

T.C. NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**RATLARDA DENEYSEL MEZENTER İSKEMİ /REPERFÜZYON HASARI
MODELİNDE ERKEN DÖNEM DMAH/ALFA LİPOİK ASİT UYGULANMASININ
NEKROZ SEVİYESİ VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELER İLE
KORELASYONU**

DR. ELİF YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

KONYA 2023

T.C. NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**RATLARDA DENEYSEL MEZENTERİSKEMİ /REPERFÜZYON HASARI
MODELİNDE ERKEN DÖNEM DMAH/ALFA LİPOİK ASİT UYGULANMASININ
NEKROZ SEVİYESİ VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELER İLE
KORELASYONU**

DR.ELİF YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF.DR.TEVFİK KÜÇÜKKARTALLAR

KONYA,2023

TEŞEKKÜR

Dürüst olmayı , elimden gelenin en iyisini yapmayı , hep inandığım doğru yolda yürümem gerektiğini öğreten babam Cemal Yılmaz' a ve annem Yüksel Yılmaz' a

Ablam Aslıhan Kaya kardeşim Zafer Yılmaz' a ,

Operasyonlarda karşısında durmaktan ve asiste etmekten onur duyduğum yoluma ışık olan hocalarıma,

Klinikteki yol arkadaşlarım Dr.Nurdan Sencar,Dr.Beril Nur Yalçın' a

Uzakta olsam da bir telefonla bana desteklerini hissettiren ve her verdiğim kararda yanımda olan dostlarıma,

Ahlak ve namus başlıkları altına sığınarak hayatında herkesin kendini söz sahibi hissettiği ama çizgisinden asla ödün vermeyerek bu toplum için elinden gelenin en iyisini yapıp üreten ,büyüyen ve büyüten tüm kadınlara ,

Ailesinden uzakta ihtisasını yapıp ,yeri gelip üzülen yeri gelip gülen ,dimdik ayakta durup hiçbir şeyin motivasyonunu bozmasına izin vermeyen ve istediği yolda elinden gelenin en iyisini yapmaya çalışan kendime teşekkürü bir borç bilirim

ÖZET

RATLARDA DENEYSEL MEZENTER İSKEMİ /REPERFÜZYON HASARI MODELİNDE ERKEN DÖNEM DMAH/ALFA LİPOİK ASİT UYGULANMASININ NEKROZ SEVİYESİ VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELER İLE KORELASYONU

DR. ELİF YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

KONYA,2023

Amaç: Ratlarda deneysel mezenter iskemi/reperfüzyon modeli oluşturularak erken dönemde DMAH /ALA uygulamasının nekroz seviyesi ve parametrelerle korelasyonunu değerlendirmektir.

Materyal ve Metod : Randomize kontrollü çalışma olarak planlanan deneysel modelimizde 24 adet dişi Wistar Albino cinsi rat kullanıldı. Ratlar rastgele 3'erli gruplara ayrıldı. Denekler anestezi uygulanmasının ardından supin pozisyona getirilip operasyon tablasına tespit edildiler.Operasyon alanı traş edilip dezenfeksiyon yapıldı.Ksifoiden başlayan vertikal insizyon ile laparotomi yapıldı.İntestinal yapılar retrakte edildikten sonra SMA Aortadan çıktığı yerden bulunup bağlandı.45 dk iskemi sonrası SMA 'daki ligasyon açılarak 60 dk reperfüzyon sağlandı.Reperfüzyon sonrası ileoçekal valv 10 cm proksimalinden 3 cm uzunlukta ileum segmenti rezeke edildi.İntrakardiyak kan alınmasının ardından denekler sakrifiye edildi.1.grup kontrol grubu olarak belirlendi ve sadece iskemi/reperfüzyon modeli oluşturuldu..2.grupta yer alan deneklere laparatomiden 4 saat önce DMAH (Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin) subkutan uygulandı.3.grupta yeralan deneklere laparatomiden 4 saat önce DMAH (subkutan)ve ALA (Alfa Lipoik Asit) intraperitoneal yolla uygulandı.Deneyin devamı 1.grupla aynı şekilde tamamlandı.Histopatolojik inceleme Chiu skorlaması klavuzluğunda nekroz seviyeleri ortaya konularak yapıldı.Biyokimyasal inceleme; LDH,Fosfor,Laktat , Tamkan sayımı ,TAS/TOS/OSİ parametreleri kullanılarak yapıldı.

