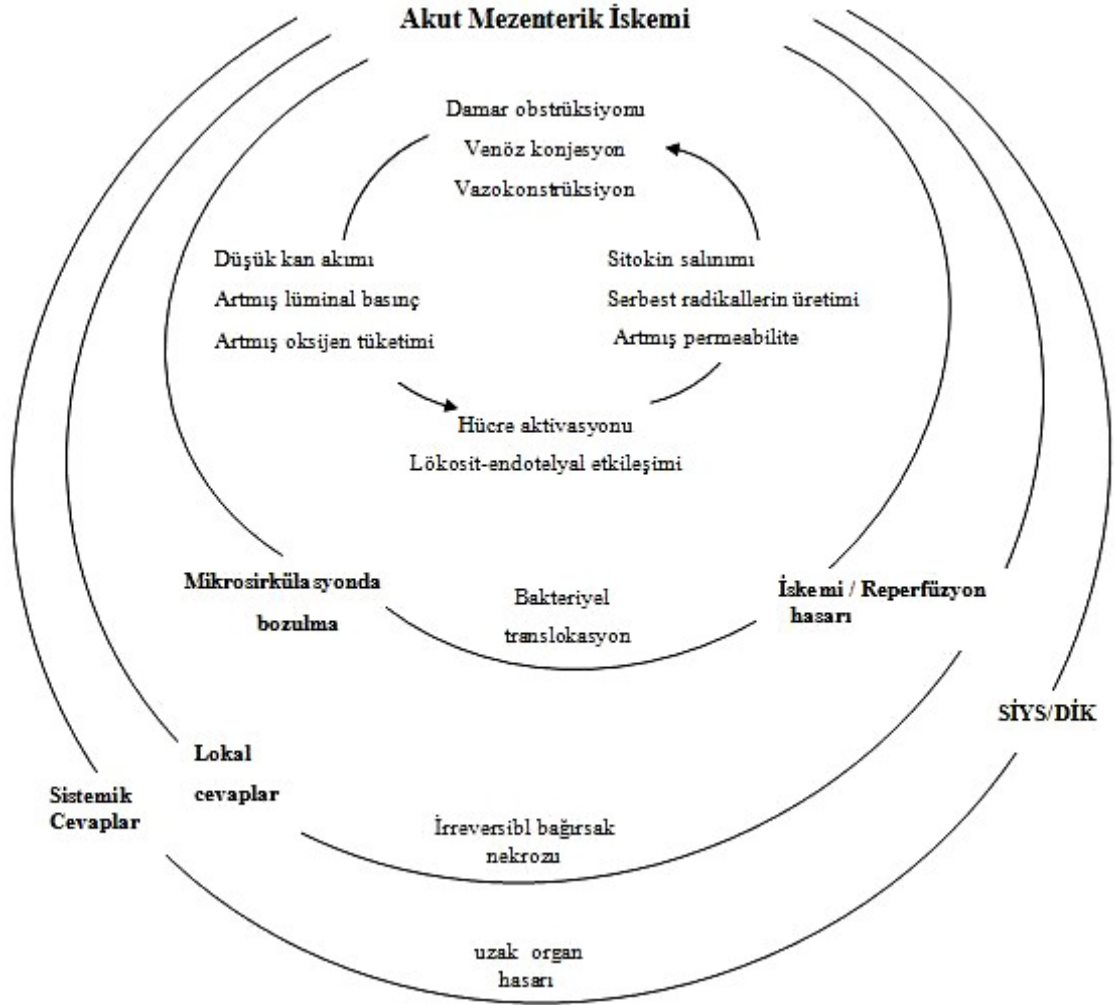
Akut barsak iskemisinde üç evre vardır. Birinci evre reversibl iskemik enterit ya da kolit, mukozal nekroz, mukozal erozyon ve ülserasyon ve hemoraji ile karakterizedir. Nadir olarak barsak lümeninde mukozal plaklar olabilir, fakat iskemik barsak duvarındaki yaralanma intestinal mukoza ile sınırlıdır ve er geç iyileşir. Eğer iskemik hasar barsak duvarında daha derinlere ilerler submukozal ve muskuler tabakada nekroza yol açarsa evre iki olarak tanımlanır. Barsak duvarında transmural olarak nekroz olursa evre üç olarak tanımlanır. Evre üç diğer evrelere göre daha mortaldir. Mukozal ve intramural nekrozu takiben ödem ve hemoraji meydana gelir. Mezenterik venöz oklüzyonda intramural hemoraji, mezenterde ödem meydana gelir. Venöz konjesyon arteryooklüziv oklüzyondan daha fazladır. Mukozal bariyerin zedelenmesi sonucunda iskemik barsakta süperinfeksiyon gelişir bu da barsak duvar nekrozuna önemli katkıda bulunur (1) .

Tablo 2.1 : İskemik barsak dokusunun patolojik evrelemesi (21)

Grade 0	Normal yapı
Grade 1	Yüzey epitelyumunun çamurlaşması, ılımlı mukozal hasar
Grade 2:	Mukozal kriptlerin 1-3 'ünün kaybı, orta derece hasar.
Grade 3	Mukozal kriptlerin 2-4'ünün kaybı,geniş hasar.
Grade 4	Mural infark, mukozal ve submukozal nekroz.
Grade 5	Transmural infarkt,intestinal duvar boyunca nekroz ve kalınlaşma

2.4 Fizyopatoloji

2.4.a İskemi- Reperfüzyon



Şekil :2.1 Akut mezenter iskeminin fizyopatolojisi (6)

I/R hasarı yaşamı geridönüşümsüz doku hasarı ile tehlikeye atan ciddi bir durumdur. Özellikle reperfüzyon süresince inflamatuvar maddeler meydana gelir. Sitotoksik maddeler salınır, enzimler ve immün hücreler doku yaralanmasına neden olur. Fizyopatolojisi tam olarak anlaşılamamıştır (14) .

İntestinal iskemi genel olarak trombus ya da emboli ile arteriyel tıkanma sonucunda meydana gelir. Kardiyak yetmezlik , sepsis, alfa adrenerjik ajanlar ya da dijital kullanımına bağlı düşük kan akımı sonucunda tıkanıklık olmadan da meydana gelebilir (15) .

Mortalite oranı %60 ile % 80 arasında değişmektedir (22) .

Arteriyel iskemide dokulara giden oksijen azalır. Böylece aerobik enerji mekanizması engellenir. Hücre içerisindeki ATP azalır ve hücrel hemostaz bozulur. İskemi süresince mitokondride yetersiz oksidatif fosforilasyon sonucunda oksijen azalır ve ortaya çıkan metabolitlerle hücrel yaralanma olur. İskemi geridönüşümsüz değişikliklerden önce düzelirse enerji metabolizması düzenlenir ve toksik ürünler geri alınır, normal hücre fonksiyonlarına dönüş olur (15) .

Mezenterik ven tıkanması daha az görülmesine rağmen arter tıkanması kadar ciddi seyredir (23). İnsanlarda mezenter ven trombozu, hemorajik infarkt, akut mezenterik iskemi ve dönüşsüz doku hasarı ile sonuçlanır(15) .

Hipoksi aerobik oksidatif solunumu etkileyen, son derece önemli ve genel bir hücre zedelenme ve ölüm nedenidir. Hipoksinin en önemli nedeni, arteriyel ya da venöz kan akımı bozukluğuna bağlı organ ve dokunun yetersiz perfüzyonuna yol açan iskemidir. Reperfüzyon, iskemiyeye maruz kalan doku yada organların yeniden kanlanması ve oksijenlenmesi olayıdır. Reperfüzyon hasarı ise, iskemi periyodunu izleyen yeniden kanlanma döneminde doku ya da organlarda meydana gelen hasar olarak tanımlanır. Hücre içine moleküler oksijenin sunumuyla hızla oluşan SOR türevleri en çok suçlanan faktör olmakla birlikte, reperfüzyon hasarından birçok mekanizma sorumlu tutulmuştur (24) .

İskemi süresince oksijen azalmasına bağlı olarak mitokondrial elektron transportu ve oksidatif fosforilasyon kapasitesi giderek azalmaktadır, ATP sentezi durmasına karşın, ATP kullanımı ve ATP hidrolizi sonucu oluşan ADP düzeyi artar(25). Mitokondri hücre canlılığının korunmasında temel rol oynar. Oksidatif stresin ilk hedefidir. Reaktif oksijen maddelerinin kaynağıdır. Reperfüzyona bağlı doku hasarında oksidatif stres temel rol oynar. Mitokondri disfonksiyonu sonucu SOR üretilir (26) .

Vasküler endotel vasküler tonusun fizyolojik ve patolojik durumlarında önemli rol oynar. Etkileri endojen olarak sentezlenen mediatörler aracılığı ile olur.Bunlar prostosiklin, tromboksan A2, lökotrien B4, NO, endotelindir.

Endotelin vasküler düz kas hücrelerini kasar. Üç subtipi vardır. I/R hasarı gibi birçok durumda endotelin(ET) kontraksiyonu artırır (27) .

İskemiden sonra dokulara oksijen akımı paradoks olarak daha zararlı etkilere neden olur (21). Doku hasarlanması reperfüzyon döneminde iskemi döneminden daha fazla olur (15) .

İnflamatuvar süreçte nötrofiller aktive olur ve kapiller disfonksiyon ve moleküler sızıntı meydana gelir. İntestinal I/R çalışmalarında lokal değişikliklerle meydana gelen sistemik değişikliklerden sorumlu mediatör olarak NO tanımlanmıştır. Çalışmalar göstermiştir ki NO ya yararlıdır ya da zararlı etkileri vardır. Endotel bağımlı NO ile süperoksitin birleşimi (aktive nötrofillerden)güçlü bir oksidan peroksinitriti oluşturur. Bu molekül mukozal yaralanmaya neden olur(19) .

NO normal durumlarda mikrovasküler fonksiyonun korunmasında rol alır. Patolojik durumlarda daha çok vasküler rezistansı, mikrovasküler geçirgenliği ve nötrofil endotel hücre etkileşimini azaltır (12) .

İncebarsak iskekiye son derece duyarlıdır. Doku iskemik reaksiyonlara maruz kaldığı zaman hücre fonksiyon bozukluğu ve nekroz gelişir.Serbest oksijen radikalleri , lökosit kaynaklanan mediatörlerle oluşan inflamasyon, NO miktarındaki değişiklik hücre nekrozunu ve apoptozisini artırır (28) .

No- reflow Fenomeni

Platelet– lökosit agregasyonu, lökosit-endotel hücre adezyonu, intersitisyel akımda değişiklikde artış, endotel bağımlı vasorelasyonda azalma vasküler tıkanmaya neden olur, buna no-reflow fenomeni denir. Organ yetmezliği reperfüzyon sonrası, transplante greft yetmezliği beslenme bozukluğu gibi durumlarda görülür (3) .

Lökositlerin Rolü

I/R hasarı lökosit aktivasyonu, kemotaksis, lökosit endotel hücre adezyonu, transmigrasyonu ile karakterizedir. Lökositler vasküler endotel ile etkileşim içerisinde. Bu farklı adımlarla karakterize lökositin endotel üzerinde yuvarlanması ile lökosit endotele ve endotelial transmigrasyona uğrar. İlk adımda I/R endotelial P-selektin (CD 62P) ' i artırır. Bu lökosit sayıcı reseptör P-selektin glikoprotein-1 ile(PSGL-1) ile ilişkilidir. Düşük affinitedeki ilişki aralıklı lökosit-

endotel bağlanması ya da lökosit yuvarlanması olur. Lökosit β -2 integrinler CD11a/CD18 ve CD11b/CD18 ile endotelial intraselüler adezyon molekülü 1(ICAM-1) arasındaki etkileşim lökositlerin kuvvetli olarak yapışmasını sağlar. Endotelial bileşkerler boyunca platelet endotelial hücre adezyon molekülü (PECAM-1) etkisi ile intersitisyel alandaki lökosit transmigrasyonu kolaylaştırır. Aktive lökositlerden salınan SOR elastaz, proteaz mikrovasküler permeabilitenin artmasını, ödem, trombozis, parankimal hücre kaybına neden olur. Ekstravasküler komponentteki PMNL birikmesi hipoksik dokularda IL-8 salınımını kolaylaştırır. Nötrofiller intravasküler aralıktan hipoksik interstisyuma yönelir (3) .

Kompleman Sisteminin Rolü

I/R hasarlanmasında C3a, C5a anflatoksinler ve iC3b ve C5b-9 aktivasyonu vasküler kemotaksiste değişiklikler yapar. C5a bu mediatörlerden en güçlü olanıdır. C3a ' dan yaklaşık yirmi kat daha güçlüdür. Lökosit aktivasyonu ve kemotaksisini direk olarak uyarır. Proinflamatuvar sitokinler olan IL-1, IL-6 , monosit kemoatraktan protein 1(MCP-1) ve TNF- α (tümör nekroz faktör alfa) salınımını uyarır. C5b-9, iC3b vasküler endotelial fonksiyonunu değiştirir. iC3b beta₂ integrin CD 11b/CD 18 yoluyla (Mac-1) lökosit ve vasküler endotele yapışır. C5b-9 endotelial NF- κ B ' yi aktive eder ve lökosit adezyon molekülünün transkripsiyonunu ve ekspresyonunu artırır. Vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1), ICAM-1 E-selektin, P-selektin lökosit adezyon molekülleridir ve komplemanla düzenlenir. C5b-9 endotel bağımlı gevşeme ile vasküler tonusu direk olarak inhibe eder, endotelial cGMP' yi azaltır(29) .

Reperfüzyona Bağlı Mikrovasküler Hasarda NO-Süperoksit İmbalans Teorisi

Elimizdeki veriler I/R hasarına bağlı mikrovasküler disfonksiyona NO ve süperoksitlerin beraber neden olduğunu göstermektedir. Arterlerdeki endotel bağımlı gevşeme, venüllerdeki akut inflamatuvar yanıtta endoteldeki NO ve süperoksitler arasındaki ilişki neden olur. Normal koşullarda NO üretimi oranı süperoksite göre fazladır. NO intraselüler düşük seviyedeki süperoksitlerin etkinliğine, düz kaslarda guanilat siklaz aktivasyonu ile arteriolar tonusun azalmasına, platelet agregasyonuna ve trombus formasyonuna, endotel hücre yüzeyleri ile lökositler arasındaki adezyonu azaltmaya izin verir. Reperfüzyondan

dakikalar sonra NO ile süperoksit arasındaki bu ilişki süperoksite doğru kayar. Bu imbalans süperoksitlerin endotelial yüzeylerden ve adherant lökositlerden üretiminin azalması ve endotelial NO sentazdan NO üretiminin azalmasına neden olur. Süperoksit miktarının artmasına tepki olarak diğerlerine nazaran endotelden üretilen NO'nin düşük düzeyleri kan hücreleri ile endotel hücreleri arasındaki karşıt ilişkiyle kan akımını en yüksek düzeyde devam ettirir (18).

2.4.b NO/cGMP Yolağı

Solubl guanylyl siklaz (sGC) L-argininden NOS (Nitrik oksit sentaz) enzimi ile üretilir. sGC GTP(guanozin 5'-triphosphate) 'ı (cyclic guanosine 3P,5P-monophosphate) cGMP' a dönüştürür. cGMP 'nin diğer kaynağı membran-bağılı peptid reseptör guanilat siklazdır. sGC kardiovasküler sistemde vasküler tonusu ve platelet fonksiyonlarını düzenler. Sinir sisteminde nörotransmitter olarak görev alır. Guanilat siklazdan başlayan NO/cGMP yolağında cGMP için üç hedef vardır. cGMP bağımlı protein kinaz, cGMP regüle fosfodiesteraz ve cGMP iyon kanalı kapıları. İlk olarak düz kas hücrelerinde inositol 1,4,5 trifosfat reseptörü cGMP bağımlı protein kinaz fosforilataz Ca(kalsiyum) konsantrasyonunu azaltarak gevşemeye neden olur. İkinci olarak siklik nükleotid fosfodiesteraz cAMP ve cGMP 'yi AMP ve GMP 'ye hidrolize eder (30).

NO'nin kardiovasküler, nöronal, gastrointestinal ve diğer sistemlerde primer reseptörü sGC aracılığı ile fizyolojik fonksiyonlarını gösterir. sGC NO/cGMP yolağının anahtar proteindir. Heterodimerik bir proteindir. Alfa ve beta subünitlerinden oluşur. Alfa 1/ beta 1 heterodimeri bazı dokularda bulunur ve NO bağımlı etkileri örneğin vazodilatasyon gibi oluşturur. (31).

NO/cGMP yolağı düz kas hücrelerinde gevşeme ve platelet agregasyonunda inhibisyon meydana getirir. Havayolu düz kas hücrelerinde gevşeme bronkodilatasyon ile sonuçlanır. Vasküler sistemin endoteli NO'nin ana kaynağıdır. Endotelial sentaz ile meydana gelir. Ciddi kardiopulmoner hastalıklarda vasküler endotel zarar gördüğü için bu yolak yetersiz kalır. Akciğerde solunum yolu epitelinden, nonadrenerjik nonkolinerjik nöronlarda nöronal NO sentaz ile üretilir. NO için önemli bir reseptör molekül olan NO sensitiv guanylyl siklaz cGMP 'nin katalize edilmiş formudur. cGMP'nin artması

cGMP efektör proteinleri olan cGMP bağımlı protein kinaz(PKG) ,cGMP düzenleyici fosfodiesteraz(PDEs) , cGMP nin aktive ettiği iyon kanallarını aktive eder.PKG 'nin aktivasyonu cGMP aracılığı ile olan vasküler düz kas gevşemesi ve platelet agregasyonunun inhibisyonu için gereklidir (32) .

2.4.c Serbest Radikalle Oluşan Hücre Zedelenmesi

Splanik arterin oklüzyon ve sonrasında reperfüzyonu sonucunda vasküler geçirgenlik artar ve dolaşımın bozulmasıyla PMNL adhezyonuna neden olur , bunun sonucunda nitrojen ve oksijen kaynaklı serbest radikallerin salınımına neden olur (33) . Bunlar Süperoksit anyon O_2^- ,hidroksil radikali(OH \cdot),hipoklorit asit (HOCl) dir (34) .

Serbest radikaller dış yörüngelerinde çiftleşmemiş tek bir elektron bulunan kimyasal türevlerdir. Serbest radikaller hücre içerisinde şu reaksiyonlara girerler: Normal fizyolojik olaylar sırasında oluşan redoks reaksiyonları; Normal solunum esnasında, örneğin mitokondrilerde moleküler oksijen su oluşturmak için dört elektronun ilavesi ile birbiri ardına indirgenir. Bu olayda az miktarda toksik ara türevler meydana gelir; bunlar süperoksit radikalleri (OH), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve OH'ı kapsar. Ayrıca, bazı hücre içi ksantin oksidaz gibi oksidazlar aktivitelerinin sonucunda direkt olarak süperoksit radikalleri oluştururlar. Bakır ve demir gibi metallerde hücre içi bazı reaksiyonlar sırasında serbest elektron alıp vererek Fenton reaksiyonunda olduğu gibi serbest radikal oluşumunu katalize eder.($Fe^{++} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{+++} + OH + H^+$). Hücre içi serbest demirin çoğu ferik durumda (Fe^{+++}) olduğundan, Fenton reaksiyonuna katılmak için ilk olarak ferroz(Fe^{++}) şekle indirgenmelidir. Bu indirgenme basamağı süperoksit iyonu ile katalize edilir ve böylece demir ve süperoksit birbirini kuvvetlendirerek maksimal oksidatif hücre zedelenmesi sağlanır (35) .

İskemi sonrasında polimorfonükleer lökositler (PMNL) de içerdikleri myeloperoksidaz (MPO) enzimi ile İ/R hasarında rolü olan SOR'nin oluşumuna neden olurlar. Kedi barsağında reperfüzyonun PMNL birikimi ile mukozal MPO düzeylerinde 18 kat artışa neden olduğunu gösterilmiştir (2) .

İskemi hücrel oksidatif fosforilasyonda azalmaya neden olur. Bu da enerjiden zengin fosfatlar ATP ve fosfokreatin resentezinde yetersizlikle sonuçlanır.ATP bağımlı membran pompasında değişiklik olur kalsiyum, sodyum

ve su hücre içerisine girer. İskemi süresince adenozin nücleotid katobolizması hipoksantin birikmesi ile sonuçlanır, bu da moleküler oksijen girişi ile serbest oksijen radikalleri dönüşür. İskemi süresince endotelden lökosit adezyon molekülleri, endotelin, tromboksan A2 üretilir, yapısal nitrik oksit sentaz thrombomodulin, prostosiklin NO üretimi baskılanır (3).

NO O₂ ile reaksiyona girerek peroksinitrit üretimine neden olur (28). NO süperoksit anyon formu peroksinitrit ile doku hasarına yol açar (14). Peroksinitrit DNA değişimine yol açarak hücre hasarına neden olur (36). Reaktif oksijen mediatörleri, inflamatuvar mediatörler, ekstra vaze olan lökositler ve NO yolağının etkilenmesinin intestinal sistemde motilite değişikliklerine neden olabileceği gösterilmiştir (11).

Karaciğerin antioksidan kapasitesi diğer dokulardan daha fazladır (37).

2.4.d Nitrik Oksit

Endotel kökenli gevşeme faktörü (EDRF) cGMP bağımlı bir şekilde gevşeme oluşturur. EDRF' nin nitrik oksit olabileceği iddia edilmiştir. NO L-arginin aminoasidinden sentezlenir (38).

NO sınırlı nötrofil ve platelet adhezyonu, agregasyonu, aktivasyonu, vazodilatör etkileri vardır. Süperoksidin düşük hücre düzeylerinde etkilidir. Lökositler ve endotelyal yüzey arasındaki adezyonu azaltır. I/R sonrasında süperoksid düzeyi artar (21). NO makrofajlar gibi çeşitli hücrelerde apoptozise neden olur. Bazı çalışmalarda NO' in hem proapoptotik hem de antiapoptotik olduğu bildirilmiştir. Düşük konsantrasyonundaki NO' den cGMP bağımlı mekanizma ile sitoprotektif endotelyal NO sentaz (eNOS), nöronal NO sentaz (nNOS) ,yüksek konsantrasyonunda ise cGMP 'den bağımsız mekanizma ile indüklenebilir NO sentaz (iNOS) meydana gelir. NO ' in süperoksit anyonlar (O²⁻) ile reaksiyona girmesi ile güçlü bir oksidan ajan peroksinitrit oluşur. Peroksinitrit nötrofil gibi insan inflamatuvar hücrelerde apoptozise yol açar (39).

NO patolojik ve fizyolojik süreçlerin önemli bir biyolojik habercisidir. Öncelikle fizyolojik hemostazın korunması sonrada oksidatif stres ve doku yapan sitotoksik potansiyelinden sorumlu kabul edilir. NO molekülü inflamatuvar bozukluklarda ve nörodejeneratif durumlarda artar, GİS motor bozukluklarda azalır. L-argininden NO sentaz yardımıyla NADPH ve O₂' ye bağlı süreçlerde meydana gelir (5).

NO Oluşumu

NO kısa ömürlü uçucu bir moleküldür (31). NO düz kas, endotel ve diğer birçok memeli hücresinde L-arjinin amino asitinin N -guanido nitrojeninin nitrik oksit sentaz (NOS) enziminin aracılığı ile oksitlenmesi sonucu sentez edilir (40,41,42). Bu reaksiyon sonucunda L - sitrüllin ve NO açığa çıkar. Sentez için nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH), kalmodilin, oksijen ve dört kofaktöre (hem flavin adenin mononükleotid, flavin adenin dinükleotid ve tetrahydrobiyopterin) ihtiyaç bulunmaktadır (40 ,42).

NO etkisi guanilat siklazın cGMP sentezini arttırmak yoluyla olur. Serbest oksijenle reaksiyona girerek yüksek enerjili peroksinitrit oluşturur (5) . NO sentezine aracılık eden NOS enziminin nöronal, endotelyal ve immünolojik (indüklenebilir) olmak üzere üç farklı izoformu vardır. Bunlardan nöronal ve endotelyal izoformlar yapısal NO-sentaz (cNOS) şeklinde isimlendirilir (40, 42).

Bu izoenzimler % 50 oranında homoloji gösterirler (43). Bu izoenzimlere özgü genler kromozom 7 (endotelyal NOS-eNOS) , kromozom 12 (nöral NOS-nNOS) ve kromozom 17 (indüklenebilir NOS-iNOS) üzerinde bulunmuştur (40 ,42) .

NO sentazdan ortak olarak adlandırılan üç enzim meydana gelir. Bunlar nöronal NOS (NOS 1), indüklenebilir NOS (NOS II) ve endotelyal NOS (NOS III) olarak adlandırılır (43) .

Tablo 2.2 : Nitrik oksit sentaz enzim ailesi (40)

Tablo I. Nitrik oksit sentezleyen enzimler						
NOS İzofom	Diğer Adı	Salınım	Kaynak	Regülasyon	NO Miktarı	Kromozom
Tip I	nNOS	Devamlı	Sinir hücreleri	Kalsiyuma bağımlı	Düşük (picomol)	12
Tip II	iNOS	İndüklendiğinde	Makrofaj, damar düz kısı, damar endoteli, miyokard, endokard, hepatosit, immün hücreler, hava yolu epiteli	Sitokinler, endotoksin ve oksidanlar tarafından indüklenme	Yüksek (nanomol)	17
Tip III	eNOS	Devamlı	Vasküler endotel hücreleri, plateletler, miyokard ve endokard, mast hücreleri, nötrofiller	Kalsiyuma bağımlı	Düşük (picomol)	7

NO: nitrik oksit, NOS: nitrik oksit sentezleyen enzim, nNOS: nöral NOS, iNOS: indüklenebilen NOS, eNOS: endotel kökenli NOS.

Yapısal NO Sentaz (cNOs)

Nöronal NOs ve endotelial NOs izoformları yapısal NOs (cNOs) olarak isimlendirilirler. nNOs esas olarak nöronal hücrelerde bir kısımda iskelet kasında bulunur (5) . eNOs ise damar endotelinde izole edilmiş olup kardiyak miyositler, trombositlerde ve beyinde hipokampüste bulunmaktadır (40,42). Endotelial hücrelerden salınan eNOs izoformu kan basıncı regülasyonu, organlara kan akımının dağıtımını, platelet inhibisyonunu ve lökosit agregasyonuna katkıda bulunur. nNOs santral ve periferel sinirlerde lokalizedir. Myositler, epitelyal hücreler, mast hücreleri ve nötrofillerde yapılır. Beyinde önemli rol oynayan nörotransmitterdir. nNOs' dan üretilen NO beyinde akkomodasyondan ve gastrointestinal sistemde peristaltizmde rol alan önemli bir maddedir (5) .

NO salınımı için anahtar rolü üstlenen enzim olan nNOS, myenterik pleksus ve santral sinir sisteminde mevcuttur. nNOS ' un salınımının sempatik sinir sistemi tarafından inhibe edildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak NO' i baskılayan sempatik sinir sistemi reseptörü henüz belirlenmemiştir (41) .

İndüklenebilir NO Sentaz (iNOs)

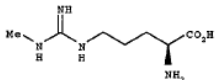
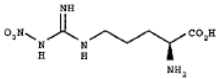
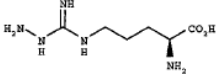
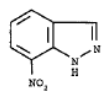
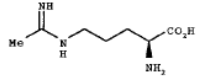
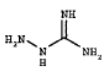
Esas olarak immunoaktif makrofajlardan izole edilmiş olmakla birlikte kardiyak miyositler ve endotel hücrelerinde de bulunur. iNOs immunomodulasyon ile kontrol edilir(5). iNOS özgün sitokinlerin indüklemesi sonucunda fazla miktarda salgılanır. İnterferon γ , IL-1, TNF- α , endotoksin veya ekzotoksinlerce

indüklenmesi sonucunda eNOs ve nNOs dan 1000 kat daha fazla NO sentezleyebilmektedir (40) .

Aminoguanidin (AG) nükleofilik bir hidrazin bileşiği olup spesifik bir indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) inhibitörüdür. Non enzimatik glukolizasyonu inhibe eder ve diyabetin komplikasyonlarını önlemede potansiyel tedavi edici etkisi araştırılmaktadır. Histaminin in vivo inaktivasyonunu yapan diaminooksidaz enzimini de inhibe etmektedir. iNOS inhibisyonu için efektif aminoguanidin dozu 50 mg / kg olarak bildirilmiştir (44).

iNOS 'un induksiyonu şok, inflamasyon, I/R hasarının patogenezinin sorumludur(10). Yüksek konsantrasyondaki NO' den üretilen iNOS gastrik epitelyal hücreler, gastrik enterokromaffin hücreler makrofajlar, timositler, kondrositler, düz kas hücreleri, nöral sistem hücrelerinde apoptozisten sorumlu tutulur(45). iNOs makrofajlar ve düz kas hücrelerinden endotoksin yada sitokinlerin üretilmesine neden olur. Nörodejeneratif ve inflamatuvar bozukluklarda artar. Gastrointestinal motor hastalıklarda bozukluklarda azalır (5).

Tablo 2.3 Nitrik Oksit Sentaz inhibitörleri (46)

<u>Compound</u>	<u>Abbreviation</u>	<u>Structure</u>	<u>Inhibitory potency</u>
N ^ω -monomethyl-L-arginine	L-NMMA		nNOS = eNOS > iNOS
N ^ω -nitro-L-arginine	L-NA		nNOS = eNOS >> iNOS
N ^ω -amino-L-arginine	L-NAA		nNOS = iNOS > eNOS
7-nitroindazole	7-NI		nNOS = eNOS = iNOS
N ^δ -iminoethyl-L-ornithine	L-NIO		iNOS > eNOS = nNOS*
Aminoguanidine			iNOS > eNOS = nNOS

Nitrik Oksitin İnaktivasyonu

Nitrik oksitin yarılanma ömrü çok kısadır ve solüsyonlarda hızlı okside olarak nitrit (NO_2), ve nitrate (NO_3) dönüşür. Oluşan NO hemoglobine bağlandığında inaktive olur. Bu bağlanma oksijene göre 3000 kat daha hızlı olmaktadır. Bu kadar hızlı inaktive olması belkide nitrik oksidin etkilerini lokalize kılan en önemli faktördür. Nitrik oksit aynı zamanda serbest radikal süperoksit tarafından da inaktive edilmektedir. Böylece süperoksit dizmutaz gibi süperoksidi ortadan kaldıran enzimler NO'nin ömrünü uzatabilir. NO'nin süperoksitle reaksiyonu sonucu peroksinitrit oluşur ki bu oldukça güçlü doku hasarına yol açan bir maddedir (40) .

Bazı dokularda NOs' in zıt inhibitör oteregülasyonu sınırlı olarak NO ve ya komponentleri yoluyla meydana gelir (43) .

Kardiyovasküler ve Pulmoner Sistemde Nitrik Oksit

Vasküler endotelin esas görevi trombosit ve diğer kan hücrelerinin adezyon ve agregasyonunu engellemek, kan damarlarını yeterli akımı sağlayacak kadar dilate tutmaktır. Bunu sağlamak için sentezlediği maddelerden biri de NO dir. Vasküler endoteldeki edinsel (sigara içimi, sedanter yaşam, aterojenik diyet) veya genetik (diyabetes mellitis, homosistinemi, ailevi hiperlipidemi) herhangi bir fonksiyonel bozukluk hipertansiyona yol açmaktadır. Esansiyel hipertansiyon ve hayvanlarda deneysel olarak oluşturulmuş hipertansiyonda endotele bağımlı dilatasyon azalmış olup bunun L-arginin - NO sistemindeki bir anormalliğe bağlı olduğu yönünde açık deliller vardır (47) .

Vasküler endotelde herhangi bir stres, asetilkolin ve bradikinin etkisi ile hücre içine kalsiyum girişi artar. Sonuçta intrasellüler kalsiyum artar ve nitrik oksit sentaz aktive olur. Aktive olan NOS da L-argininden nitrik oksit sentezler. Oluşan NO sGC'ı aktive eder ve cGMP sentez edilir. Artan cGMP relaksasyona öncülük eder (46) .

NO yalnızca sistemik dolaşımın regülasyonunu sağlamakla kalmaz ayrıca kalp, karaciğer, beyin gibi organlarda lokal dolaşımında regüle etmektedir .NO cGMP bağımlı mekanizmayla prostasiklinle platelet agregasyonunu inhibe eder. Prostrasiklinden farklı olarak platelet adezyonunuda inhibe eder.

Nitrovazodilatatörler (Na nitruprussit, nitrogliserin gibi) ile prostasiklin veya analoglarının birlikte kullanımı çok etkili bir antitrombotik tedavi sağlar (48) .

NO lökosit aktivasyonunu engelleyerek lökositlerin damar duvarıyla karşılıklı etkileşimi engeller. Vasküler düz kasta proliferasyonu engeller. İn vivo koşullarda NO düz kas proliferasyonunda regülatör rol oynar. Endotele bağımlı relaksasyonda arterler venlere nazaran daha çok NO üretir (46) .

Solunum havasında NO (sağlıklı bireylerde 5-10 ppb) ve bronkoskopik lavaj ve indüklenmiş balgam örneklerinde NO metabolitlerinin saptanması NO'in hava yollarında sentezlendiğini gösteren bulgulardır. Üç NOs izoformunda akciğerde mevcuttur. Ekshale edilen nitrik oksitin potansiyel kaynakları pulmoner dolaşım, üst ve alt hava yolları ve paranazal sinüslerdir (40) .

Sirozun hiperdinamik fazında kanda yüksek konsantrasyonda endotoksin, vazokonstrüktörlere karşı cevabın azalması aşırı vazodilatasyona neden olmaktadır. Çünkü mevcut endotoksin NOs'ı indükleyerek aşırı NO sentezine yol açar. Sirozda ve özellikle hepatorenal sendromda NO'in oksidasyon ürünleri olan nitrat ve nitritin serum düzeyleri artış göstermektedir. Bu artış direkt endotoksin konsantrasyonuna bağlı olarak değişmektedir (48) .

I/R hasarında endojen NO inhibitörleri epitelyumyal geçirgenliği artırarak kardiyovasküler disfonksiyona neden olur. Nitrik oksit donörleri epitelyumyal permeabilitenin artmasını engeller doku disfonksiyonu ile ilişkilidir (10) .

Sinir Sisteminde Nitrik Oksit

Nitrik oksit beyinde kan akımı, hafızayı ve BOS(Beyin Omirilik Sıvısı) formasyonunu etkiler. Hafıza formasyonunda NO retrograd uzun dönem potansiyelizasyonlu mesajcıdır. Glutamat presinaptik terminalde üretilip özellikle N-Metil D-aspartat (NMDA) gibi glutamat reseptörlerini aktive eder ve hücre içinde Ca düzeyini artırarak L-arginin - NO yolağını aktive eder. Oluşan NO presinaptik uca giderek glutamat üretimini artırır, bu da uzun dönem potansiyelizasyon yapar(42). Nonkolinerjik-nonadrenerjik sinirler (nitrejik sinirler) kan damarları, beyin kan damarları, hava yolu damarları, pulmoner dolaşım, gastrointestinal sistem ve genitoüriner sistemde bulunurlar. Nitrejik sinirler NO salınımıyla relaksan tonusu sağlarlar. Hipertrofik pilor stenozu olan süt çocuklarında ve akalazyalı yetişkinlerden alınan biyopsi örneklerinde NOs eksikliği saptanmıştır (42 ,47) .

Hafıza ile ilgili çalışmalar, öğrenme fonksiyonunun bozulduğu durumlarda NO'sın inhibe olduğunu ve NO düzeyinin azaldığını ortaya koymuştur. Ayrıca NO koku alma, ağrı duyusu, açlık, görme işlevlerinde de fizyolojik olarak rol almaktadır (48) .

Penil ereksiyonun sağlanmasında NO'nin rolünün vazodilatör intestinal peptit (VIP) ve P maddesine göre daha önemli olduğu ortaya konulmuştur. Penis dokusunda immunhistokimyasal çalışmalar ile sinir hücresi içinde NO saptanmıştır. Bu bulgu diyabette etkilenen barsak fonksiyonu ve penil ereksiyonunun nitrejik sinirlerdeki hasara bağlı olduğunu gösteriyor (47 ,49) .

Gastrointestinal Sistemde Nitrik Oksit

NO gastrointestinal sistemde fizyolojik ve patolojik birçok olayda rol oynar. Gastrointestinal sistemdeki myenterik pleksustan salınan NO intestinal düz kaslarda relaksasyona neden olur (41,43,50). Bu etkisi özellikle pilorda gastroözefageal sfinkterde ve oddi gibi sfinkterlerde daha belirgin olarak görülmektedir. Ekzojen NO aşağı özefageal bileşke, ince barsak ve internal anal sfinkterdeki longitudinal ve sirküler kas tabakalarında bulunan non adrenerjik non kolinerjik sinirler ile gevşeme başlatır(50). Hipertrofik pilor stenozu nedeni ile tedavi gören infantların enterik sinir liflerinde immunohistokimyasal boyama ile NOS olmadığı tesbit edilirken kontrol grubu infantlarda koyu boyandığı görülmüştür. Akalazyada da benzer bir durum geçerlidir (51) .

NO endojen bir vazodilatör olarak gastrik mukozal kan akımını düzenlediği, mukozal bütünlüğü ve defansı devam ettirdiği bunun için prostosiklin ve vazodilatör peptidlerle etkileştiği deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (50) .

NO donörlerinin topikal veya intravenöz uygulamaları etanolla başlatılan gastrik mukozadaki hemorajik hasarın ve iskemi reperfüzyona bağlı gelişen ince barsak hasarını azaltmada ciddi etkileri olduğu ispatlanmıştır (52) .

Splanik arter iskemi reperfüzyonu ve travmada NO kaybıyla 20 dakikada nötrofillerin mezenter endoteline adheransında artış olur. Bunun sonucunda 30-60. dakikada nötrofiller barsak mukozasına infiltre olur ve böylece akut intestinal inflamasyon tablosu oturmaya başlar. Nötrofil adheransında artış temel olarak travma/reperfüzyona bağlı gelişen P- selektin upregülasyonu sayesinde olur. NO 'in azalma mekanizması ile ilgili en kuvvetli düşünce I/R sonucu oluşan süperoksit radikallerine bağlı olarak NO seviyesinin azaldığıdır. Süperoksit

radikalleri NO'ı inaktive eder. Nötrofillerde NO'ın azalmasına katkıda bulunur. Bu inflamatuvar kaskadın sonucunda; NO azalır, endotelde P-selektin upregülasyonu olur, nötrofillerin endotele adheransı artar, PMNL inflame barsak dokusuna geçer ve hipotansiyon ve şoka kadar gidecek sıvı kaybıyla sonuçlanır. Patofizyolojik olarak olayda anahtar rolü NO kaybı alır (53) .

Hepatositler İNOS içerirler ve endotoksin ve sitokin stimülasyonundan sonra fazla miktarlarda NO üretilir. İnvivo modellerde NO'ın sitokinle ilişkili üretimi sGC 'ı stimüle eder ve cGMP'nin ekstrasellüler seviyelerini yükseltir. İzole edilmiş sıçan hepatositlerde NO sentezi, cGMP den bağımsız olarak total protein sentezi üzerine azaltıcı bir etki yapar. Endotoksin ile invivo oluşturulan hepatosit hasarında NO sentezinin hepatotoksitesiteyi artırdığı gösterilmiştir (51) .

Sirozda hiperdinamik dolaşım ile birlikte artmış NO üretimi arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. Bu hiperdinamik durum artmış kalp atım volümü, taşikardi, azalmış kan basıncı ve azalmış sistemik vasküler dirençle karakterlidir. Bu durumun endojen vazokonstriktörlere karşı azalmış duyarlılık veya endojen vazodilatatörlerin artmış aktivitesinin sonucudur. Sirotik hastaların dolaşımında artmış endotoksin seviyeleri tesbit edilmiştir ve bu iNOS'ın uyarımında başlatıcı ajan olarak hizmet eder(54). Yapılan deneysel çalışmalar göstermiştir ki hepatosit NO üretimi ilaç toksisitesinde, karaciğer greft reddinde, iskemi reperfüzyon hasarında olduğu üzere serbest radikallere karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir(51).

NO'ın intestinal fonksiyon üzerine birçok etkisi vardır. Gastrik mukoza ve bikarbonat sekresyonunun kontrolü ve intestinal bütünlük üzerine etkilidir. En önemlisi nonkolinerjik nonadrenerjik etki ile düz kasların kontraksiyonları üzerinde etkilidir. Bu yüzden I/R NO'ın bazal seviyesini değiştirerek intestinal motiliteyi değiştirir (11) .

NO'ın intestinal sistemde serbest oksijen radikalleri ile birleşir, normal vasküler geçirgenliği sağlar ve platelet agregasyonunu inhibe eder(55) .

nNOS salınımında azalma lokal NO üretimini bozarak gastrointestinal kanalda motilite bozukluklarına neden olur (41).

İmmünite ve İnflamasyonda Nitrik Oksit

Uzun yıllar önce bazı bakteriyel ürünlerin nonspesifik bir yolla kansere karşı direnci arttırdığı gösterilmiştir. Daha sonra bu fenomen makrofajların

aktiflenmesine bağlanmıştır. Son çalışmalar bu nonspesifik immunitenin NOs etkinliğine bağlı olduğunu göstermiştir (56) .

Dolaşan makrofajlar aktive değilken NO üretmezler. Sitokinler ve lipopolisakkaritle aktive olunca çok miktarda ve uzun süre NO üretimi yaparlar. iNOS'ı inflamatuvar hücreler sitostatik ve sitotoksik ajan olarak kullanırlar(42). NO doku hasarında rol oynar. Sitotoksik yada sitostatik etki sadece saldırgan mikroorganizmaya karşı olmayıp komşu hücreleride etkiler (56) .