Sonuç: Bu çalışmada ALA 'in enflamasyonu artırıcı yönde etki edebileceği ,DMAH ' in antikoagülan etkinliğinin yanısıra antioksidan işlev görüp organizmadaki etkin oksidan yükü azaltabileceği ,DMAH ve ALA birlikte kullanımının ileumda oluşabilecek hasar üzerinde azaltıcı yönde etki gösterdiği sonucuna varıldı.

Tartışma : Bu çalışmada DMAH ile ALA birlikte kullanımının iskemi parametreleri ,oksidasyon parametreleri ve nekroz seviyesi üzerine olumlu yönde etkili olabileceği ancak

DMAH uygulanan ve DMAH+ALA uygulanan grup arasında etkinlik açısından anlamlı fark olmadığı görüldü.

Anahtar Kelimeler: Akut Mezenter İskemi , Alfa Lipoik Asit , DMAH

ABSTRACT

EARLY PERIOD IN THE EXPERIMENTAL MESOENTERISCHEMIA/REPERFUSION DAMAGE MODEL IN RATS APPLICATION OF LMWH/ALFA LIPOIC ACID WITH NECROSIS LEVEL AND BIOCHEMICAL PARAMETERS CORRELATION

DR. ELİF YILMAZ

MASTER THESIS

KONYA,2023

Aim: To evaluate the correlation of LMWH/ALA administration with necrosis level and parameters in the early period by creating an experimental mesenteric ischemia/reperfusion model in rats.

Material and Method: In our experimental model, which was planned as a randomized controlled study, 24 female Wistar Albino rats were used. Rats were randomly divided into groups of 3. After anesthesia, the subjects were placed in the supine position and fixed on the operating table. The operation area was shaved and disinfected. Laparotomy was performed with vertical incision starting from the xiphoid. After the intestinal structures were retracted, the SMA was found and ligated from the place where it emerged from the aorta. After 45 minutes of ischemia, the ligation in the SMA was opened and reperfusion was achieved for 60 minutes. segment was resected. After intracardiac blood collection, the subjects were sacrificed. The 1st group was determined as the control group. Only Ischemia/Reperfusion was performed. LMWH (subcutaneous) and ALA (Alpha Lipoic Acid) were administered intraperitoneally 4 hours before laparotomy. The continuation of the experiment was completed in the same way as the 1st group. Histopathological examination was performed by revealing the necrosis levels under the guidance of Chiu scoring. In the biochemical examination; LDH, Phosphorus, Lactate and hemogram counts were made.

Results: In this study, it was concluded that ALA can have an increasing effect on inflammation, that LMWH can act as an antioxidant as well as its anticoagulant activity and

reduce the effective oxidant load in the organism, and that the combined use of LMWH and ALA has a reducing effect on the damage that may occur in the ileum.

Conclusion: In this study, it was seen that the use of LMWH and ALA together could have a positive effect on ischemia parameters, oxidation parameters and necrosis level, but there was no significant difference in efficacy between the LMWH and LMWH+ALA groups.

Key Words: Liver parenchyma hemorrhages, topical hemostatic agents, oxidized regenerated cellulose, fibrin tissue adhesive

İÇİNDEKİLER

Sayfa

SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİLLER.....	ix
TABLolar	x
RESİMLER	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Embriyoloji.....	2
2.1.1Bağırsaklarda İleri Dönem Gelişim.....	3
2.2.Histoloji.....	4
2.3.İnce Bağırsak ve Kolon Vasküler Anatomisi.....	5
2.3.1.Süperior Mezenterik Arter.....	6
2.3.2.Çölyak Arter.....	7
2.3.3.İnferior Mezenterik Arter.....	8
2.3.4 Kollateral Oluşumu.....	9
2.4.Mezenter İskemi ve Reperfüzyon Hasarı.....	9
2.4.1. İskemi.....	10
2.4.1.1. İskemide Tanı.....	11
2.4.1.1.1.Labaratuvar Tetkikleri.....	11
2.4.1.1.2.Görüntüleme Tetkikleri.....	12
2.4.1.2.İskemide Patofizyoloji.....	12
2.4.1.3.İskemide Klinik.....	13
2.4.2. Reperfüzyon.....	14
2.4.2.1.Oksidatif Hasar.....	14
2.4.2.2.Antioksidan Savunma.....	16
2.5.Alfa Lipoik Asit.....	17
2.6.Heparin.....	17
2.6.1.Heparinin Tarihçesi.....	17
2.6.2.Standart Heparin.....	18
2.6.3.Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin.....	18