NO bakteri, parazit gibi birçok patojenin ve tümör hücrelerinin ATP üreten oksidatif fosforilasyonunun (ubikinonredüktaz'ı), glikolizin (gliseraldehit-3 fosfatdehidrogenaz'ı), trikarboksilikasit siklusunun (Cis-akinotaz'I) Fe içeren bazı enzimlerini inhibe etmekte ve sonuçta bakteri parazit, tümör hücrelerini öldürmektedir. NO hedef hücrelerde DNA sentezinin hız kısıtlayıcı enzimi olan ribonükleotid redüktazı bloke eder ve hücre DNA'sının deaminasyonu ile bu hücrelerde sitostatik etki oluşturur (48) .

NO'ya bağımlı immunitede sadece retiküloendotelyal sistem (RES) değil, bunun yanında RES dışı hücrelerde de yer alır (hepatosit, damar düz kası, damar endoteli gibi). Vücudumuzda immunolojik bir filtre gibi görev yapan akciğer ve karaciğer gibi kan akımının fazla olduğu organlarda NO'e bağımlı nonspesifik bağışıklığın çok önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. NO iltihabi olay esnasında bazı proinflamatuvar maddelerin (eikonosoidlerin) üretimini uyarır ve siklooksijenaz 1 ve 2'nin etkilerini artırır (47) .

Sitokinlerce aktif hale getirilen makrofajlar tümör hücreleri, bakteri, mantar, helmint ve virusları öldürmek için NO kullanır. NOs inhibitörleri kullanılarak akut inflamasyonda inflamasyon derecesini azaltmak mümkündür. İnflamasyonda rol alan NO'in nötrofil, makrofaj ve kan damarlarında yapıldığı düşünülmektedir (47 ,56) .

NO septik şokta büyük miktarlarda salınır. Septik şokun hipotansiyonu vazokonstriktör ajanlara azalmış cevap ile NO'in fazla miktarlarda üretimi ile açıklanır. Romatoid artrit, crohn hastalığı ve astımlı hastalarda iNOS ve NO sentezi olur. iNOS ayrıca yabancı cisim inflamasyonuna katkıda bulunur. İnsanda akut ve kronik inflamasyon formlarında çok miktarlarda NO üretimi olur ve burada NO çok önemli bir mediatördür. İnflamatuvar durumlarda oluşan süperoksit radikalleriyle interaksiyona giren NO'dan peroksinitrit formu oluşur. Bu karışım yüksek doku hasarı yapıcıdır (42) .

2.4.e İskemi Reperfüzyon Hasarının Sistemik Etkileri

Gastrointestinal Sistemde İskemi Reperfüzyon Hasarı

Gastrointestinal sistemde I/R hasarı mukozal bariyerin disfonksiyonu ile karakterizedir. Barsak strangulasyonu, hemorajik şok, vasküler cerrahi sonucunda intestinal iskemi oluşabilir. Normal durumlarda intestinal bariyer barsak çevresinden lümenine kadar korur. GİS 'in koruyucu etkisi I/R sonrasında intestinal permeabilite azalır ve portal ve sistemik dolaşımda bakteriyel translokasyon meydana gelir. GİS'in barsak motilitesi ve absorpsiyonu bozulur. Bakteri translokasyonu lökositlerin dolaşıma karışması ve kompleman sisteminin aktivasyonu I/R yaralanmayı takiben SIRS'la meydana gelir. Hipoksi boyunca bir çok yolak intestinal bariyeri korur. Fizyolojik durumda adenosin reseptörleri regüle eden klorid sekresyonu intestinal bariyer fonksiyonunu iletir. CD73 AMP'yi adenezine dönüştürür. CD73 hipoksi boyunca intestinal bariyer fonksiyonunu devam ettirir(3).

Myokardiyal Şok

ATP resentezinin azalması, myokardiyal spazm ya da tıkaç, SOR' ne bağlı sitotoksik yaralanma ve intraselüler kalsiyum salınımı ve geri alımında değişiklik meydana gelir(3) .

Reperfüzyon Aritmileri

Trombolitik tedavi alan ya da cerrahi revaskülarizasyon yapılan hastalarda sık görülür. Ani koroner iskemi ve ölüm meydana gelebilir. Hayvanlarda normal koroner arterlerde yapılan çalışmalarda 15-20 dakikalık iskemiye takiben meydana gelen reperfüzyonda myokardiyal I/R ' u takiben ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon, idiyoventriküler ritm hızlanması görüldü. İskemik dokularda reperfüzyon sırasındaki ani ve hızlı iyon konsantrasyon değişimi aritmilere neden olur(3).

Santral Sinir Sistemindeki İskemi Reperfüzyon Hasarı

Strok, kafa travması, karotid endarterektomi, aortik anevrizma tamiri, derin hipotermik dolaşım arresti santral sinir sistemi iskemi reperfüzyon hasarına katkıda bulunur. Kan beyin bariyerindeki bozukluk ile karakterizedir. Serebral ödem, intrakranial basınç azalması, beyin dokuları etrafındaki lökosit

transmigrasyonunun azalması ile sonuçlanır. Lökositlerin saldığı çeşitli proteazlar , lipid bağımlı mediatörler ve SOR geri dönüşümsüz doku hasarına neden olurlar. Serebral vazoreaktivitenin kaybı, reaktif hiperemi serebral ödemi daha da kötüleştirir. Bunun sonucunda duysal, motor ve kavrama fonksiyonları kötüye gider ve ölüm meydana gelir(3) .

2.4.f Fosfodiesteraz Enzim İnhibisyonu

Fosfodiesteraz (PDE) enzim inhibisyonu dokuda cGMP artışına neden olmaktadır. Guanilat siklaz enzimi ile oluşan cGMP , proteinkinaz G 'yi aktive ederek birçok hücrel aktiviteyi tetikler. Hücre içi cGMP düzeylerini ise guanilat siklaz ve yıkımda fosfodiesteraz enzimleri belirlemektedir (63).

PDE' nin selektif inhibitörlerinden milrinon ve enoksimon gibi PDE 3 ' ün selektif inhibitörlerinin pozitif inotrop ve vazodilatör etkileri nedeniyle konjestif kalp yetmezliği tedavisinde kullanılmaktadır. Metilksantinlerin PDE'ye non selektif yüksek affiniteli türevlerinden pentoksifilin v.azodilatör tedavide kullanıldığı bilinmektedir(64).

2.5 Klinik Tablo

2.5.a Tanı

Abdominal angina mezenterik vasküler hastalıklarda yemek sonrası meydana gelen ağrı olarak tanımlanmıştır (57). Elli yaş üstü hastalarda, kardiovasküler hastalık ile birlikte açıklanamayan karın ağrısı varlığında mezenter iskemiden şüphelenilmelidir (58) . İskemiye bağlı sıklıkla şiddetli ve kramp tarzında ara ara olan karın ağrısı olur. Gaita çıkışı yavaşlar, bazen rektal kanama ve kusma olabilir. Ağrı paterni şiddetli ağrı atakları arasında ağrısız dönemlerle karakterize olabilir. Barsak sesleri artar. Fizik muayenede batında yaygın hassasiyet vardır. Barsakların nekroze olmasıyla birlikte sıvı ve elektrolit kaybı başlar (6) .Günümüzde hala spesifitesi ve sensitivitesi yüksek olarak gösterilebilmiş laboratuvar testi bulunmamaktadır. Hastaların yarısında lökosit değeri $20.000/mm^3$ ' ün üzerinde görülür ve bağırsak infarktı hakkında önemli bir ipucudur. Mezenterik anjiyografi, AMİ tanısında altın standart tanı yöntemidir. Anjiyografi ile tıkanmanın lokalizasyonu, tromboz, emboli, non oklüziv mezenter iskemi (NOMİ) ayırımı da yapılabilir (58) .

Akut mezenter iskemisi öntanısı alan hastalarda genellikle oral kontrast madde kullanılamaz. Bu ya hastanın ciddi renal bozukluğu ile ilgilidir ya da oral alamaması ile ilgilidir. İntravenöz olarak verilen kontrast madde ile mezenter damarları içerisindeki trombüsler görülür. Mezenterik arterlerin görüntülenebilmesi için BT anjiyografi yapılmalıdır. Akut barsak iskemisinde BT bulguları; morfolojik değişiklikler, barsak duvar kalınlığında artma yada azalma , dilatasyon, duvar genişliğinin anormal olması, mezenterin incilmesi, vasküler engorgement, asit, pnömotozis, portal venöz gaz görülebilir. Çeşitli intestinal hastalıkları taklit eder (1) .

SMA trombozisi yada emboli anjiyografide damarın çıktığı yer civarında kontrastın aniden sonlanması şeklinde görülür (6).

2.5.b İntestinal İskeminin Sınıflandırılması

İntestinal iskemi damar tıkanıklığı mekanizmasının patofizyolojik sürece göre arteryal embolizm, arteryal trombozis, mesenterik venöz trombozis ve nonoklüziv mezenterik iskemi ki barsak nekrozu ile sonlananır ; olarak sınıflandırılır (22) .

Klinik olarak akut ve ya kronik olarak gruplara ayrılır. Aterosklerozis ve koagülopati sonucunda meydana gelmektedir. Venöz mezenterik trombozis arteryal trombozisten farklıdır. Amerikan gastroenteroloji birliği (AGA) intestinal iskemiye akut mezenterik iskemi, kronik mezenterik iskemi yada intestinal angina, iskemik kolit olarak üç ana gruba ayırmıştır. Akut mezenterik iskemi ise arteryal tromboembolizm, venöz tromboembolizm ve splanik vazokonstrüksiyon olarak alt gruplara ayrılmıştır (6) .

Tablo 2.4 :Obstrüksiyon mekanizmasına göre intestinal iskeminin sınıflandırılması (6)

1.Oklüziv İntestinal İskemi
a. Arterial oklüzyon (thrombus ve emboli)
1. Akut iskemi
2. Kronik iskemi
b.İskemik kolit
c. Venöz oklüzyon
2. Nonoklüziv İntestinal İskemi

Tablo 2.5 :American Gastroenterological Association in 2000 'e göre intestinal iskeminin sınıflandırılması(6)

1. Akut Mezenterik İskemi
a. Major arteriyal oklüzyon
b. Minor arteriyal oklüzyon
c. Major emboli
d. Mesenterik venöz thrombosis
e. Splanik vasokonstriksiyon (NOMİ)
2. Kronik Mezenterik İskemi ya da İntestinal angina
3. İskemik Kolit

Akut Mezenterik Arteriyal Emboli ve Trombozis

Genellikle SMA embolisi ile akut olarak karın ağrısı başlar ve buna fiziksel bulgular eşlik eder. Hastalarda embolinin kaynağı genelde kalptir. Bazı hastalarda emboli ekstremitelere ya da beyinden kaynaklanır. Abdominal ağrı SMA trombozisi ile ilişkilidir ve sinsice ve yavaş yavaş ilerler. Bazı hastalarda örneğin kronik intestinal iskemide sürekli devam eden ağrı ya da progresif sepsis, dehidratasyon lökositosis, kanlı ishal meydana gelir ve sonunda septik şokla sonuçlanır. SMA trombozisi yada embolisi anjiyografide damarın çıktığı yer civarında kontrastın aniden sonlanması şeklinde görülür. Bir çok hastada trombus ve embolinin anjiyografik bulguları farklıdır. SMA'nın tam oklüzyonunda çölyak aks ile İMA distal dalları arasında kollateral damarlar gelişir. Kollaterallerin artması mezenterik trombozisin neden olduğu gibi SMA'nın kronik oklüzyonunu gösterir. Mezenterik oklüzyonun ilerlemesi, oklüzyonun distal ya da proksimalde olmasına göre değişir (6)

Akut mezenter iskemi SMA'nın tromboz ya da emboli yoluyla tıkanması ile oluşur . Akut barsak iskemisi vakalarının yaklaşık %60-70' ini oluşturur (59) .

Mezenterik Ven Trombozisi

Mezenterik ven trombozu tüm intestinal iskemi vakalarının %5 ile % 15 oranında görülür. Mortalitesi % 50 civarındadır(22) .

Mezenterik ven trombozisi nadirdir ve sinsi bir karın rahatsızlığı ile başlar. Bir çok hastada günler ya da haftalar süren aralıklı karın ağrıları olur. Semptomlar SMA embolisinin yaptığından daha azdır. Semptomların süresine göre akut ve kronik olarak sınıflandırılır. Semptomlar dört haftadan az sürüyor ise akut olarak tanımlanır. Etiyolojiye göre primer ve sekonder olarak sınıflandırılır. Primer spontan ya da idiyopatikdir, etyolojik faktörlerle ilişkili değildir. Sekonder ise hiperkoagülabilitate, siroz, splenomegali, kanser, enfeksiyon, travma, pankreatit, hematolojik hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalıkları, divertiküler hastalıklara bağlı olarak gelişir. Bazı çalışmalara göre MVT %20 idiyopatik %80 sekonder görülmektedir (6) .

Nonoklüziv Mezenter İskemi

Nonoklüziv iskemi hemorojik enteropati, gastrointestinal traktın hemorojik nekrozu, mezenterik vasküler oklüzyon olmadan intestinal infarkt olarak tanımlanır. Mortalitesi yüksektir (%70-%100). Görülme sıklığı gittikçe artmaktadır. Kardiyak cerrahi geçiren hastalarda ve hemodiyaliz hastalarında görülme sıklığı artar. Hemodiyalize giren hastalarda meydana gelen hipotansiyonun NOMİ ‘ yi tetiklediği bildirilmiştir (6) . Non oklüziv iskemi tüm akut iskemi vakalarının yaklaşık %20-30’ unu oluşturur (59) .

Kronik Mezenter İskemi

Kronik mezenter iskemi belirsiz abdominal ağrı kilo kaybı ve morbidite ile sonlanır. Aterosklerotik oklüziv hastalıklar nedeniyle oluşur. İlk defa 1936 yılında rapor edilmiştir. Yaygın değildir. Hastalar genellikle 60 yaş üzerinde ve aterosklerotik semptomları mevcuttur. Tanı konulduğu zaman iki tedavi yapılabilir. Bunlar cerrahi revaskülerizasyon ve radyoloji aracılı translüminal angioplastidir .Geleneksel tedavi perioperatif mortalite ve morbiditesine rağmen açık cerrahi olarak revaskülerizasyondur (60) .

2.5.c Tedavi

I/R hasarının standart bir tedavisi yoktur (28) . Mezenterik iskeminin patogenezinin daha iyi anlaşılmalı , erken tanı, hızlı ve etkili tedavi yapılmalıdır (22) .

I/R lezyonlarını inhibe eden bir çok mekanizma ve ilaç mevcuttur. Bu ajanlar etkilerini serbest radikalleri yok ederek , serbest radikal üretimini inhibe ederek, nötrofilik inhibisyon yaparak, fosfolipaz A2'yi siklooksijenaz ve lipooksijenazı bloke ederek, platelet agregasyon faktör inhibisyonu yaparak, kemotaktik ajanlar için bloke edici üreterek, adezyon moleküllerine karşı monoklonal antikor üreterek gösterirler. Hiç bir tedavi oksidatif hasarın sınırlandırılması gibi etkili olmamıştır (15). I /R hasarı sonrasında gastrointestinal sistem epitelinin yenilenmesi için birçok peptidler , hormonlar, büyüme faktörleri kullanılmıştır (33). Son yıllarda yapılan çalışmalarda vitamin E, vitamin C, selenyum, mannitol, allopurinol gibi antioksidan bileşiklerin iskemi-reperfüzyon hasarını azalttığı tesbit edilmiştir (61) .

Akut mezenter iskemi tanısı sonrası sıvı ve elektrolit kaybı ile asit baz dengesizliğinin düzeltilmesi başlangıç tedavisini oluşturur. Ağrı kontrol altına alınmalıdır. Vazopressin ve digoksin gibi vazokonstrüksiyon oluşturan ilaçlar kesilir. AMİ tanısı anjiyografi ile konulan hastalarda NOMİ saptanması durumunda nekroz gelişmemiş hastalarda, SMA'ya yerleştirilen kateter yardımı papaverin infüzyonu definitif tedaviyi sağlayabilir. Aynı şekilde barsak nekrozu gelişmemiş hastalarda transvers arteriotomi ile embolektomi uygulanır. Sınırlı rezeksiyon yapılan ve barsak canlılığından emin olunan stabil hastalarda primer anastomoz uygulanabilirken, hemodinamik olarak instabil, eşlik eden hastalığı bulunan hastalarda stoma uygun girişimdir(58) .

I/R hasarı meydana gelmiş hastaların çoğu yoğun bakım ünitelerinde takip edilir. Postoperatif dönemde çoğunluklar mekanik ventilatöre bağlıdırlar, anksiyete ve ağrılarını azaltmak için uygun sedasyon ve aneljezi sağlanmalıdır (34). İlimli hipotermi yoluyla I/R hasarındaki multipl organ disfonksiyonu azalır. L-arginin ve metil prednizolon tedavisi mukozayı korur (62) .

Kronik mezenterik iskemi vakalarında transarteriyel endarterektomi, retrograd bypass, antegrad bypass, trapdoor aortotomi cerrahi tedavi seçenekleridir. Antegrad prostetik greft prosedürü yaygın olarak uygulanmaya başlanmıştır. Bu işlemin postoperatif komplikasyonları arasında ileus , kanama , koagülopati , pulmoner yetmezlik , renal ve hepatik hasarı bulunmaktadır (57) .

SMA embolisi tanısı konulan hastalara intraoperatif olarak SMA üzerinden arteriotomi yapılarak Fogarty kateter yardımı ile embolektomi yapılmalıdır. Mezenterik trombozis olduğu zaman aortomezenterik bypass

yapılmalıdır. Bu işlem için saphen ven kullanılır. Prostetik greftler enfeksiyona ve barsak iskemisi ve infraktına yol açabilir. Bazı cerrahlar ise prostetik greftleri saphen vene tercih ederler. SMA tromboembolizminde trombolitik ajanlarla intraarteryal perfüzyon yapılabilir. Bu tedavi endikasyonları peritonit hali olup olmadığına bağlıdır. Trombolitik tedavi semptomların başlamasından on iki saat içerisinde verilirse, SMA'da parsiyel bir tıkanıklık varsa, SMA tek distal dalı tutulmuşsa başarılı olur. Bazı çalışmalarda papaverin infüzyonu SMA embolisinde başarılı sonuçlar vermiştir (6).

I/R sürecinde endotelden salınan NO, lökosit adezyonu, platelet agregasyonu, serbest oksijen radikalleri doku hasarına yol açar. Hiçbir zaman reperfüzyon sürecindeki doku kanlanmasının düzeyi iskemi öncesi dönem gibi olmaz. Reperfüzyon süresince salınan NO vasodilatasyon meydana getirerek doku kanlanmasını arttırır. I/R hasarını önlemede temel strateji NO'ya odaklanmıştır (4).

Bu çalışmada SMA'yi klempledik 30 dakika iskemiye takiben 3 ve 24 saatlik sürelerde reperfüzyon yapılan ratlardan izole edilen ileum ve kolon preparatlarında invitro motilite çalışmaları yaptık, NO/cGMP yolağını ve bu yolağa etki eden ilaçların barsak düz kas hareketlerine olan etkileri araştırdık. Bu amaçla NO donörü SNAP, guanilat siklaz aktivatörü SIN-1, fosfodiesteraz inhibitörü pentoksifilin kullandık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları ve Araştırma Laboratuvarından temin edilen, 280-330 g ağırlığında 18 adet Wistar albino yetişkin erkek rat kullanıldı.

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi 05/06/2008 tarihli 128 sayılı Hayvan Etik Kurulu onayı alındıktan sonra çalışmalara başlandı. Deneyler Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Merkezi Laboratuvarında ve Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında gerçekleştirildi. Ratlar oda sıcaklığında metal kafeslere konarak yiyecek ve suya ulaşmalarına izin verildi. Ratlar , sham-kontrol , 30 dakika iskemiye takiben 3 saatlik reperfüzyon uygulanan, 30 dakikalık iskemiye takiben 24 saat reperfüzyon uygulanan olmak üzere üç gruba ayrıldı.

3.1 Cerrahi İşlemler

Cerrahi işlem öncesinde deneklere 3 mg/kg dozunda xylazin hidroklorür (Rompun®, Bayer-İstanbul) ve 90 mg/kg dozunda ketamin hidroklorür (Ketalar®, Pfizer-İstanbul) kas içine uygulanarak anestezi sağlandı. Tüm ratların karnı %10'luk povidon iyot çözeltisi ile temizlenerek örtüldü ve orta hat kesisi ile karına girildi. SMA aortadan çıktığı yerin hemen distalinden etraf dokulardan dikkatlice diseke edildikten sonra mikrovasküler klemple 30 dakika klemplendi. Bu sürenin sonunda mikrovasküler klemp açılarak, orta hat usulüne uygun olarak suture edilerek batın kapatıldı. Bir grup rat 3 saatlik , diğer grup 24 saatlik reperfüzyon süresinden sonra tekrar 3 mg/kg dozunda xylazin hidroklorür (Rompun®, Bayer-İstanbul) ve 90 mg/kg dozunda ketamin hidroklorür (Ketalar®, Pfizer-İstanbul) kas içine uygulanarak anestezi sağlandı ve orta hat kesisi açılarak 2 cm 'lik ileum ve kolon izole edilerek rezeke edildi. Pentobarbital (100 mg i.p) anesteziyi takiben servikal dislokasyonla öldürülen ratların ileum ve kolon segmentleri izole edilerek zaman kaybetmeden Krebs-Henseleit solüsyonu

(içeriği mmol/L olarak: (NaCl, 120; KCl, 4.6; CaCl₂, 2.5; MgCl₂, 1.2;107 NaHCO₃, 22; NaH₂PO₄ ve glukoz 11.5) içinde Farmakoloji Anabilim Dalı laboratuvarına getirildi.