3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
3.1.Deney Hayvanları.....	20
3.2.Deney Grupları ve Deney Yapılışı.....	20
3.3.Değerlendirme.....	23
3.3.1.Histopatolojik Değerlendirme	23
3.3.2.Biyokimyasal Değerlendirme.....	26
3.3.3.İstatistik.....	26
4. BULGULAR.....	26
5.TARTIŞMA.....	31
6.SONUÇ.....	34
7.KAYNAKLAR.....	35

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ALA	: Alfa Lipoik Asit
AMİ	: Akut Mezenter İskemi
aPTZ	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ark	: Arkadaş
AT	: Antitrombin
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
cm	: Santimetre
ÇA	: Çölyak Arter
DMAH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
İMA	: İnferior mezenterik arter
İMV	: İnferior mezenterik ven
İ/ R	: İskemi /Reperfüzyon
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MR	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MVT	: Mezenterik Venöz Tromboz
NLO	: Nötrofil/ Lenfosit Oranı
NOMİ	: Non-Okluziv Mezenter İskemi
OSİ	: Oksidan Stres İndeksi
SH	: Standart Heparin
SMA	: Süperior mezenterik arter
SMV	: Süperior mezenterik ven
SOR	: Serbest Oksijen Radikalleri
TAS	: Toplam Antiokasidan Kapasite
TOS	: Toplam Oksidan Kapasite
USG	: Ultrasonografi
VTE	: Venöz Tromboemboli

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 : İnce Bağırsak Histolojik Kesit

Şekil 2 : Bağırsak Histolojik Kesit Mikroskopik Görüntüsü

Şekil 3 : SMA ve İMA Anatomisi

Şekil 4 : SMA' nın Dalları

Şekil 5 : ÇA ve Dalları

Şekil 6 : **Oksidatif Denge**

Şekil 7 : Oksidatif Reaksiyon Basamakları

Şekil 8 : Heparin Antikoagülan Dışı Etkileri

Şekil 9 : Gruplara göre lökosit düzeyleri

Şekil 10 : Gruplara göre LDH düzeyleri

Şekil 11 : Gruplara göre TAS düzeyleri

Şekil 12 : Gruplara göre OSİ düzeyleri

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1: Chiu Skorlaması.....	24
Tablo 2: Grupların İnflamasyon Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	27
Tablo 3: Grupların İskemi Parametrelerinin Karşılaştırılması	28
Tablo 4: Grupların Oksidasyon Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	29
Tablo 5: Grupların CHİU Grade Derecelerinin Karşılaştırılması.....	30

RESİMLER DİZİNİ

Sayfa

Resim 1: Orta Hat Dezenfeksiyonu ve Tespit.....	21
Resim 2: Orta Hat Laparatomisi	21
Resim 3: SMA Ligasyonu.....	23
Resim 4: Chiu grade-0	24
Resim 5: Chiu grade 1 , grade 2.....	25
Resim 6: Chiu grade 4,grade 5.....	25

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Mezenter iskei akut arteryel oklüzyon (embolik, trombotik), venöz tromboz ya da oklüzyon olmadan perfüzyondaki azalmaya bağı olarak barsaklarda kan akımının azalması sonucunda gelişen klinik tablodur (1). Kabul edilen risk faktörleri arasında kardiyak aritmiler, ileri yaş, düşük kardiyak debi durumları, jeneralize ateroskleroz, konjestif kalp yetmezliği, şiddetli kalp kapak hastalığı, miyokard enfarktüsü ve karın içi maligniteler yer almakatadır.Erken teşhis, etkili tedaviyle ölüm oranını mümkün olduğunca düşük tutmak için kritik öneme sahiptir; ancak belirsiz semptomlar, klinik olarak faydalı teşhis testlerinin bulunmaması ve geniş risk altındaki hasta grupları nedeniyle mezenter iskei prognozunda anlamlı bir iyileşme sağlanamamıştır (2).

Mezenterik iskei ile ilişkili belirti ve semptomlar karakteristik olarak belirsizdir, spesifik değildir ve hastalar arasında büyük farklılıklar gösterebilir. İlk belirti, klinisyen tarafından karın muayenesindeki fiziksel bulgularla orantısız olarak algılanan şiddetli karın ağrısı olabilir.Tanıyı düşündüren diğer belirtiler kusma, azalmış veya hiperaktif bağırsak sesleri, taşikardi ve hipotansiyondur ; ancak bu özellikler yine spesifik değildir.(2)

Mezenterik iskeiye teşhis etmede birçok kan tetkiki ve patoloji testi önerilmiştir; ancak düşük özgüllük, düşük duyarlılık ve en önemlisi, belirteçlerin enfarktüs meydana geldikten sonra ortaya çıkması nedeniyle hiçbir klinik ortamda yararlı olmamıştır.