3.2 Sham –Kontrol Grubu

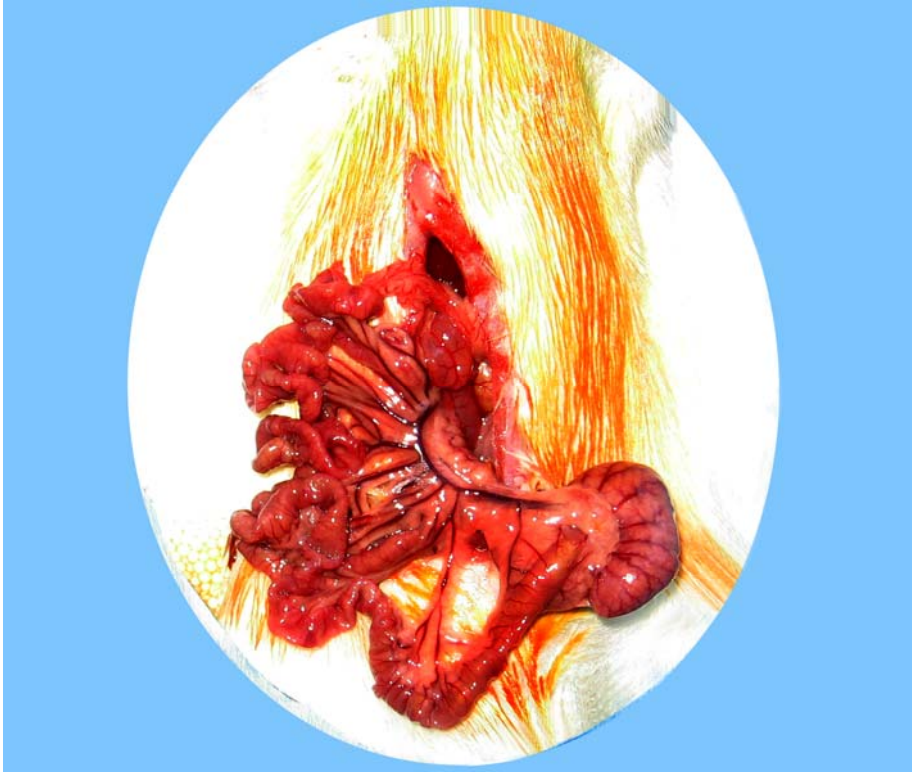
SMA aortadan çıktığı yerin hemen distalinden etraf dokulardan dikkatlice disseke edildikten sonra ileum ve kolon segmentleri disseke edilerek 2'şer cm rezeke edildi.

3.3 3 Saatlik Reperfüzyon Grubu

SMA aortadan çıktığı yerin hemen distalinde etraf dokulardan dikkatlice disseke edildikten sonra mikrovasküler klemp ile 30 dakika klemlendi. 30 dakika sonrasında mikrovasküler klemp açılarak batın kapatıldı. 3 saat sonra tekrar laparotomi ile ileum ve kolon segmentleri disseke edilerek 2'şer cm rezeke edildi.

3.4 24 Saatlik Reperfüzyon Grubu

SMA aortadan çıktığı yerin hemen distalinde etraf dokulardan dikkatlice disseke edildikten sonra mikrovasküler klemp ile 30 dakika klemlendi. 30 dakika sonrasında mikrovasküler klemp açılarak batın kapatıldı. 24 saat sonra tekrar laparotomi ile ileum ve kolon segmentleri disseke edilerek 2'şer cm rezeke edildi.



Resim 3.1 Süperior Mezenter Arter



Resim 3.2 SMA 'nın Klemplenmesi

3.5 İnvitro İzole Organ Çalışmaları

Ratlardan alınan ileum ve kolon preparatları çevre dokulardan temizlendi. Doku halkaları, eşit boyda olmak üzere (3,4 mm), % 95 O₂ + %5 CO₂ ile gazlandırılan, pH'sı 7.4 olan 37°C sıcaklığında Krebs-Henseleit solüsyonu içeren 10 ml'lik organ banyosuna 1 gram ön gerilim altında asıldı ve dokuların dengeye ulaşmaları için 60 dakika beklenildi. Bu bekleme periyodu boyunca her 15 dakikada bir taze solüsyon ile Krebs Bikarbonat solüsyonu yenilendi. Daha sonra her grubun dokuları 80 mM/L KCl ile kasılarak dokunun sağlam olduğu kontrol edildi. Takiben 10⁻⁸ M'dan başlayıp önceki konsantrasyondaki cevap maksimuma ulaştığı veya değişmediği zaman arttırılarak sırasıyla 10⁻⁷ M, 10⁻⁶ M, 10⁻⁵ M, ve 10⁻⁴ M'lık SNAP, SIN-1, Pentoksifilin gevşeme cevapları kaydedildi.

3.6 Deneyleerde Kullanılan Solusyonlar

Krebs-Henseleit solüsyonu içeriği mmol/L olarak : Na:120 mM, KCl:4.6 mM, CaCl₂:2.5 mM, MgCl₂:1.2 mM, NaHCO₃:22 mM, NaH₂PO₄:1.2 mM ve Glukoz:11.5 mM

3.7 Deneyleerde Kullanılan İlaçlar

S-Nitro N-Asetil penicilamin (SNAP) : NO donörü(Sigma)

NO donörüdür. %0,9 NaCl çözeltisinde çözülerek kullanıldı.

5-Amino 3-Morpholiny -1,2,3-oxadiazolim chloride (SIN-1) :NO donörü (Sigma)

Guanilat siklaz aktivatörü ve NO donörüdür ,%0,9 NaCl çözeltisinde çözülerek kullanıldı.Guanilat siklaz aktivasyonu ile cGMP sentezini arttırır.

Pentoksifilin: NO donörü (Sigma)

Pentoksifilin fosfodiesteraz inhibitörü ve NO donörüdür. %0,9 NaCl çözeltisinde çözülerek kullanıldı. PDE inhibisyonu ile cGMP yıkımını azaltarak cGMP düzeylerini arttırır.

3.8 Kasılma Yanıtları

3.8.a KCl Kasılma Yanıtları

Kontrol ve deney grubundaki ratlardan elde edilen ileum ve kolon preparatları ilaçlar verilmeden önce , 80 mM KCl kasılma yanıtları gram (gr) olarak sunuldu.

3.8.b Spontan kontraksiyonların amplitüd ve frekanslarının ölçülmesi

KCl cevaplarını takiben ileum ve kolon dokuları yıkandıktan sonra ; kontrol, 3 saat reperfüzyon, 24 saat reperfüzyon gruplarının ileum ve kolon dokularının spontan kontraksiyonlarının amplitüdü kaydedildi ve 80 mM KCl cevaplarının %' si olarak hesaplanarak , grafikleri çizildi. Daha sonra ortama NO donörü SNAP (10^{-8} - 10^{-4}), guanilat siklaz aktivatörü SIN – 1(10^{-8} - 10^{-4}) , PDE inhibitörü pentoksifilin (10^{-8} - 10^{-4}) eklenerek kas segmentleri 30 dk bekletildi. İzometrik gerilme poligrafi ile kaydedildi.

Deney ve kontrol gruplarından alınan ileum ve kolon dokularının, düz kas spontan kontraksiyonlarının amplitüdü ortamda antagonist ilaçların olup olmamasına göre , alınan cevaplar KCl cevabı ile karşılaştırılıp % olarak hesaplandı. Frekans yanıtları ortamda antagonist ilaçların olup olmamasına göre 10 dk boyunca sayı/dakika olarak hesaplandı .

3.9 .Gevşeme Yanıtları

3.9.a SNAP Gevşeme Yanıtları

Her üç grup ratlardan elde edilen izole ileum ve kolon preparatları submaksimal konsantrasyonda 80 mM KCl ile kasıldıktan ve dokular dengeye ulaştıktan sonra , SNAP (10^{-8} - 10^{-4}) gevşeme yanıtları kümülatif olarak alındı. Her konsantrasyondaki gevşeme yanıtı dengeye eriştikten sonra bir üst konsantrasyona geçildi.

3.9.b SIN-1 Gevşeme Yanıtları

Her üç grup ratlardan elde edilen izole ileum ve kolon preparatları submaksimal konsantrasyonda 80 mM KCl ile kasıldıktan ve dokular dengeye ulaştıktan sonra , SIN-1 (10^{-8} - 10^{-4}) gevşeme yanıtları kümülatif olarak alındı. Her konsantrasyondaki gevşeme yanıtı dengeye eriştikten sonra bir üst konsantrasyona geçildi.

3.9.c Pentoksifilin Gevşeme Yanıtları

Her üç grup ratlardan elde edilen izole ileum ve kolon preparatları submaksimal konsantrasyonda 80 mM KCl ile kasıldıktan ve dokular dengeye ulaştıktan sonra Pentoksifilin (10^{-8} - 10^{-4}) gevşeme yanıtları kümülatif olarak alındı. Her konsantrasyondaki gevşeme yanıtı dengeye eriştikten sonra bir üst konsantrasyona geçildi.

3.10 Deney Sonuçlarının İstatiksel Olarak Değerlendirilmesi

Çalışmamızın verileri SPSS (ver:15.0) programına yüklenerek gruplar arasında fark olup olmadığı , iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (studen t testi) , Mann Whitney U testi ve her bir grubun kendi içinde ölçülen değişkenler yönünden karşılıştırılması (bağımlı gruplarda) Wilcoxon testi ile araştırılmıştır. Deney sonuçları metin içinde aritmetik ortalama \pm standart hata olarak sunulup , p değerinin 0.05 ' den küçük olması halinde fark anlamlı kabul edilmişdir.

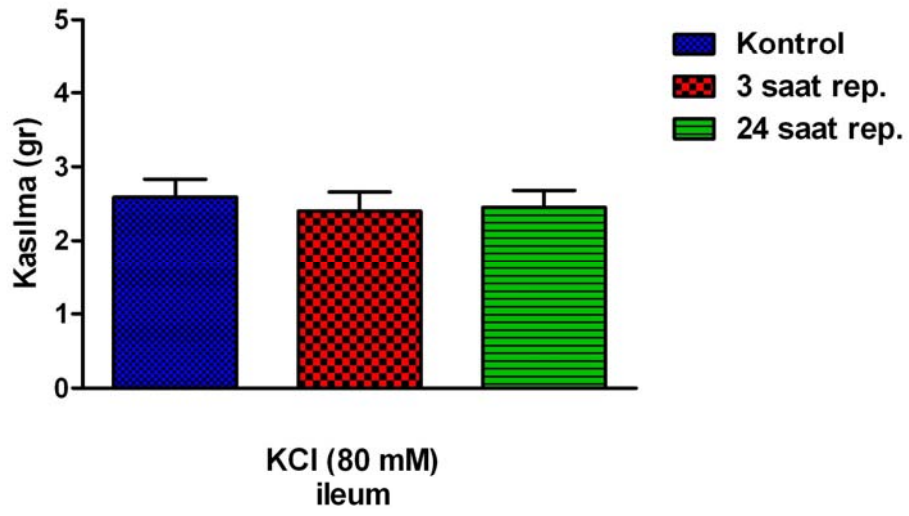
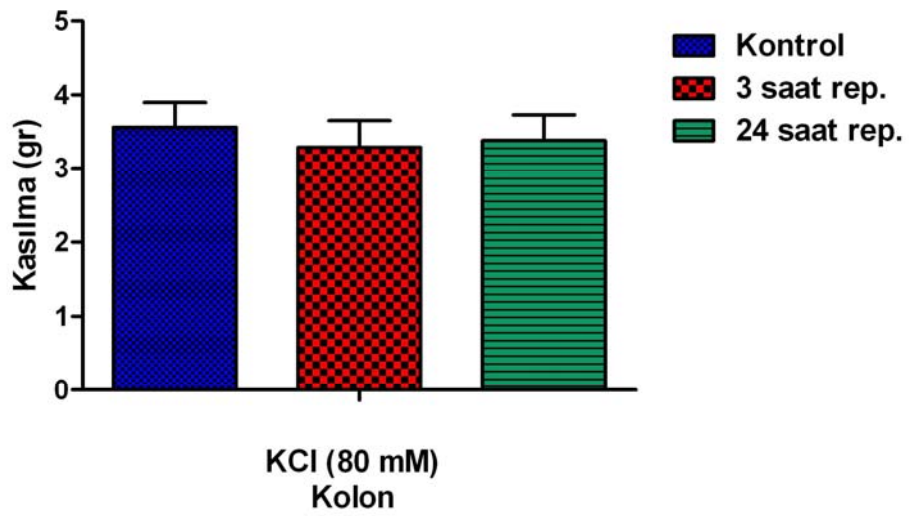
4.BULGULAR

4.1 KCl Kasılma Yanıtları

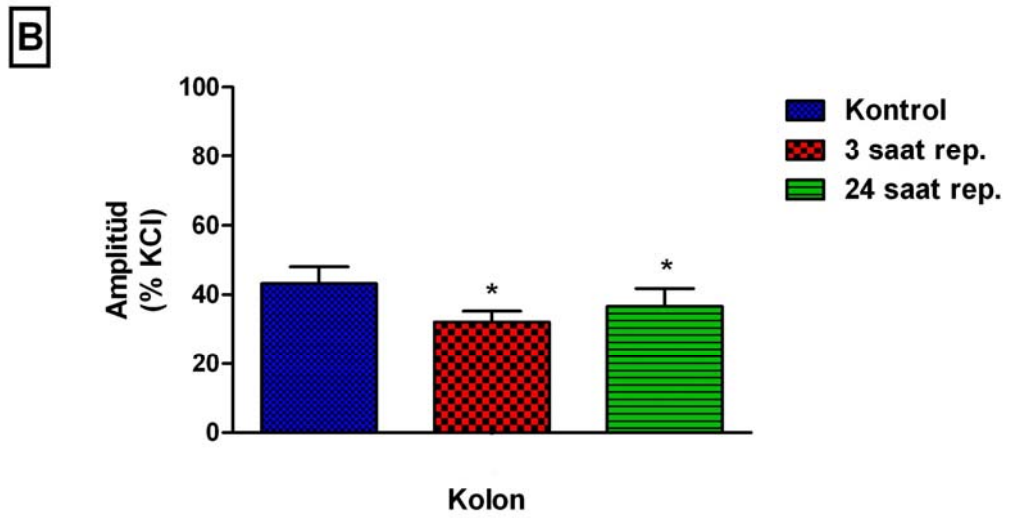
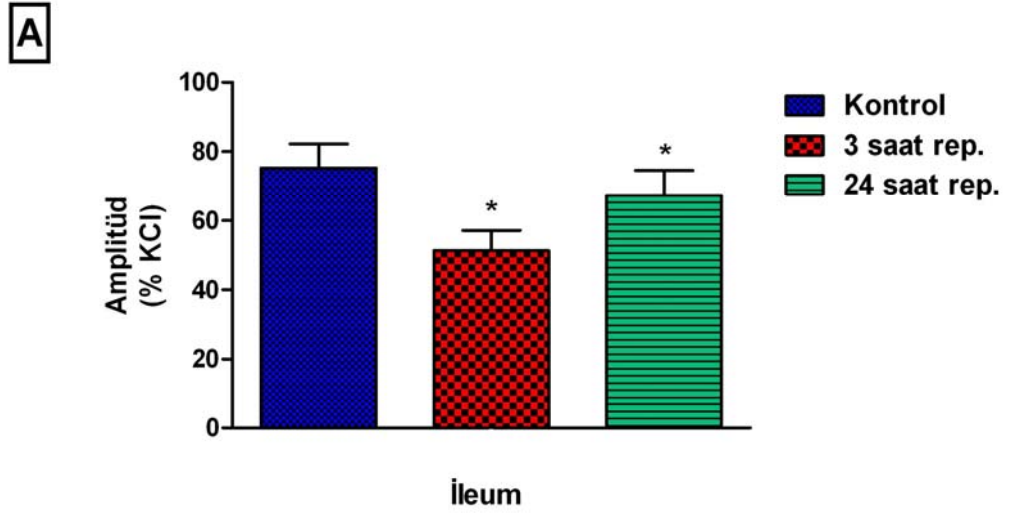
Rat izole ileum ve kolon preparatları, ilaçlar verilmeden önce ve deneylerin sonunda, 80 mM KCl ile organ banyosunda muamele edildi. KCl, hem kontrol hem de deney gruplarında kasılmalar oluşturdu. KCl kasılma yanıtları açısından kontrol ve deney grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$), (Şekil 4.1 A,B), (Tablo 4.1) .

İleum düz kas spontan kasılma yanıtlarının amplitüdlerinin 80 mM KCl yanıtları ile karşılaştırıldığında, kontrol grubunda ortalama % 75,3 3 saat reperfüzyon grubunda ortalama % 51,3 , 24 saatlik reperfüzyon grubunda ortalama % 67,3 olmak üzere azaldığı görüldü. 24 saatlik ve 3 saatlik reperfüzyon süresi sonrasındaki kasılmanın amplitüdlerinin kontrol grubuna göre azaldığı görüldü. 3 saatlik reperfüzyon dönemindeki kasılmaların amplitüdünün 24 saatlik reperfüzyon dönemi sonrasındaki kasılmaların amplitüdüne göre azaldığı görüldü (Kontrolle göre istatistiksel olarak farklı ($p< 0.05$)), (Şekil 4.2 A) , (Tablo 4.1)

Kolon preparatlarının spontan kasılmalarının yanıtlarının amplitüdlerinin 80 mM KCl yanıtları ile karşılaştırıldığında, kontrol grubunda ortalama % 43,2 , 3 saat reperfüzyon grubunda ortalama % 32,1 , 24 saatlik reperfüzyon grubunda ortalama % 36,7 olmak üzere azaldığı görüldü. 24 saatlik ve 3 saatlik reperfüzyon süresi sonrasındaki kasılmanın amplitüdlerinin kontrol grubuna göre daha az olduğu görüldü. 3 saatlik reperfüzyon dönemindeki kasılmaların amplitüdünün 24 saatlik reperfüzyon dönemi sonrasındaki kasılmaların amplitüdüne göre daha az olduğu görüldü (Kontrolle göre istatistiksel olarak farklı ($p< 0.05$)) (Şekil 4.2 B) , (Tablo 4.1) .

A**B**

Şekil 4.1: İleum ve kolon dokularının 80 mM KCL ile kasılma yanıtları



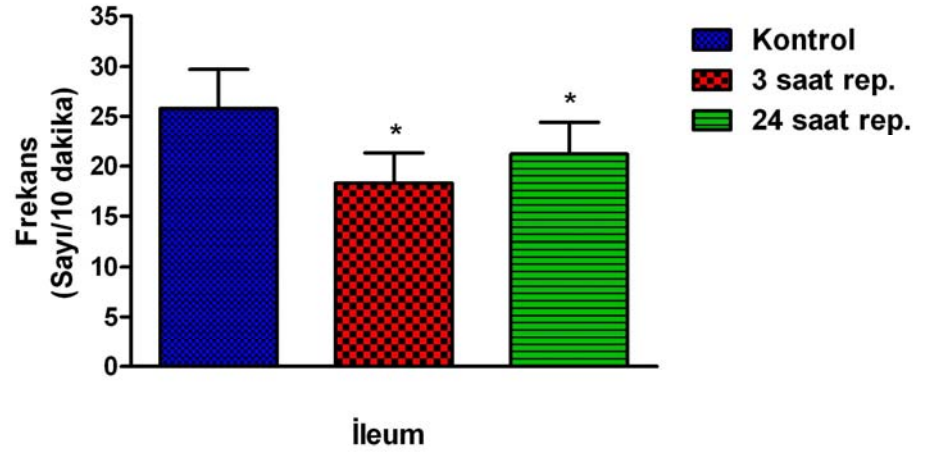
*Kontrole göre istatistiksel olarak farklı ($p < 0.05$)

Şekil 4.2 : İleum ve kolon dokularının spontan kasılmalarının yanıtlarının amplitüdlerinin 80 mM KCl yanıtları ile karşılaştırılması

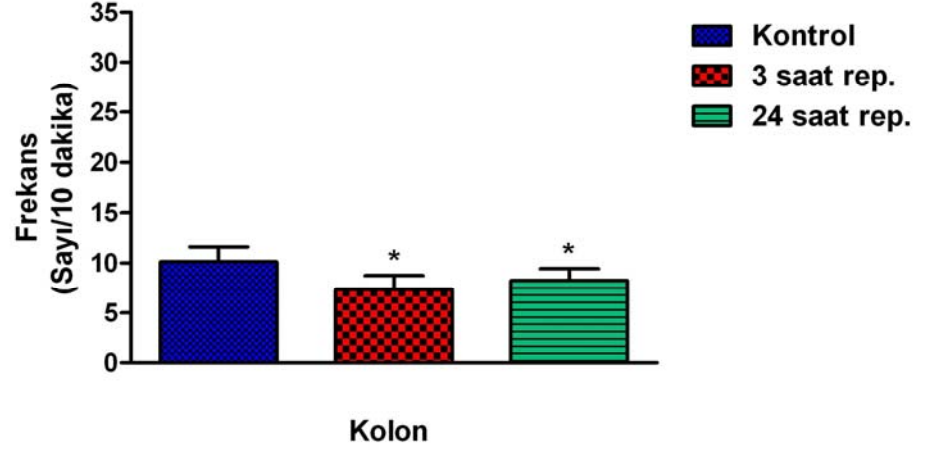
İleum preparatlarının spontan kasılmalarının yanıtlarının frekansları karşılaştırıldığında, kontrol grubunda 10 dakikalık sürede ortalama 25,8 kez kasıldığı , 3 saatlik reperfüzyon süresi sonrasında ortalama 18 ,3 kez kasıldığı , 24 saatlik reperfüzyon süresi sonrasında ortalama 21,2 kez kasıldığı görüldü. 3 ve 24 saatlik reperfüzyon süresi sonrasındaki kasılmaların frekanslarının kontrol grubuna göre daha az olduğu görüldü. 3 saatlik reperfüzyon dönemindeki kasılmaların frekanslarının 24 saatlik reperfüzyon dönemi sonrasındaki kasılmaların amplitidüne göre daha az olduğu görüldü (Kontrolle göre istatistiksel olarak farklı ($p < 0.05$)), (Şekil 4.3 A) , (Tablo 4.1) .

Kolon preparatlarının spontan kasılmalarının yanıtlarının frekansları karşılaştırıldığında, kontrol grubunda 10 dakikalık sürede ortalama 10,1 kez kasıldığı , 3 saatlik reperfüzyon süresi sonrasında ortalama 7,3 kez kasıldığı , 24 saatlik reperfüzyon süresi sonrasında ortalama 8,2 kez kasıldığı görüldü. 3 ve 24 saatlik reperfüzyon süresi sonrasındaki kasılmaların frekanslarının kontrol grubuna göre daha az olduğu görüldü. 3 saatlik reperfüzyon dönemindeki kasılmaların frekanslarının 24 saatlik reperfüzyon dönemi sonrasındaki kasılmaların amplitidüne göre daha az olduğu görüldü (Kontrolle göre istatistiksel olarak farklı ($p < 0.05$)) (Şekil 4.3 B) , (Tablo 4.1) .

A



B



- Kontrole göre istatistiksel olarak farklı ($p < 0.05$)

Şekil 4.3 :Her üç gruptaki ileum ve kolon dokularının spontan kasılmalarının frekanslarının karşılaştırılması.

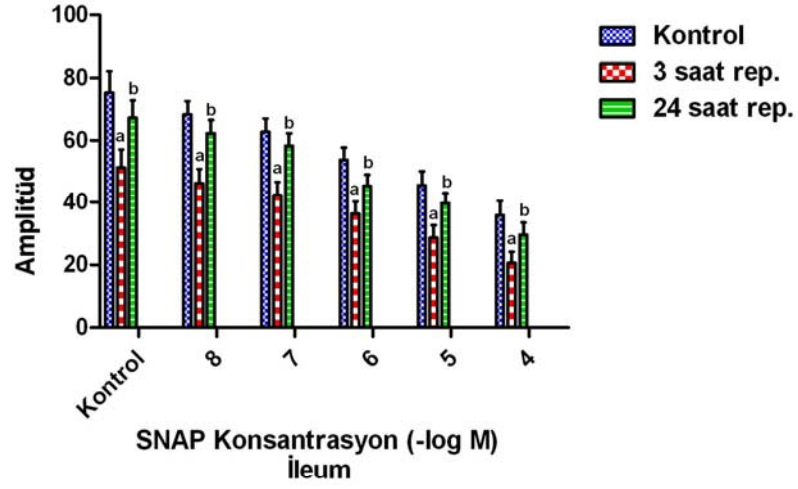
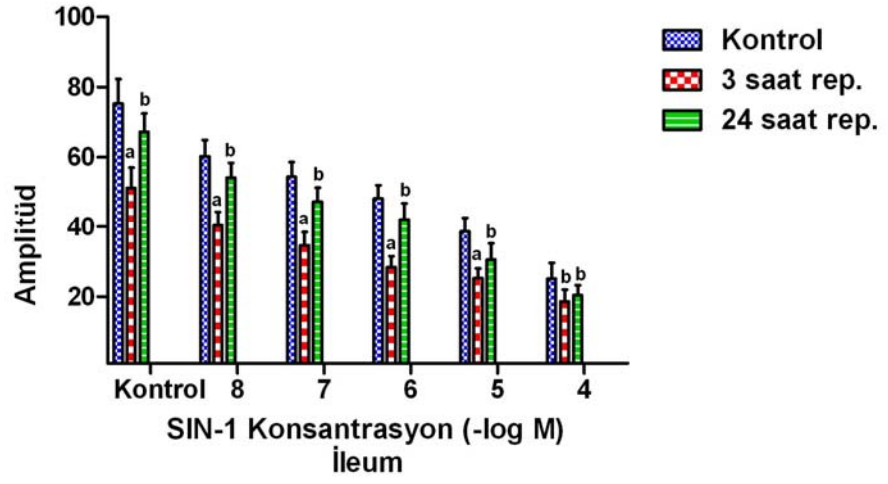
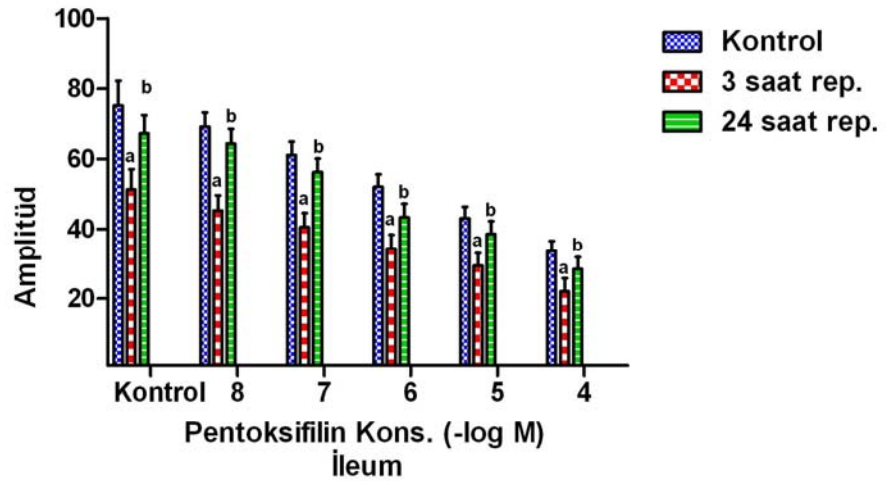
4.2 Gevşeme Yanıtları

Ratlardan elde edilen izole ileum ve kolon preperatları submaksimal konsantrasyonda 80 mM KCl ile kasıldıktan ve dokular dengeye ulaşıttan sonra , SNAP, SIN-1 ve Pentoksifilin (10^{-8} - 10^{-4} M) gevşeme yanıtları kümülatif olarak alındı. Kontrol ve deney grupları karşılaştırıldığında, deney gruplarında gevşeme yanıtları 10^{-8} M konsantrasyondan başlamak üzere tüm konsantrasyonlarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldı ($p < 0.05$).

80 mM KCl ile ileum dokuları maksimum düzeyde kasıldıktan sonra 10^{-8} - 10^{-4} M konsantrasyonlarda SNAP ile muamele edildi. Her üç grupta da konsantrasyona bağımlı olarak gevşeme yanıtları elde edildi. En fazla gevşemenin kontrol grubunda olduğu görüldü. Aradaki fark her iki deney grubuna göre anlamlı idi. 3 saatlik reperfüzyon dönemi ile 24 saatlik reperfüzyon dönemi karşılaştırıldığında, 24 saat reperfüzyon grubunda 3 saatlik reperfüzyon grubuna göre daha fazla gevşemenin olduğu görüldü (a-tüm gruplara göre istatistiksel olarak farklı $p < 0,05$,b- kontrole göre istatistiksel olarak farklı $p < 0,05$) (Şekil 4.4 A) , (Tablo 4.2) .

80 mM KCl ile ileum dokuları maksimum düzeyde kasıldıktan sonra 10^{-8} - 10^{-4} M konsantrasyonlarda SIN- 1 ile muamele edildi. Her üç grupta da konsantrasyona bağımlı olarak gevşeme yanıtları elde edildi. En fazla gevşemenin kontrol grubunda olduğu görüldü. Aradaki fark her iki deney grubuna göre anlamlı idi. 3 saatlik reperfüzyon dönemi ile 24 saatlik reperfüzyon dönemi karşılaştırıldığında, 24 saat reperfüzyon grubunda 3 saatlik reperfüzyon grubuna göre daha fazla gevşemenin olduğu görüldü (a-tüm gruplara göre istatistiksel olarak farklı $p < 0,05$, b- kontrole göre istatistiksel olarak farklı $p < 0,05$) (Şekil 4.4 B) , (Tablo 4.3) .

80 mM KCl ile ileum dokuları maksimum düzeyde kasıldıktan sonra 10^{-8} - 10^{-4} M konsantrasyonlarda Pentoksifilin ile muamele edildi. Her üç grupta da konsantrasyona bağımlı olarak gevşeme yanıtları elde edildi. En fazla gevşemenin kontrol grubunda olduğu görüldü. Aradaki fark her iki deney grubuna göre anlamlı idi. 3 saatlik reperfüzyon dönemi ile 24 saatlik reperfüzyon dönemi karşılaştırıldığında, 24 saat reperfüzyon grubunda 3 saatlik reperfüzyon grubuna göre daha fazla gevşemenin olduğu görüldü (a-tüm gruplara göre istatistiksel olarak farklı $p < 0,05$,b- kontrole göre istatistiksel olarak farklı $p < 0,05$) (Şekil 4.4 C) , (Tablo 4.4) .

A**B****C**

a Tüm gruplara göre istatistiksel olarak farklı ($p < 0.05$)

b Kontrole göre istatistiksel olarak farklı ($p < 0.05$)

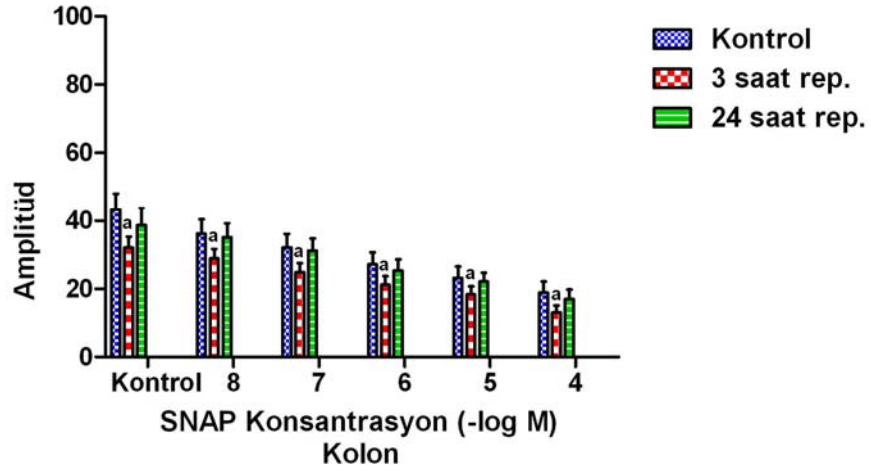
Şekil 4.4: SNAP (10^{-8} - 10^{-4} M), SIN-1 (10^{-8} - 10^{-4} M), Pentoksifilin (10^{-8} - 10^{-4} M) konsantrasyonlarda ileum spontan kasılma amplitüdü üzerine etkileri

80 mM KCl ile kolon dokuları maksimum düzeyde kasıldıktan sonra 10^{-8} - 10^{-4} M konsantrasyonlarda SNAP ile muamele edildi. Her üç grupta da konsantrasyona bağımlı olarak gevşeme yanıtları elde edildi. En fazla gevşemenin kontrol grubunda olduğu görüldü. Aradaki fark her iki deney grubuna göre anlamlı idi. 3 saatlik reperfüzyon dönemi ile 24 saatlik reperfüzyon dönemi karşılaştırıldığında, 24 saat reperfüzyon grubunda 3 saatlik reperfüzyon grubuna göre daha fazla gevşemenin olduğu görüldü (a-tüm gruplara göre istatistiksel olarak farklı $p<0,05$) (Şekil 4.5 A), (Tablo 4.5).

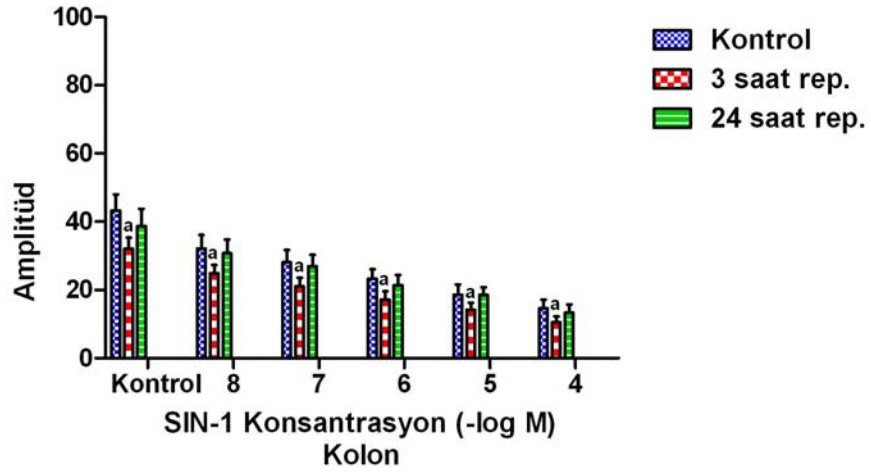
80 mM KCl ile kolon dokuları maksimum düzeyde kasıldıktan sonra 10^{-8} - 10^{-4} M konsantrasyonlarda SIN- 1 ile muamele edildi. Her üç grupta da konsantrasyona bağımlı olarak gevşeme yanıtları elde edildi. En fazla gevşemenin kontrol grubunda olduğu görüldü. Aradaki fark her iki deney grubuna göre anlamlı idi. 3 saatlik reperfüzyon dönemi ile 24 saatlik reperfüzyon dönemi karşılaştırıldığında, 24 saat reperfüzyon grubunda 3 saatlik reperfüzyon grubuna göre daha fazla gevşemenin olduğu görüldü (a-tüm gruplara göre istatistiksel olarak farklı $p<0,05$) (Şekil 4.5 B), (Tablo 4.6).

80 mM KCl ile kolon dokuları maksimum düzeyde kasıldıktan sonra 10^{-8} - 10^{-4} M konsantrasyonlarda Pentoksifilin ile muamele edildi. Her üç grupta da konsantrasyona bağımlı olarak gevşeme yanıtları elde edildi. En fazla gevşemenin kontrol grubunda olduğu görüldü. Aradaki fark her iki deney grubuna göre anlamlı idi. 3 saatlik reperfüzyon dönemi ile 24 saatlik reperfüzyon dönemi karşılaştırıldığında, 24 saat reperfüzyon grubunda 3 saatlik reperfüzyon grubuna göre daha fazla gevşemenin olduğu görüldü (a-tüm gruplara göre istatistiksel olarak farklı $p<0,05$) (Şekil 4.5 C), (Tablo 4.7).

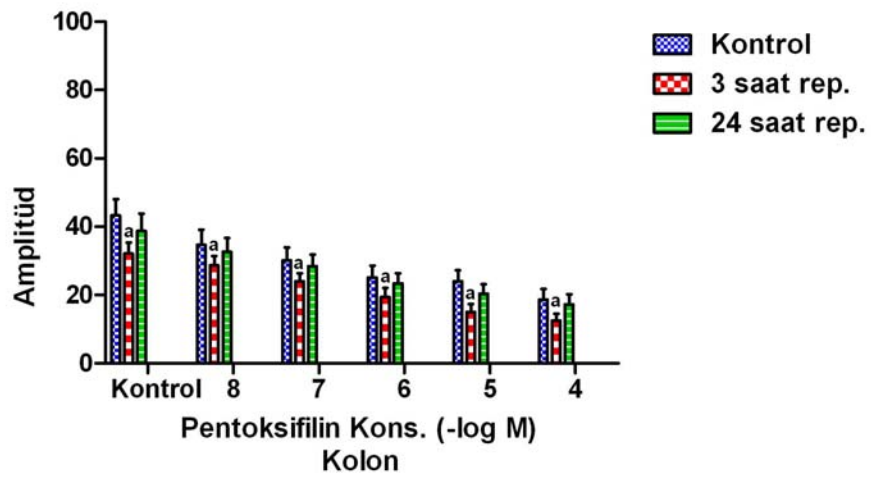
A



B



C



a Tüm gruplara göre istatistiksel olarak farklı (p < 0.05)

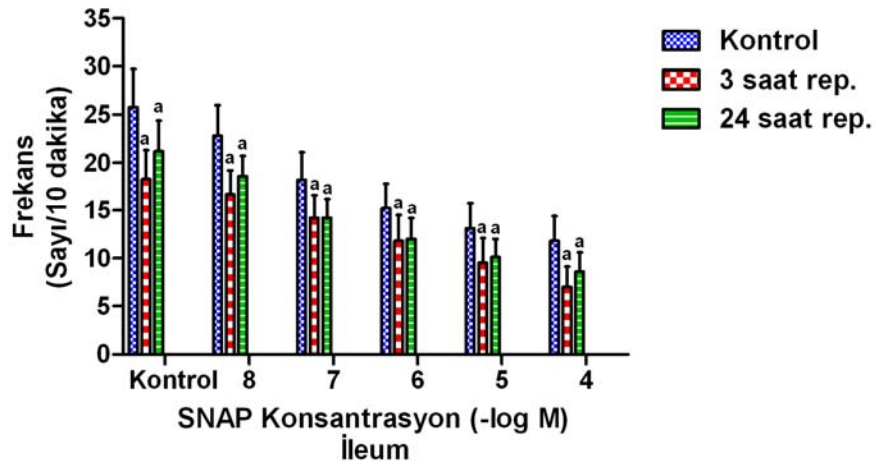
Şekil 4.5 : SNAP (10^{-8} - 10^{-4} M), SIN-1 (10^{-8} - 10^{-4} M), Pentoksifilin (10^{-8} - 10^{-4} M) konsantrasyonlarda kolon spontan kasılma amplitüdü üzerine etkileri

80 mM KCl ile ileum dokuları maksimum düzeyde kasıldıktan sonra 10^{-8} - 10^{-4} M konsantrasyonlarda SNAP ile muamele edildi. Her üç grupta da konsantrasyona bağımlı olarak gevşeme yanıtları elde edildi. Konsantrasyon arttıkça kasılma frekanslarının azaldığı görüldü. Kontrol grubunda kasılma frekanslarının diğer gruplara göre daha fazla olduğu görüldü. Aradaki fark her iki deney grubuna göre anlamlı idi. 3 saatlik reperfüzyon dönemi ile 24 saatlik reperfüzyon dönemi karşılaştırıldığında, 24 saat reperfüzyon grubunda 3 saatlik reperfüzyon grubuna göre kasılma frekansının daha az azaldığı görüldü (a-tüm gruplara göre istatistiksel olarak farklı $p < 0,05$) (Şekil 4.6 A), (Tablo 4.8).