Superior mezenterik arter, ince bağırsak için esas kan teminini sağlar.Esas olarak debisi çölyak arter sisteminden, üst ve alt pankreatikoduodenal arterlerden ayrıca inferior mezenterik arterden gelen bir miktar kan akışı ile tamamlanır.Mezenterik arterin zengin kollateralleri dikkat çekicidir.Buna rağmen sindirimin artan oksijen ihtiyacı gastrointestinal kollateral sirkülasyonla da karşılanamazsa mezenter iskei kliniği ortaya çıkacaktır.Bu da anaerobik metabolizmaya ve asidoza neden olur (3).

Kısa süreli mezenterik iskei, mikrovasküler geçirgenlikte bir artışa yol açarken, uzun süreli iskei, öncelikle reaktif oksijen metabolitleri ve polimorfonükleer nötrofillerin eylemleri yoluyla bağırsak mukozal bariyerinin bozulmasına yol açar .Bağırsak iskemisi hızla geri dönüşümsüz bağırsak nekrozuna ilerlerken, şiddetli metabolik düzensizlikler meydana getirir.Ardından çoklu organ işlev bozukluğu ve ölümle sonuçlanan bir dizi olay meydana gelir.Kan akışını hızlı bir şekilde eski haline getirmek için teşhis ve tedavi yöntemlerinin zamanında kullanılması, AMI ile ilişkili yüksek ölüm oranını azaltmanın anahtarıdır (4).

Reperfüzyon; azalmış veya kesilmiş kan akımının, dolayısıyla oksijenin, hipoksik dokuya tekrar sağlanmasıdır. Hücre geri dönüşsüz olarak hasara uğramadıysa fonksiyonlar geri

kazanılır ;ancak oksijenin iskemik ortama girmesi, bir dizi metabolik süreç sonucunda toksik oksijen radikallerinin oluşmasına neden olur.AMI tanısı konulduktan sonra vakit kaybetmeden tedaviye başlanmalıdır. Tedavi vazospazmı azaltmaya, intravasküler pıhtılaşma sürecinin yayılmasını önlemeye ve reperfüzyon hasarını en aza indirmeye yönelik olmalıdır.Buradan yola çıkılarak çalışmamızda vasküler dolaşımdaki vazospazm ,pıhtılaşma gibi sirkülasyon bozukluğu üzerinde etkili olan DMAH ile birlikte reperfüzyon sonrası oluşabilecek hasarı önlemek veya en aza indirmek amacıyla bir antioksidan olan Alfa Lipoik asitin kombine olarak kullanımının organizmada inflamasyon düzeyi , nekroz/iskemi derecesi ve oksidasyon parametreleri üzerinde olumlu sonuçları araştırılmak istenmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.EMBRİYOLOJİ

Ön bağırsak sefalik kısımda bukkofaringeal membran ile kapatılmıştır. Son bağırsağın kaudal kısmı ise kloaka zarı ile kapatılmıştır.4.haftada bukkofaringeal membran yırtılır ve amnion sıvısıyla temas sağlanır.7.haftada kloaka zarı yırtılır ve anüs meydana gelir. Ön bağırsak karaciğer tomurcuğunun alt kısmına kadar uzanır. Özefagus, mide, duodenumun proksimali, karaciğer, pankreas ve safra kesesi bu alandan gelişir. Orta bağırsak ise karaciğer tomurcuğunun altından transvers kolonun 2/3 proksimal bölümüne kadar devam eder. Bu nedenle bu bölgeden duodenumun kalan kısmı, jejunum, ileum, çekum, appendiks, çıkan kolon ve transvers kolonun 2/3 proksimal bölümü gelişir. Piritif bağırsağın son bölümü olan son bağırsaktan ise transvers kolonun distal bölümü, inen kolon, sigmoid kolon ve rektum gelişir (6-7-8).

2.1.1.Bağırsakların İleri Dönem Gelişimi

Embriyolojik gelişimde bağırsak ön,orta ve son bağırsak olmak üzere üç gruba ayrılır.Duodenum ön barsağın kaudal orta bağırsağın kranial bölümünden köken alır.Bu iki bölgenin bağlantısı karaciğer tomurcuğunun altına ve safra kanalının girdiği bölgeye denk gelir.Mide saat yönünde dönerken duodenum da sağa doğru döner ve gelecekteki retroperitoneal yerleşmesine gelmiş olur.Midedeki değişiklikler ve pankreasın mezoduodenum içindeki gelişimi duodenumun C-şeklini almasına katkıda bulunur.