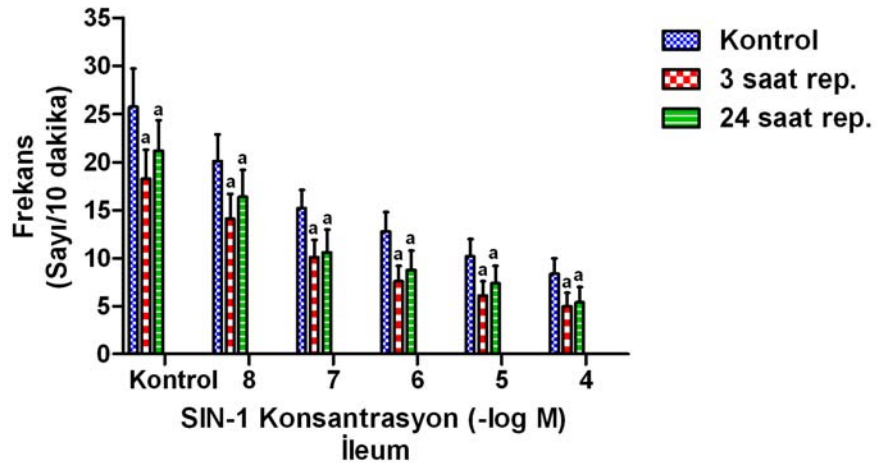
80 mM KCl ile ileum dokuları maksimum düzeyde kasıldıktan sonra 10^{-8} - 10^{-4} M konsantrasyonlarda SIN-1 ile muamele edildi. Her üç grupta da konsantrasyona bağımlı olarak gevşeme yanıtları elde edildi. Konsantrasyon arttıkça kasılma frekanslarının azaldığı görüldü. Kontrol grubunda kasılma frekanslarının diğer gruplara göre daha fazla olduğu görüldü. Aradaki fark her iki deney grubuna göre anlamlı idi. 3 saatlik reperfüzyon dönemi ile 24 saatlik reperfüzyon dönemi karşılaştırıldığında, 24 saat reperfüzyon grubunda 3 saatlik reperfüzyon grubuna göre kasılma frekansının daha fazla olduğu görüldü (a-tüm gruplara göre istatistiksel olarak farklı $p < 0,05$) (Şekil 4.6 B), (Tablo 4.9).

80 mM KCl ile ileum dokuları maksimum düzeyde kasıldıktan sonra 10^{-8} - 10^{-4} M konsantrasyonlarda Pentoksifilin ile muamele edildi. Her üç grupta da konsantrasyona bağımlı olarak gevşeme yanıtları elde edildi. Konsantrasyon arttıkça kasılma frekanslarının arttığı görüldü. Kontrol grubunda kasılma frekanslarının diğer gruplara göre daha fazla olduğu görüldü. Aradaki fark her iki deney grubuna göre anlamlı idi. 3 saatlik reperfüzyon dönemi ile 24 saatlik reperfüzyon dönemi karşılaştırıldığında, 24 saat reperfüzyon grubunda 3 saatlik reperfüzyon grubuna göre kasılma frekansının daha fazla olduğu görüldü (a-tüm gruplara göre istatistiksel olarak farklı $p < 0,05$) (Şekil 4.6 C), (Tablo 4.10).

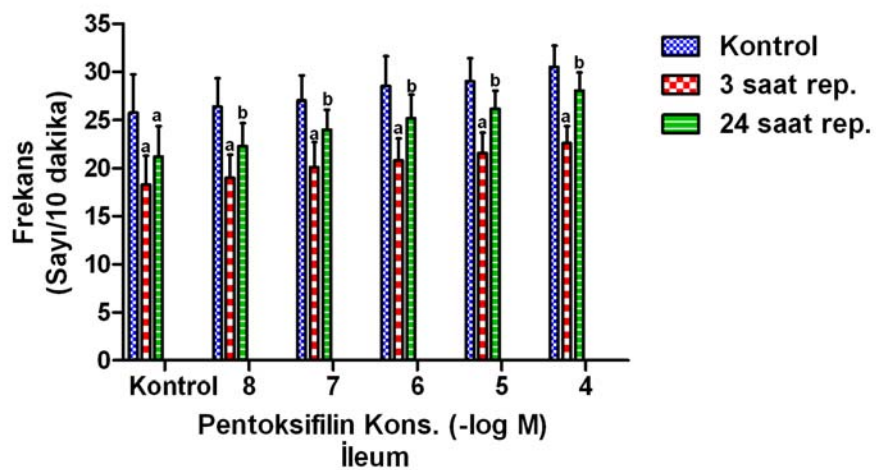
A



B



C



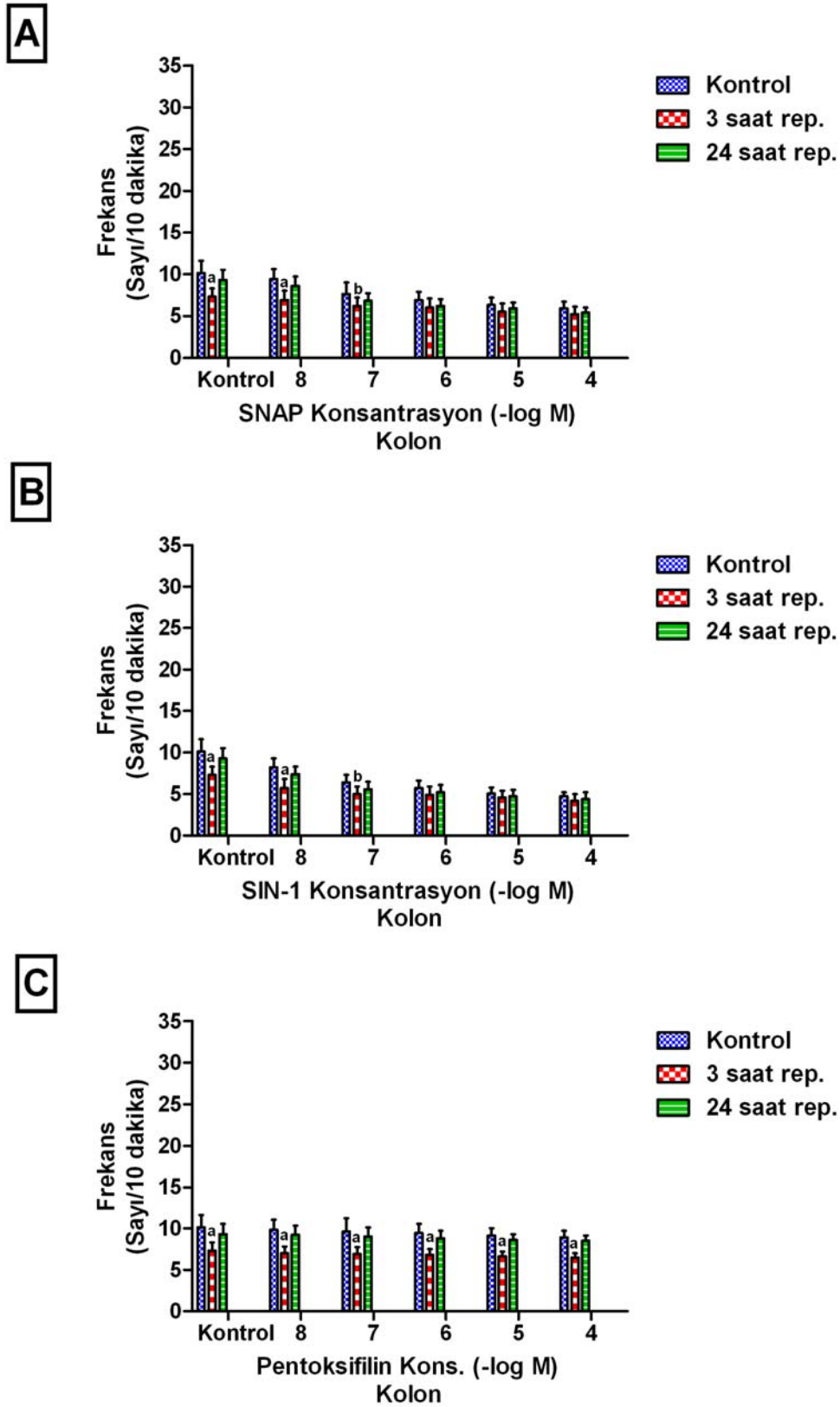
a Kontrole göre istatistiksel olarak farklı ($p < 0.05$)

Şekil 4.6 : SNAP (10^{-8} - 10^{-4} M), SIN-1 (10^{-8} - 10^{-4} M), Pentoksifilin (10^{-8} - 10^{-4} M) konsantrasyonlarda ileum spontan kasılma frekansları üzerine etkileri

80 mM KCl ile kolon dokuları maksimum düzeyde kasıldıktan sonra 10^{-8} - 10^{-4} M konsantrasyonlarda SNAP ile muamele edildi. Her üç grupta da konsantrasyona bağımlı olarak gevşeme yanıtları elde edildi. Konsantrasyon arttıkça kasılma frekanslarının azaldığı görüldü. Kontrol grubunda kasılma frekanslarının diğer gruplara göre daha fazla olduğu görüldü. Aradaki fark her iki deney grubuna göre anlamlı idi. 3 saatlik reperfüzyon dönemi ile 24 saatlik reperfüzyon dönemi karşılaştırıldığında, 24 saat reperfüzyon grubunda 3 saatlik reperfüzyon grubuna göre kasılma frekansının daha az azaldığı görüldü (a-tüm gruplara göre istatistiksel olarak farklı $p < 0,05$) (Şekil 4.7 A), (Tablo 4.11).

80 mM KCl ile kolon dokuları maksimum düzeyde kasıldıktan sonra 10^{-8} - 10^{-4} M konsantrasyonlarda SIN-1 ile muamele edildi. Her üç grupta da konsantrasyona bağımlı olarak gevşeme yanıtları elde edildi. Konsantrasyon arttıkça kasılma frekanslarının azaldığı görüldü. Kontrol grubunda kasılma frekanslarının diğer gruplara göre daha fazla olduğu görüldü. Aradaki fark her iki deney grubuna göre anlamlı idi. 3 saatlik reperfüzyon dönemi ile 24 saatlik reperfüzyon dönemi karşılaştırıldığında, 24 saat reperfüzyon grubunda 3 saatlik reperfüzyon grubuna göre kasılma frekansının daha fazla olduğu görüldü (a-tüm gruplara göre istatistiksel olarak farklı $p < 0,05$) (Şekil 4.7 B), (Tablo 4.12).

80 mM KCl ile kolon dokuları maksimum düzeyde kasıldıktan sonra 10^{-8} - 10^{-4} M konsantrasyonlarda Pentoksifilin ile muamele edildi. Her üç grupta da konsantrasyona bağımlı olarak gevşeme yanıtları elde edildi. Konsantrasyon arttıkça kasılma frekanslarının azaldığı görüldü. Kontrol grubunda kasılma frekanslarının diğer gruplara göre daha fazla olduğu görüldü. Aradaki fark her iki deney grubuna göre anlamlı idi. 3 saatlik reperfüzyon dönemi ile 24 saatlik reperfüzyon dönemi karşılaştırıldığında, 24 saat reperfüzyon grubunda 3 saatlik reperfüzyon grubuna göre kasılma frekansının daha fazla olduğu görüldü (a-tüm gruplara göre istatistiksel olarak farklı $p < 0,05$) (Şekil 4.7 C), (Tablo 4.13).



a Tüm gruplara göre istatistiksel olarak farklı ($p < 0.05$)

b Kontrolle göre istatistiksel olarak farklı ($p < 0.05$)

Şekil 4.7 : SNAP (10^{-8} - 10^{-4} M), IN-1 (10^{-8} - 10^{-4} M), entoksifilin (10^{-8} - 10^{-4} M) konsantrasyonlarda kolon spontan kasılma frekansları üzerine etkileri

Tablo 4.1. İleum ve kolon dokularının kasılma yanıtları

	kontrol	3saat rep.	24 saat rep.
KCL (gr)			
İleum	2,59 ± 0,24	2,40 ± 0,26	2,45 ± 0,23
Kolon	3,56 ± 0,34	3,29 ± 0,36	3,38 ± 0,35
Amplitude (% KCL)			
İleum	75,30 ± 6,90	51,30 ± 5,80	67,30 ± 7,20
Kolon	43,20 ± 4,80	32,10 ± 3,20	36,70 ± 5,10
Frekans (N/ 10 dk)			
İleum	25,80 ± 3,90	18,30 ± 3,00	21,20 ± 3,20
Kolon	10,10 ± 1,50	7,30 ± 1,40	8,20 ± 1,20

Tablo 4.2. SNAP (10^{-8} - 10^{-4} M) konsantrasyonlarda ileum spontan kasılma amplitüdüleri üzerine etkileri

		kontrol	3 saat rep.	24 saat rep.
kontrol		75,3 ± 6,9	51,3 ± 5,8	67,3 ± 5,6
8 (-log)	8,	68,4 ± 4,2	46,3 ± 4,6	62,4 ± 4,2
7	7,	62,8 ± 4,2	42,4 ± 4,2	58,4 ± 4,0
6	6,	53,7 ± 4,0	36,4 ± 3,8	45,4 ± 3,6
5	5,	45,6 ± 4,4	28,6 ± 4,0	39,6 ± 3,5
4	4,	35,8 ± 4,6	20,6 ± 3,6	29,6 ± 3,9

Tablo 4.3 SIN-1 (10^{-8} - 10^{-4} M) konsantrasyonlarda ileum spontan kasılma amplitüdüleri üzerine etkileri

		kontrol	3 saat rep.	24 saat rep.
kontrol		75,3 ± 6,9	51,3 ± 5,8	67,3 ± 5,2
8 (-logM)	8,	60,3 ± 4,6	40,3 ± 4,1	54,2 ± 4,2
7	7,	54,4 ± 4,2	34,6 ± 3,8	47,3 ± 4,1
6	6,	48,2 ± 3,8	28,4 ± 3,2	42,2 ± 4,6
5	5,	38,6 ± 4,1	25,2 ± 2,8	30,6 ± 4,6
4	4,	25,1 ± 4,6	18,6 ± 3,4	20,4 ± 2,9

Tablo 4.4 Pentoksifilin (10^{-8} - 10^{-4} M) konsantrasyonlarda ileum spontan kasılma amplitüdüleri üzerine etkileri

		kontrol	3 saat rep.	24 saat rep.
kontrol		75,3 ± 6,9	51,3 ± 5,8	67,3 ± 5,2
8 (-logM)	8,	69,2 ± 4,0	45,3 ± 4,3	64,4 ± 4,2
7	7,	61,1 ± 3,8	40,6 ± 4,0	56,2 ± 3,9
6	6,	52,0 ± 3,6	34,4 ± 3,9	43,4 ± 3,8
5	5,	43,1 ± 3,2	29,4 ± 3,6	38,6 ± 3,6
4	4,	33,6 ± 3,0	22,1 ± 3,8	28,4 ± 3,4

Tablo 4.5. SNAP (10^{-8} - 10^{-4} M) konsantrasyonlarda kolon spontan kasılma amplitüdüleri üzerine etkileri

		kontrol	3 saat rep.	24 saat rep.
kontrol		43,2 ± 4,8	32,1 ± 3,2	38,7 ± 5,1
8 (-logM)	8,	36,2 ± 4,2	28,9 ± 2,8	35,0 ± 4,2
7	7,	32,1 ± 4,0	24,9 ± 2,6	31,2 ± 3,6
6	6,	27,1 ± 3,6	21,2 ± 2,5	25,4 ± 3,2
5	5,	23,1 ± 3,4	18,4 ± 2,3	22,1 ± 2,6
4	4,	18,9 ± 3,2	13,0 ± 2,1	17,0 ± 2,8

Tablo 4.6 SIN-1 (10^{-8} - 10^{-4} M) konsantrasyonlarda kolon spontan kasılma amplitüdüleri üzerine etkileri

		kontrol	3 saat rep.	24 saat rep.
kontrol		43,2 ± 4,8	32,1 ± 3,2	38,7 ± 5,1
8 (-logM)	8,	32,1 ± 4,0	24,9 ± 2,4	30,8 ± 4,0
7	7,	28,1 ± 3,6	21,0 ± 2,5	26,9 ± 3,4
6	6,	23,2 ± 2,8	17,2 ± 2,4	21,4 ± 3,0
5	5,	18,6 ± 2,9	14,2 ± 2,0	18,6 ± 2,2
4	4,	14,6 ± 2,6	10,5 ± 1,7	13,4 ± 2,4

Tablo 4.7 Pentoksifilin (10^{-8} - 10^{-4} M) konsantrasyonlarda kolon spontan kasılma amplitüdüleri üzerine etkileri

		kontrol	3 saat rep.	24 saat rep.
kontrol		43,2 ± 4,8	32,1 ± 3,2	38,7 ± 5,1
8 (-logM)	8,	34,6 ± 4,4	28,6 ± 2,8	32,6 ± 4,0
7	7,	30,1 ± 3,8	24,0 ± 2,4	28,4 ± 3,4
6	6,	25,1 ± 3,4	19,4 ± 2,6	23,4 ± 3,0
5	5,	24,0 ± 3,2	15,0 ± 2,4	20,4 ± 2,7
4	4,	18,7 ± 3,0	12,5 ± 2,0	17,3 ± 2,9

Tablo 4.8 SNAP (10^{-8} - 10^{-4} M) konsantrasyonlarda ileum spontan kasılma frekansları (n/10 dk) üzerine etkileri

		kontrol	3 saat rep.	24 saat rep.
kontrol		25,8 ± 3,9	18,3 ± 3,0	21,2 ± 3,2
8 (-logM)	8,	22,8 ± 3,9	16,7 ± 2,5	18,6 ± 2,1
7	7,	18,2 ± 2,9	14,2 ± 2,4	14,2 ± 2,0
6	6,	15,2 ± 2,60	11,8 ± 2,7	12,0 ± 2,2
5	5,	13,1 ± 2,7	9,5 ± 2,6	10,1 ± 1,9
4	4,	11,8 ± 2,6	7,0 ± 2,1	8,6 ± 2,0

Tablo 4.9 SIN-1 (10^{-8} - 10^{-4} M) konsantrasyonlarda ileum spontan kasılma frekansları (n/10 dk) üzerine etkileri

		kontrol	3 saat rep.	24 saat rep.
kontrol		25,8 ±3,9	18,3 ±3,0	21,2 ± 3,2
8 (-logM)	8,	20,1 ± 2,8	14,1 ± 2,6	16,4 ± 2,8
7	7,	15,2 ± 1,9	10,1 ± 1,8	10,6 ± 2,4
6	6,	12,8 ± 2,0	7,6 ± 1,6	8,8 ± 2,0
5	5,	10,2 ± 1,8	6,1 ± 1,5	7,4 ± 1,8
4	4,	8,4 ± 1,6	5,0 ± 1,4	5,4 ± 1,6

Tablo 4.10 Pentoksifilin (10^{-8} - 10^{-4} M) konsantrasyonlarda ileum spontan kasılma frekansları (n/10 dk) üzerine etkileri

		kontrol	3 saat rep.	24 saat rep.
kontrol		25,8 ±3,9	18,3 ±3,0	21,2 ± 3,2
8 (-logM)	8,	26,4 ± 2,9	19,0 ± 2,4	22,3 ± 2,4
7	7,	27,0 ± 2,6	20,1 ± 2,6	24,0 ± 2,1
6	6,	28,5 ± 3,1	20,8 ± 2,3	25,2 ± 2,4
5	5,	29,0 ± 2,4	21,6 ± 2,1	26,2 ± 1,8
4	4,	30,5 ± 2,2	22,6 ± 1,8	28,0 ± 1,9

Tablo 4.11 SNAP (10^{-8} - 10^{-4} M) konsantrasyonlarda kolon spontan kasılma Frekansları (n/10 dk) üzerine etkileri

		kontrol	3 saat rep.	24 saat rep.
kontrol		10,1 ±1,5	7,3 ± 1,0	9,3 ± 1,2
8 (-logM)	8,	9,8 ±1,2	7,0 ± 0,8	9,2 ± 1,1
7	7,	9,6 ± 1,6	6,9 ± 0,8	9,0 ± 1,1
6	6,	9,4 ± 1,1	6,8 ± 0,7	8,8 ± 0,9
5	5,	9,1 ± 0,9	6,6 ± 0,6	8,6 ± 0,7
4	4,	8,9 ± 0,8	6,5 ± 0,5	8,5 ± 0,6

Tablo 4.12 SIN-1 (10^{-8} - 10^{-4} M) konsantrasyonlarda kolon spontan kasılma frekansları (n/10 dk) üzerine etkileri

		kontrol	3 saat rep.	24 saat rep.
kontrol		10,1 ±1,5	7,3 ± 1,0	9,3 ± 1,2
8 (-logM)	8,	8,2 ±1,1	5,7 ± 1,1	7,4 ±0,9
7	7,	6,4 ± 0,9	5,0 ± 0,9	5,6 ±0,9
6	6,	5,7 ± 0,9	4,9 ± 1,0	5,2 ± 0,9
5	5,	5,1 ± 0,7	4,6 ± 0,8	4,7 ± 0,8
4	4,	4,7 ± 0,5	4,2 ± 0,8	4,4 ± 0,8

Tablo 4.13 Pentoksifilin (10^{-8} - 10^{-4} M) konsantrasyonlarda kolon spontan kasılma frekansları (n/10 dk) üzerine etkileri

		kontrol	3 saat rep.	24 saat rep.
kontrol		10,1 ±1,5	7,3 ± 1,0	9,3 ± 1,2
8 (-logM)	8,	9,4 ±1,2	6,9 ± 1,1	8,6 ± 1,1
7	7,	7,6 ± 1,4	6,2 ± 1,0	6,8 ± 0,9
6	6,	6,9 ± 1,0	6,0 ± 1,1	6,2 ± 0,8
5	5,	6,3 ± 0,9	5,5 ± 1,0	5,9 ± 0,7
4	4,	5,9 ± 0,8	5,2 ± 0,9	5,4 ± 0,6

5.TARTIŞMA

SMA' i aortadan çıktığı yerin distalinden klemplayerek 30 dakika bekledik ardından 3 saatlik ve 24 saatlik reperfüzyon süreleri sonrasında izole ettiğimiz ileum ve kolon preparatlarında NO/cGMP yolağını etkileyen nitrik oksit donörleri SNAP, guanilat siklaz enzim aktivatörü SIN-1, fosfodiesteraz enzim inhibitörü olan pentoksifilini kullandık.

Çalışmamızda KCl ile hem kontrol hem de deney gruplarındaki ileum ve kolon düz kas preparatlarında kasılmalar oluşturduk ve bu kasılmalar arasında anlamlı fark bulamadık.

KCl reseptör aracısız kasılma yapar ve düz kasların kasılma fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılır. Yüksek konantrasyondaki KCl, hücreleri depolarize eder. Voltaj duyarlı kalsiyum kanalları açılarak hücre dışından içine kalsiyum girişi olur ve düz kas kasılır. Meydana gelen kasılma tamamen hücresel düzeyde bir bozukluğun olmadığını ve düz kasın kasılma fonksiyonunun bozulmadığını gösterir(65). Bizim çalışmamızda da tüm gruplarda normal KCL kasılmalarının elde edilmiş olması izole kas halkalarının çalıştığını gösterdi.

Çalışmamızda kullandığımız SIN-1 ile ileum ve kolon preparatlarında alınan gevşeme yanıtlarının kontrol grubuna göre azalmış olarak bulduk. 24 saatlik reperfüzyon döneminde 3 saatlik reperfüzyon dönemine göre kasılmaların amplitüd ve frekanslarının daha fazla olduğu ve konsantrasyonunun artıkça kasılma amplitüd ve frekanslarının azaldığını gördük. Reperfüzyon başladıktan sonra ortam verilen SIN-1' in konsantrasyonu artıkça ileum ve kolon preparatlarında gevşemenin arttığını gördük. 24 saat reperfüze olan ileum ve kolon preparatlarında 3 saat reperfüze olan ileum ve kolon preparatlarına göre gevşemenin daha fazla olduğunu gördük. Reperfüzyon süresi uzadıkça gevşeme miktarının kontrol grubuna yaklaştığını gördük.

Çalışmamızda kullandığımız SNAP ile ileum ve kolon preparatlarında alınan gevşeme yanıtlarının kontrol grubuna göre azalmış olarak bulduk. 24 saatlik reperfüzyon döneminde 3 saatlik reperfüzyon dönemine göre

kasılmaların amplitüd ve frekanslarının daha fazla olduğu ve konsantrasyonunun artıkça kasılma amplitüd ve frekanslarının azaldığını gördük. Reperfüzyon başladıktan sonra ortam verilen SIN-1' in konsantrasyonu artıkça ileum ve kolon preparatlarında gevşemenin arttığını gördük. 24 saat reperfüze olan ileum ve kolon preparatlarında 3 saat reperfüze olan ileum ve kolon preparatlarına göre gevşemenin daha fazla olduğunu gördük. Reperfüzyon süresi uzadıkça gevşeme miktarının kontrol grubuna yaklaştığını gördük.

Çalışmamızda kullandığımız pentoksifilin fosfodiesteraz enzim inhibitörüdür. Kan akımını ve dokuların oksijenizasyonunu artırır. Hücre içi cGMP'yi arttırarak düz kaslarda gevşemeye neden olur. Pentoksifilin ile oluşan ileum ve kolon preparatlarındaki gevşeme yanıtları KCl ile alınan yanıtlara göre azalmış olarak bulduk. 24 saatlik reperfüzyon döneminde 3 saatlik reperfüzyon dönemine göre amplitüdünün daha fazla olduğunu, pentoksifilin konsantrasyonu artıkça amplitüdün azaldığını gördük. Fakat amplitüddeki bu azalmaya rağmen ileum preparatındaki kasılma frekansının pentoksifilin konsantrasyonu artıkça fazlalaştığını gördük.

İskemiye takiben doku kanlanması tekrar başlaması reperfüzyon olarak adlandırılır. Reperfüzyon süresi artıkça hücre içindeki endojen moleküllerin sentezi artar. İnflamasyonda salınan NO miktarı artar (5). NO' nun düşük düzeylerinde cNOS yapımında artış olur.(40) . cNOS dokulara olan kan akımına katmada bulunur ,GIS peristaltizmine önemli rol oynar (5). NO' nun yüksek düzeylerinde ise iNOS sentezi olur (40) . iNOS' un indüksiyonu ise I/R hasarının patogeneizinden sorumludur (10) .

Çalışmamızda kullandığımız NO donörlerinin konsantrasyonu artıkça ortama salınan NO miktarı artarak iNOS sentezini indüklemiş olabilir. İleum ve kolon preparatlarında NO donörleri ile elde ettiğimiz gevşeme yanıtlarının azalmış olması inflamasyona bağlı olarak artmış iNOS aktivasyonu sonrasında oluşan fazla miktardaki NO'nun ,guanilat siklaz enzimi aktivitesinde meydana getirdiği azalmaya ve sonuçta yeterli miktarda cGMP oluşmamasına bağlı olabilir.

Fosfodiesteraz enzim inhibitörü ile preparatlarda gevşeme yanıtındaki azalma , artmış iNOS aktivasyonu sonucunda oluşan NO ile cNOS' da baskılanmaya ve buna bağlı olarak endojen NO miktarındaki azalmaya bağlı olabileceği gibi , guanilat siklaz enzimi aktivasyonundaki azalmaya ve yeterli miktarda cGMP üretilmemiş olmasına bağlı olabilir.

Pentoksifilin tedavi barsakta I/R hasarını ve lipid peroksidasyonunu azaltır. Pentoksifilin'nin barsağı I/R hasarına karşı koruyucu etki gösterir, I/R sırasında artmış MDA ve azalmış GSH düzeylerini tersine çevirerek doku hasarını azaltır, TNF α 'nın potent inhibitörüdür. (66). Kullanılan fosfodiesteraz enzim inhibitörü pentoksifilin konsantrasyonu arttıkça inflamatuvar yanıtın azalmasına bağlı olarak kasılma frekansının artması bu etkiye bağlı olabilir.

SMA' nın 45 dk klemplenip 60 dk reperfüzyon sonrasında ileumda elektriksel alanda ve kontraktıl yanıtta aksama meydana gelir. Benzer şekilde mezenterik iskemi reperfüzyon uygulanan anestezi altındaki ratlara elektriksel ya da farmakolojik stimülasyonlara intestinal motor yanıtta duyarsızlık görülür. İskemi reperfüzyon sonrasında ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri, ekstrasvaze olan lökositler, inflamatuvar mediatörler ileal kas ve sinir hasarına katkıda bulunurlar. Deneysel çalışmalarda iskemi reperfüzyon sonrasında kullanılan ilaçlar ve revaskülarizasyon azalan motor yanıtları değiştirmeye çalışılmıştır. Sildenafil vasodilatör bir ajandır. Adenozin, bradikinin gibi endojen ajanların salınımını sağlar, NO üretimini sağlayan, protein kinaz yolağını aktive eder. NO guanilat siklazı aktive ederek cGMP'yi artırır. cGMP proteinkinazG (PKG) 'yi aktive eder. İskemi- reperfüzyon süresince NO miktarındaki azalma düz kasının fonksiyonlarının bozulmasına neden olur. Sildenafil lipid peroksidasyonunu azalttığı görülmüştür. İskemi-reperfüzyon süresince artmış olan myeloperoksidaz düzeylerinde kısmen düzelmesini sağlar (21) .

30 dk'lık SMA oklüzyonu ardından 30 dk reperfüzyon sonrasında yapılan çalışmada; SMA' nın 30 dk iskemisi sonrasında 10.dk'dan itibaren mukozal hasarlanma başlar ve 12. saatte % 80 iyileşir. İntestinal mukozal yaralanma doku hipoksisi ve SOR oluşumu ile ilgilidir. İskemi süresince hücre içi kalsiyum artar ve kalsiyum kalmodülün kompleksi oluşarak proteazlar aktive olurlar. Proteazlar ksantin dehidrogenazı ksantin oksidaza dönüştürür. Hipoksantin ksantine dönüşmesi sırasında SOR oluşur. Bir yandan da nötrofil infiltrasyonu oluşur. Nötrofil infiltrasyonu fosfolipaz A2 'yi aktive eder. Lökotrienler ve SOR'lerinin kemotaktik etkileri artar. Bu nötrofilleri hasarlanan alana çeker. Kapiller permeabilite artar ve infiltre nötrofillerden myeloperoksidaz salınır. Mukozal yaralanmanın belirteci olarak önerilen Cr-EDTA (Cr etilendiamin tetra asetikasit) ile çalışma yapılmıştır. 30 dk reperfüzyon sonrasında miktarının arttığını göstermişlerdir. Amrinon PDE-3 enzim inhibitörü

, inotropik ve vasodilatör ajandır. Hücre içerisinde cAMP'yi azaltarak hücre içi kalsiyum düzeyini azaltır. Vasküler düz kaslarda gevşemeye ve SOR üretiminde azalmaya neden olur. (67) .

Bir K-ATP kanal blokörü olan glibenclamide'in 30 dk'lık SMA oklüzyonu sonrasında 30 dk'lık reperfüzyon sonrasında meydana gelen sistemik inflamatuvar yanıtı inhibe ettiği gösterilmiştir. Ciddi reperfüzyon hasarında ve reperfüzyon ile ilişkili hipotansiyonda kullanılmaması bu ilacın yetersiz tarafıdır. Doza bağımlı olarak vasküler geçirgenlikteki artışı ve nötrofil toplanmasını inhibe ettiği gösterilmiştir (68) .

30 dk'lık SMA oklüzyonu sonrasında 45 dk'lık reperfüzyon sonrasında selektif iNOS inhibitörü GW 274150 kullanılmıştır. Bu da intestinal hasarın azalmasına neden olur. iNOS aktivitesinin artması hemorajik şokta ilk vasküler dekompanseasyon ile ilişkilidir. iNOS 'un indüksiyonu ve sonrasında NO ' in üretilmesine katkıda bulunur. Proinflamatuvar etki NF- κ B mediatörü ile olur (10) .

2 saat SMA oklüzyonu sonrasında 2 saat reperfüzyon uygulanan ratlarda reperfüzyon sürecinde endotelden salınan NO lökosit adezyonu, platelet agregasyonu, serbest oksijen radikalleri doku hasarına yol açar. No-reflow fenomenide bu süreç içerisinde önemli rol oynar. Hiçbir zaman reperfüzyon sürecindeki doku kanlanmasının düzeyi iskemi öncesi dönem gibi olmaz. Reperfüzyon süresince vasodilatasyon meydana gelerek doku kanlanması artar. I/R hasarını önlemede temel strateji NO'ya odaklanmıştır. Ayrıca antioksidanların kullanımı, nötrofil-endotel hücre blokajına dayanır. L-arginin ve aprotinin I/R yaralanmasında doku hasarını azalttığı gösterilmiştir. I/R hasarlanması süresince proinflamatuvar sitokinlerin ve intestinal mukozal hasarın arttığı, no-reflow fenomeni etkisi ile olduğu gösterilmiştir. Sitokin düzeylerinin azalması SMA kan akımından sonra bu maddelerin kombine ya da tek başına azalması I/R hasarının azaldığını gösterir (4) .

I/R' da klasik eksitator nörotransmitter olan asetilkoline ileumun kontraktıl yanıtı azalmıştır. Ratlarda SMA'in 30 dk'lık oklüzyonu ardından 3 saatlik reperfüzyonu sonrasında, L-arginin kontraktiliteyi artırırken L-NAME tedavisi etkili olmamıştır. L- arginin süperoksit anyonu inhibe ederek lipid peroksidasyonuna engel olur ve NO salınımını değiştirir. I/R' da ileumda elektriksel aktivitede ve kontraktilitede kesilme meydana gelir. Glutatyon(GSH) hayvan hücrelerinde bulunan endojen bir antioksidandır. Glutatyon azalması

L-arginin tedavisini olumlu etkiler. NO donörleri I/R sonrası mezenterik venüllerde albümin göllenmesinin azaltarak sitoprotektif etkisini gösterir. NOs inhibitörü L-NAME iskemi sonrası kapiller hasara neden olarak nötrofil aktivasyonuna neden olur (69) .

30 dk'lık SMA oklüzyonu sonrasında 4 saatlik reperfüzyon sonrasında barsak ve akciğer kan göllenmesini, nötrofil infiltrasyonu, ciddi mukozal yaralanma artmıştır. L-argininin iskemiden önce intravenöz verilmesi akciğer kan göllenmesini , mukozal yaralanmayı, nötrofil infiltrasyonunu inhibe eder. Reperfüzyon süresince verilmesi ise akciğer kan göllenmesini ve nötrofil infiltrasyonunu azaltırken mukozal yaralanmayı azaltmaz . İntralüminal L-arginin verilmesi mukozal yaralanmayı azaltır fakat kapiller göllenmeye etki etmez . Bu çalışma iskemi süresince üretilen NO'in doku yaralanmasına yol açmıştır fakat üretiminin sürmesi ile sistemik inflamatuvar yanıt ve organ hasarını azaltmıştır. I/R modelinde reperfüzyon süresince NO azalması endotelial disfonksiyona yol açmıştır. Bu klinik olarak pulmoner ödem ve ARDS olarak görülür. NO 'in cNOS bağımlı üretimi akciğerde kapiller sızıntıyı nötrofil bağımlı mekanizma ile azaltmıştır (19) .

GPI 6150, (1,11b-dihidro-[2H] benzopyrano [4,3,2-de] isoquinolin-3-one) PARP (poly (ADP-ribose) synthetase) inhibitorüdür. Splanknik arterin 45 dk oklüzyonu ardından 60 dk reperfüzyonu sonrasında kullanılan GPI 6150 'in olumlu etkileri vardır. GPI 6150 kan basıncındaki düşmeyi azaltır, şok gelişmesini önler, nötrofil infiltrasyonunu ve morfolojik yaralanmayı azaltır, ratlarda ileumda ICAM-1, P-selektin'in upregülasyonunu azaltır, şok sonrasında ratların yaşam süresini artırır (70) .

45 dk'lık iskemi ardından 90 dk reperfüzyon sonrasında jejunumda kasılma süresi ve sayısı azalmıştır. L-NAME tedavisi sonrasında kontraksiyon sayısında azalma olmamıştır. Duedonumda ise reperfüzyon süresince kontraksiyon süresi uzamış, kontraksiyon sayısı azalmıştır. (11) .

Sıçanlarda splanknik bölgede 40 dk. İskemiye takip eden ve 110 dk. reperfüzyon süresinde antioksidan ajan olarak taurin , E vitamini, selenyum kullanmışlardır. Selenyumun, taurine ve E vitaminine göre ortalama kan basıncını daha fazla arttırarak mikrosirkulatuvar perfüzyonu daha hızlı düzelttiğini belirtmişlerdir (71) .

30 dk'lık iskeminin ardından 3 saatlik reperfüzyon sonrasında atorvastatin tedavisinin PMNL infiltrasyonunu ve oksidatif stresi azalttığı, ince barsağın kontraktıl cevabını koruduğu görüldü (72) .

30 dk'lık SMA oklüzyonu sonrası 24 saat reperfüze olan ratlara Leptin tedavisi sonrası enterosit profilerasyonunda artma ve hücre ölümünde azalma gözlenmiştir(33) .

45 dk'lık SMA oklüzyonu sonrası sonrası 24 saatlik reperfüzyon süresince yapılan L-arginin tedavisinde karşıt sonuçlar elde edilmiştir. Bazı NO prekürsörleri ve donörleri ile yapılan preiskemik tedavi lokal ve sistemik hasar üzerinde başarılı olmuştur. Bazı çalışmalarda başarısız olmuştur.I/R süresince kullanılan iNOS isoformları bunun olumsuz etkilerinden korumuştur. P-BIT (dihydrobromide – S , S – 1 , 4 – phenylene –bis (1 ,2 -ethanediyl)bis-isothiourea-) kullanılan bu çalışmada gastrointestinal geçişdeki gecikmeyi önlemiş , vasküler göllenmede artış, lökosit toplanmasına neden olduğu görülmüştür. iNOS kaynaklı NO barsaktaki inflamatuvar olaylar sırasında aşırı üretilir ve rat barsağındaki olumsuz yanıtta sorumludur. 45 dk'lık SMA oklüzyonu sonrası 24 saatlik reperfüzyon süresince NO negatif etki yapmıştır. iNOS inhibitörü olan aminoguanidin intestinal transit süresini azaltmış ama vasküler ekstrasvazasyonu ve nötrofil toparlanmasına etki etmemiştir. I/R süresince aminoguanidin mast hücrelerinden histamin salınımını arttırmıştır. Bu çalışmada kullanılan H₁ antagonisti olan mepridamin aminoguanidin etkilerinin inhibisyonunu sağlamıştır(5) .

60 dk'lık SMA oklüzyonu sonrası 6 saatlik reperfüzyonun ardından deneyde kullanılan güçlü bir antioksidan ajan olan melatonin ve selektif iNOS inhibitörü olan 1400W ile kombine yapılan tedavilerin etkin olduğu gösterilmiştir. 1400W NO'in hem yararlı hem de zararlı etkilerini destekliyordu. NO dokuların patofizyolojik değişiminin sorumlusu en önemli mediatördür. Fizyolojik durumda NO nötrofil ve plateletlerin agregasyonunu ve adezyonunu inhibe eder bu NO'in yararlı etkisidir. Organ yaralanmasında NO'in erken dönemdeki düşük düzeyleri koruyucudur. Devam eden hasarda iNOS etkisi ile NO sentezinin artması organ hasarı ile sonuçlanır. Melatonin ve 1400W tedavisi mokozaal bütünlüğü ve intestinal histolojiyi korur. Bu ajanlar alveolar sistemde

minimal interitisyal konjesyon meydana getirir ve nötrofil infiltrasyonunu azaltır (37) .

İskemik dokuların reperfüzyonu ve reoksijenizasyonu paradoksik olarak vasküler ve doku hasarını artırır (34).

Klonidinin hidrofobik heterosiklik nitrik oksit sentaz (NOs) inhibitörleri ile yapısal benzerlik gösterdiği, farklı yapılarda nitrik oksit sentaz tip I'i selektif olarak inhibe ettiği, NOs II aracılı nitrik oksit üretimini artırdığı ve NOs II ekspresyonunun artışının ileum kontraktilesinde azalmaya neden olabileceği gösterilmiştir . Benzer şekilde çalışmada, klonidinin kümülatif derişimlerinde EFS'na (Elektriksel alan stimülasyonu) verilen kasılma yanıtlarındaki inhibisyon ortama ilave edilen L-arjinin tarafından potansiyalize edilmiş ve farklı seride benzer ortama ilave edilen yohimbin bu inhibitör etkiyi azaltmıştır. Klonidinin elektriksel olarak uyarılmış kasılma yanıtlarını inhibe etmesi ve bu inhibisyonun yohimbin tarafından bozulması, L-arjininin klonidin aracılı gevşeme yanıtlarını potansiyelize etmesi ancak bu güçlü inhibisyonun L-NAME tarafından değil ama yohimbin tarafından bozulması, ancak ortamda L-NAME ve α_2 - adrenoseptör blokörü yohimbinin bulundurulduğu halde inhibisyonun yohimbinin tek başına uygulandığı gruba göre belirgin olarak azalması; NO ve klonidinin sıçan ileumunda gevşeme yanıtları üzerinde muhtemel bir etkileşim içersinde olabileceklerini göstermektedir (41) .

I/R yaralanmasında NO'in rolü tartışmalıdır. Takada ve arkadaşları yaptıkları çalışmada L-NAME yoluyla NO 'nun inhibe olduğunu ve laktat dehidrogenazı azaltarak I/R hasarını azalttığını göstermişlerdir. Kubes ve arkadaşları ise L-NAME' in mukozal bariyer disfonksiyonu ile I/R hasarını arttırdığını göstermişlerdir. NO'in hem sitotoksik hem de sitoprotektif olduğu gösterilmiştir. NO miktarının değişik düzeylerdeki inhibisyonu I/R hasarını araştırmalarda kullanılan stratejidir (55) .

Kliniğimizde mezenterik iskemi nedeniyle ameliyat ettiğimiz hastalarda genellikle geniş barsak rezeksiyonlarını takiben hastalarda malabsorbsiyon ve buna bağlı malnütrisyon gelişmektedir. Bu durum kısa barsak sendromu olarak adlandırılır. Kısa barsak sendromlu hastalarda motiliteyi azaltarak absorbsiyon süresini uzatmak için lomotil veya codein sülfat gibi ajanlar kullanılır (73) .

Bu çalışmamızda kullandığımız ilaçlar ile barsaklarda gevşeme sürelerini uzatarak, transit zamanının uzatılmasını sağladık.

6.SONUÇLAR

1- NO donörleri ile elde ettiğimiz gevşeme yanıtlarının azalmış olması inflamasyona bağlı olarak artmış iNOS aktivasyonu sonrasında oluşan fazla miktardaki NO'nun , guanilat siklaz enzimi aktivitesinde meydana getirdiği azalmaya ve sonuçta yeterli miktarda cGMP oluşmamasına bağlı olabilir.

2- Fosfodiesteraz enzim inhibitörü ile preparatlarda gevşeme yanıtlarının elde edilmesi gevşeme yanıtında cGMP 'nin rol aldığını göstermektedir. Gevşeme yanıtındaki azalma, artmış iNOS aktivasyonu sonucunda oluşan NO ile cNOS' da baskılanmaya ve buna bağlı olarak endojen NO miktarındaki azalmaya bağlı olabileceği gibi, guanilat siklaz enzimi aktivasyonundaki azalmaya ve yeterli miktarda cGMP üretilmemiş olmasına bağlı olabilir. Fosfodiesteraz enzimi inhibitörünün konsantrasyonu arttıkça kasılma sayısının artması ile ksantin oksidazı inhibe ederek kasılma sayısını arttırmış olabilir. Pentoksifilin TNF- α 'nın potent inhibitörüdür. Lipid peroksidasyonunu inhibe eder. Artan dozları inflamasyonu azaltarak kasılma yanıtını arttırabilir.

3- İleum ve kolon preparatlarında oluşturulan kasılmalarda, 24 saatlik reperfüzyon dönemindeki kasılmaların 3 saatlik reperfüzyon dönemindeki kasılmalarından fazla olmasının nedeni reperfüzyon süresinin uzamasına bağlı doku oksijenizasyonuna veya açığa çıkan NO'nun kronik dönemde miktarının azalarak cGMP' yi aktive etmesi olabilir.

Sonuç olarak bu bulgular mezenterik iskemisi bulunan hastalarda aktivitesi artan iNOS ' a bağlı olarak fazla miktarda ortaya çıkan NO'nun yapısal NOs enzimi inhibe etmesine ve bunun sonucunda endojen NO'nun azalmasına ve/veya guanil siklaz enzim miktar veya aktivasyonundaki azalmaya bağlı olabilir. Bu anlamda NO donörlerinin veya NO/cGMP yolağını etkileyen yeni ilaçların mezenter iskemili hastalarda rutin olarak tedavide kullanılabilmesi için yarar/zarar dengesinin netlik kazanması gerekmektedir. Yeni iNOS enzim inhibitörlerinin denendiği ve guanilat siklaz enzim aktivite ve miktarının, cGMP miktarının ölçüldüğü, daha ileri çalışmalar gerek hastalığın fizyopatolojisine açıklık getirmek gerekse yeni ilaçların klinikte kullanılabilirliğinin araştırılması açısından faydalı olacaktır.

7.KAYNAKLAR

- 1.Wiesner W, Khurana B, Ji H, . CT of Acute Bowel İschemia. Radiology . 2003 226:635-50 ,
- 2.Ekingen G., Ceran C., Demirtola A., Demiroğulları B., Sancak B., Poyraz A., Sönmez K, Basaklar A.C, Kale N. İnce Barsak İskemi Reperfüzyonunda Reperfüzyon Süresinin Biyokimyasal Değişiklikler ve Anastomoz İyileşmesine Etkisi , İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi , 2006 ,13(1) 7-12 ,
- 3.Eltzschig H.K , D. Collard C.D . Vascular İschaemia and Reperfusion İnjury, British Medical Bulletin. , 2004 ,70: 71–86,
- 4.Spanos C.P , Papaconstantinou P, Spanos P, M. , Lekkas G. , Papaconstantinou C. The Effect of L-arginine and Aprotinin on Intestinal Ischemia–Reperfusion İnjury , J Gastrointest Surg ., 2007,11:247–255 ,
5. Barocelli E. , Ballabeni V. , Ghizzardi P. , Cattaruzza F. , Bertoni S , Lagrasta C.A.M , Impicciatore M. ,The Selective İnhibition of İnducible Nitric Oxide Synthase Prevents İntestinal İschemia – Reperfusion İnjury İn Mice .Elsevier Nitric Oxide , 2006,14 212–218,
- 6.Yasuhara H. , Acute Mesenteric İschemia: The Challenge of Gastroenterology. Surgery Today; 2005,35:185 ,
- 7.J.S. Mejia, R.M. Martinez, C.Gomez ,L.P.-Gamez, J.G.Rıos, R.Rodríguez, Polyvieved Expression of The Altered Contractility of The Guinea-pig İleum After İschemia İn situ and Superfusion İn vitro ,Journal of Physiology and Pharmacology 2007,58,2,275-285 ,
- 8.Girotti AW. ,Lipid Hydroperoxide Generation, Turnover, and Effector Action in Biological systems. J Lipid Res., 2000 ,39:1529-1542,
- 9.Fotiadis C, Adamis S, Misiakos EP, Genetzakis M, Antonakis PT, Tsekouras DK, Gorgoulis VG, Zografos GC, Papalois A, Fotinou M, Perrea D., The Prophylactic Effect of L-arginine in Acute İschaemic Colitis in a Rat Model of ischaemia/reperfusion İnjury. Acta Chir Belg., 2007,107(2):192-200 ,
10. Cuzzocrea S.,. Chatterjee P.K. , Mazzon E. , Dugo L., De Sarro A., Fons A. J. Van de Loo, Caputi A.P., Thiemermann C. , Role of İnduced Nitric Oxide in The İnitiation of the İnflammatory Response After Postischemic İnjury ,Shock, Vol. 18, No. 2, pp. , 2002 ,169–176,

11. Takahashi A., Tomomasa T., Kaneko H., Watanabe T., Tabata M., Morikawa H., Tsuchida Y., Kuwano H. , Intestinal Motility in an In Vivo Rat Model of Intestinal Ischemia–Reperfusion With Special Reference to the Effects of Nitric Oxide on the Motility Changes Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition , 2001 , 33:283–288,
12. Waisman D., Brod V., Dickstein R. , Abramovich A. , Rotschild A. , Bitterman H. ,Effects of İnhaled Nitric Oxide on Lung İnjury After İntestinal İschemia - Reperfusion in Rats, Shock, Vol. 23, No. 2, pp., 2005 , 150–155,
13. Neary P, Redmond HP: İschamia - Reperfusion İnjury and Systemic İnflammatory Response Syndrome, İschemia - Reperfusion İnjury. Blackwell Science , 1999 ,123-36 ,
- 14.Yani A.E, Margaritis E., Liarakos N., Pantopoulou A., Poulakou M., Kostakis M, Perrea D., Kostakis A , Time-Dependent Alterations in Serum NO Concentration After Oral Administration of L-arginine, L-NAME, and Allopurinol in İntestinal İschemia / Reperfusion, , Vascular Health and Risk Management:4 (2) , 2008, 437–441,
- 15.Cerqueira N.F , Hussni C.A, Yoshida W.B ,Pathophysiology of Mesenteric ischemia/reperfusion: a review,Acta Cirúrgica Brasileira - Vol 20 (4) 2005 336 - 343
16. Ozacmak, V.H., Sayan, H., Arslan, S.O., Altaner, S., Aktas, R.G., Protective Effect of Melatonin on Contractile Activity and Oxidative İnjury İnduced by İschemia and Reperfusion of Rat İleum. Life Sci., 2005, 76, 1575–1588.
17. F.Dere ,Anatomi 4.baskı 1996-613 -651
18. Carden, D.L., Granger, D.N., Pathophysiology of İschemia – Reperfusion İnjury.J. Pathol. ,2000 ; 190, 255–266
19. David T. Ward, M.D., Steven A. Lawson, M.D., Christopher M. Gallagher, M.D.,William C. Conner, M.D., and Terez Shea-Donohue ,Sustained Nitric Oxide Production via L-Arginine Administration Ameliorates Effects of Intestinal Ischemia-Reperfusion , , Journal of Surgical Research , 2000,89, 13–19

20. Kotani T., Komatsu Y., Nakamori Y., Takeuchi K., A Novel Model of Ischemic Enteritis Induced in Rats by Stenosis of the Superior Mesenteric Artery, *Life Sciences* 84 , 2009 , 615–621
21. Soydan G. , Sökmensüer C. , Kılınç K. , Tuncer M., The Effects of Sildenafil on the Functional and Structural Changes of İleum Induced by İntestinal İischemia – Reperfusion in Rats, *Pulmonary, Gastrointestinal and Urogenital Pharmacology; European Journal of Pharmacology* 610 , 2009 , 87– 92
22. Ruy J. Cruz, Jr, Alejandra G. Garrido, Cristiane M., F. Ribeiro, Tomoyuki Harada, Rocha-e-Silva M., Regional Blood Flow Distribution and Oxygen Metabolism During Mesenteric Ischemia and Congestion , *Journal of Surgical Research*, 2009, 1–8
23. Kimura M, Kataoka M, Kuwabara Y, Sato A, Sugiura M, Fujii Y. Real - Time Energy Metabolism of İntestine During Arterial Versus Venous Occlusion in the Rat. , *J Gastroenterol.*, 2003; 38:849-53
24. Akkoç H. *Dicle Tıp Dergisi*, 2008 Cilt: 35, Sayı: 3, (211-215)
25. İşlek H, İşlekel S, Güner G , Biochemical Mechanism and Tissue İnjury of Cerebral İischemia and Reperfüsion. *J Neurol Sci* 2000 ; 72: 1984-2000
26. Venditti P., De Rosa R., Cigliano L. , Agnisola C., Di Meo S., Role of Nitric Oxide in the Functional Response to İischemia - Reperfusion of Heart Mitochondria from Hyperthyroid rats , *CMLS, Cell. Mol. Life Sci.* 61, 2004 , 2244–2252
27. Özel Ş.K., Yüksel M , Haklar G. , Durakbaşı Ç.U. , Dagi T. E., Aktan A.Ü. , Nitric Oxide and Endothelin Relationship in İntestinal İischemia / Reperfusion injury (II) , *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 2001; 64(4&5), 253-257
28. Öztürk H., Aldemir M. , Dokucu A.İ , Yağmur Y., Kılınç N., Şahin A.H., The Nitric Oxide Donor Molsidomine Prevents İischemia / Reperfusion İnjury of the Adult Rat Small İntestine, *Pediatr Surg Int* , 2003 ;19: 305–308
29. Collard CD, Lekowski R, Jordan JE, Agah A, Stahl GL Complement Activation Following Oxidative Stress. *Mol Immunol*, 1999;36, 941–948

30. Denninger J.W , Marletta M.A , Review Guanylate Cyclase and the cNO/cGMP Signaling Pathway, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1999; 1411, 334-350
31. Herna'ndez-Abreu O. , Castillo-Espan'ña P. , Leo' n-Rivera İ ,Ibarra-Barajas M., Villalobos-Molina R. , Gonza' lez-Christen J., Vergara-Galicia J. , Estrada-Soto S. ,„Antihypertensive and Vasorelaxant Effects of Tilianin İsolated From *Agastache Mexicana* are Mediated by NO/cGMP Pathway and Potassium Channel Opening, *Biochemical Pharmacology* 78, 2009 , 54–61
- 32.Mullershausen F., Lange A., Mergia, E., Friebe A., Koesling D. ,Desensitizasyon of NO/cGMP Signaling in Smooth Muscle :Blood Vessels Versus Airways, *Mol. Pharmacol* , 2006, 69:1969-1974 ,
33. Sukhotnik I. , Helou H. , Lurie M. , Khateeb K., Bejar J., Coran A.G., Mogilner J.G , Shiloni E., The Effect of Leptin on İntestinal Recovery Following İschemia –Reperfusion İnjury in a Rat, *Pediatr Surg Int*, 2007, 23:473–478
34. İnci F. , Doğan İ.V., Eti Z. , Deniz M. , Göğüş F.Y. , Yağmur F. , The Effects of Dexmedetomidine İnfusion on the Formation of Reactive Oxygen Species During Mesenteric İschemia Reperfusion İnjury in Rats, *Marmara Medical Journal* , 2007 ;20(3);154-160
- 35.V.Kumar,R.S.Kotran ,S.L , Robbins 7.edisyon , 2003 , sayfa 8-11
- 36.Montalto MC, Hart ML, Jordan JE, Wada K, Stahl GL. Role for Complement in Mediating İntestinal Nitric Oxide Synthase-2 and Superoxide Dismutase Expression. *Am J Physiol.* , 2003 ; 285:G197-206
37. Kesik V. , Guven A., Vurucu S., Tunc T., Uysal B., Gundođdu G. , Oztas E. , Korkmaz A. , Melatonin and 1400 W Ameliorate Both Intestinal and Remote Organ Injury Following Mesenteric Ischemia / Reperfusion, *Journal of Surgical Research* , 2009 , 1–9
- 38.Hintze. T.H., Nitric Oxide - Hormones, Metabolizm , and Fonction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* ; 2001;281; H 2253- H 2255
- 39.Shaw C.A. , Webb D.J , Rossi A.G., Megson I.L. , Cyclic GMP Protects Human Macrophages Against Peroxynitrite - İnduced Apoptosis, *Journal of Inflammation* 2009, 6:14
- 40.Özkan M., Yüksekol İ. ,Nitrik Oksit ve Akciğer ,*Toraks Dergisi.*, 2003;4;1:88-94

- 41.Hekimoğlu A., Kervancıoğlu P. , Çiçek R., F.Ü. Sağ. Bil. Derg., 2007: 21 (2):
49 – 54
- 42.Moncada S., Nitric Oxide : Discovery and Impact on Clinical Medicine.J R Soc
Med 1999;92;164-169
- 43.Grider J.R , Murthy K.S, Autoinhibition of Endothelial Nitric Oxide Synthase
(eNOS) in Gut Smooth Muscle by Nitric Oxide, Regulatory Peptides 151,2008,
75–79
- 44.Çağlıkülekcı M., Yaylak F. , Canbaz H., .Lipopolisakkarid ile Uyarılmış
Karaciğer İskemi - Reperfüzyon Hasarı Oluşturulan Deneklerde Bir İNOS
İnhibitörü Olan Aminoguanidin Uygulamasının Karaciğer Doku ve Kan Lipid
Peroksidasyonuna Etkisi. Türk HPB ,2005;1;3:70-77
- 45.Wu B., Iwakiri R., Tsunada S., Utsumi H. , Kojimo M., Fujise T., Ootani A.,
Fujimoto K., iNOS Enhances Rat İntestinal Apoptosis After İschemia -
Reperfusion , Free Radical Biology & Medicine, Vol. 33, No. 5, pp., 2002 , 649–
658,
- 46.Moncada S,Higgs A.,The L-Arginin-Nitric Oxide Patway.N Engl J
Med.1993;329:2002-12
47. A Güray,N Samancı, F Ovalı, T Dağoğlu.Nitrik oksit:Fizyolojisi ve Klinik
Önemi.T Klin. Tıp Bilimleri;1997;17;115-119
- 48.Y Türköz,E Özerol.Nitrik Oksit'in Etkileri ve Patolojik Rollerini. Journal of Turgut
Özal Medikal Center ;1997; 4(4) :453- 461
- 49.Moncada,S.,Higgs,E.A.Moleculer Mechanizms and Therapeutic Strategies
Related to Nitirc oxide.Fabes J; 1995 ; 9:1319-1330
50. Shah V., Lyford G. , Gores G. , Farrugia G. .,Nitric Oxide in Gastrointestinal
Health and Deseas.Gastroenterology , 2004;126:903-913
- 51.Arıtış Y., Bedirli A. .,Role of Nitric Oxide in Gastrointestinal
System.T.Klin.J.Med.Sci. ,1998,18:145-149
- 52.N.Muscara M.N , L .Wallace J.L .,Nitric Oxide :V.Therapeutic Potantial of
nitric Oxide Donors and İnhibitors. Am.J.Physiol. ,1999;276:G1313-G1316
- 53.Lefer A.M., Lefer D.J. .,Nitric Oxide: II: Nitric Oxide Protect in İntestinal
İnflammation.Am.J.Physiol., 1999, .276:G572-G575
- 54.Farzareh-Far R,Moore K.Nitric Oxide and The Liver. , Liver 2001;21;161-174

55. X.L. Li, X.M. Zou, P. Gao, Y.L. Li, H. Wang, X.W. Chen, Role of Nitric Oxide in Ischemia - Reperfusion Injury and Acute Rejection in Rat Intestinal Transplantation , Transplantation Proceedings , 2008 , 40, 3342–3345
56. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA . Nitric oxide: Physiology, Pathophysiology and Pharmacology. Pharmacol Rev. 1993; 43:109-42
57. Kitzing B. , Abdominal Angina in Occlusive Mesenteric Vascular Disease: a case Report, Cases Journal 2009, 2:82
58. Kurtođlu M, Yanar H, Akut Mezenterik İskemi . Türkiye Klinikleri J .Surg. Med. Sci ; 2005 ,1(4):17-23
59. Wang J.Y , Cheng K.I, Yu F.J., Tsai H.L. , Huang T-J , Hsieh J.S., Analysis of The Correlation of Plasma NO and ET-1 Levels in Rats With Acute Mesenteric Ischemia Journal of Investigative Surgery Volume , Issue 3 July 2006 , pages 155 – 161
60. Penugonda N., Gadri D., Schreiber T., Percutaneous Intervention of Superior Mesenteric Artery Stenosis in Elderly Patients Clin. Cardiol. , 2009 ,32, 5, 232–235
61. Sileri P, Sica GS, Gentileschi P, Venza M., Benavoli D, Jarzembowski T, Manzelli A and Gaspari AL: Melatonin Reduces Bacterial Translocation After Intestinal Ischemia-Reperfusion Injury. Transplantation Proceedings 2004 ; 36 : 2944
62. Fu T.L., Zhang W.T., Chen Q.P, Gao Y., Hu Y.H., Zhang D.L. , Effects of L-arginine on Serum Nitric Oxide, Nitric Oxide Synthase and Mucosal Na⁺-K⁺-ATPase and Nitric Oxide Synthase Activity in Segmental Small - Bowel Autotransplantation Model World J. Gastroenterol 2005;11(23):3605-3609
63. Turgut H N, Suraminle Oluşturulan Sıçan Preeklamsi Modelinde Damar Düz Kas Cevaplarında Oluşan Değişiklikler Üzerine Fosfodiesteraz-5 İnhibisyonunun Etkisi, Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi ,2007
64. Dökmeci İ., Farmakoloji İlaçlar ve Etkileri .Alfa Basım Yayım dağıtım Ltd.Şti, (183-184), 208, (497-498), (280), Mart 2007
65. Köylüođlu G., Bağcıvan İ. , Güney c., Durmuş N., Altun A., Kaya T., Alterations in Spontaneous Contractions of Rat İleum and Jejunum After Peritonitis , European Journal of Pharmacology 580 ; 2008 ,250 -255

66. Şener G., Akgün Ü , Şatıroğlu H. ,Topaloğlu Ü.,Keyer M. , The Efect of Pentoxfylline on İschemia / Reperfusion injury , Blackwell Science Fundamental &Clinical Pharmacology 15 ;2001 19 -22
- 67.Ekingen G.,Sönmez K., Özen O., Demiroğulları B., Karabulut R. , Türkılmaz Z. , Yenidünya S. , Ayvacı S. , Başaklar A.C, Kale N., Effect of Amrinone on Mucosal Permeability in Experimental İntestinal İschameia - Reperfusion injury, ANZ J. Surg. 2005;75: 608–613
- 68.Pompermayer K. , Amaral F.A , Fagundes C.T, Vieira A.T , Cunha F.Q , Teixeira M.M. , Souza D.G. , Effects of TheTtreatment with Glibenclamide, an ATP - Sensitive Potassium Channel Blocker, on İntestinal İschemia and Reperfusion İnjury, European Journal of Pharmacology 556 ,2007, 215–222
69. Sayan H., Ozacmak V.H., Altaner Ş., Aktas G., S. Arslan O.,Protective Effects of L-Arginine on Rat Terminal Ileum Subjected to Ischemia/Reperfusion, Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition , 2008 ,46:29–35
70. Mazzon E., Dugo L., De Sarro A., Li J.H., Caputi A.P, Zhang J., Cuzzocrea S., Beneficial Efecets of GPI 6150, An İnhibitör of Poly(ADP-RIBOSE) Polymerase in Rat Model of Splanchnic Artery Occlusion and Reperfusion, SHOCK, Vol. 17, No. 3, pp., 2002 , 222–227,
- 71.Yoshida WB, Alasio T, Mazziotta R, Qin F, Kashani M, Lee S et al. Effect of Alphotocopherol, Taurine and Selenium on the Attenuation of İschemia / Reperfusion İnjury of Splanchnic Organs. Cardiovasc Surg , 1998;6(2):178-87.
- 72.Ozacmak V.H , Sayan H. , İgdem A.A., Cetin A. , Ozacmak I.D., Attenuation of Contractile Dysfunction by Atorvastatin After İntestinal İschemia Reperfusion İnjury inRats, European Journal of Pharmacology 562 ,2007, 138–147
- 73.Topgül K. ,Güngör B.B. ,Anadol A.z ,Kesim M. ,Kısa Barsak Sendromu , FÜ S ağılık Bilimleri Dergisi 2004 , 18 (3), 191-198