Orta bağırsak koledogun duodenuma açıldığı yerden başlar ve transvers kolonun 2/3 proksimal kısmına kadar devam eder .Kranial kısmından duodenumun distali, jejunum ve ileumun proksimali, kaudal kısmından distal ileum, çekum, appendiks, çıkan kolon ve transvers

kolonun 2/3 proksimal parçası gelişir . Gelişimin 5.haftasında orta bağırsak karın arka duvarına dorsal mezenterle tutunur ve vitellin kanal aracılığıyla vitellus kesesine bağlanır.Vitellin kanalın tam olmayan obstruksiyonu sonucu gelişen Meckel Divertikülü artıkları ise orta bağırsağın kranial ve kaudal kısımlarının kesiştiği bölgede bulunur.Daha sonraki dönemde bağırsaklarda sefalik koldaki hızlı uzamayla birlikte karaciğer ve böbreklerdeki boyut artışına bağlı olarak karın tüm bağırsakları barındıramaz.Bağırsaklar göbek kordonu içindeki ekstraembriyonik kölom içine yer değiştirir ve fizyolojik umbilikal herniasyon gelişir.

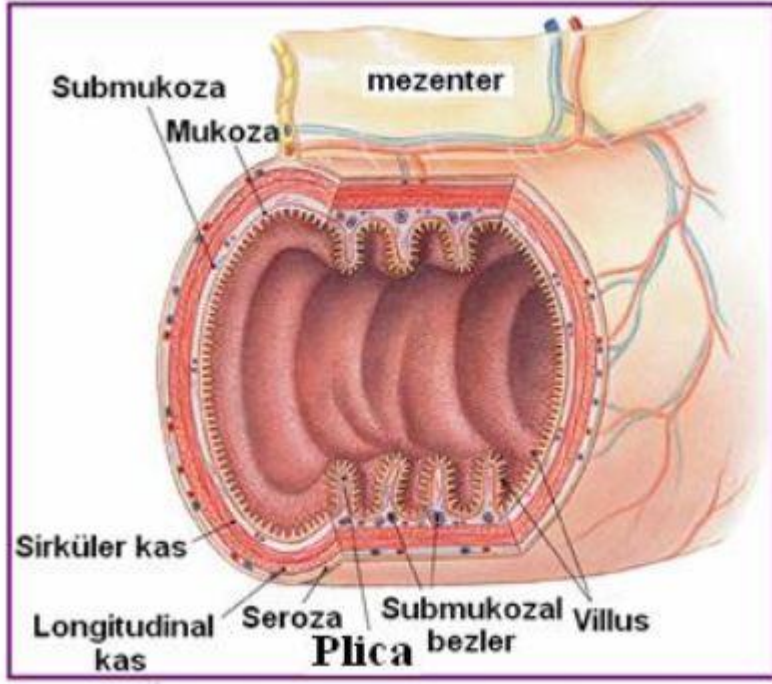
Orta bağırsak halkası göbek kordonu içinde Superior mezenterik arter eksenı etrafında döner.Rotasyon ve karın içine dönüş esnasında ince barsaklar uzamaya devam eder ,jejenum ve ileum kıvrımlı hale gelir. 9.haftada karın boşluğu barsak yolunu barındıracak kadar genişler ve karın boşluğuna dönüş başlar. Dönüş esnasında ilk yerleşen ve karın boşluğu ortasında konumlanan Jejunum proksimal parçası olur ve sonraki barsak halkaları bir önceki barsak halkasından daha sağda olacak şekilde konumlanırlar.

Kolonun fıtıklaşmamış olan kısmı ince barsakların karın içine dönüp yerleştiği esnada periton boşluğunun sol tarafında konumlanır.Fıtıklaşmış kolon proksimal kısmı ise karın içine dönerken saat yönünün tersinde dönerek periton boşluğunun sağ tarafına konumlanır.Orta bağırsak rotasyonu herniasyon döneminde (ilk 90 derece) ve bağırsakların karın boşluğuna geri dönüşü sırasında (180 derece) devam eder.Bu kıvrılma ve rotasyon hareketleri esnasında ince barsaklar arka karın duvarına mezenter ile asılıdır.Barsaklar vücut içindeki konumlarını mezenter klavuzluğunda alırlar.

Son bağırsak ilerleyen dönemde distal transvers kolon,inen kolon, sigmoid, rektum ve anal kanal üst kısmını meydana getirir. Kloaka, ürorektal septum ile iki kısma ayrılır. Bu septum, kloakayı rektum ve anal kanal ile ürogenital sinüs olmak üzere iki bölüme ayırır. Anal membran 8. hafta sonunda yırtılır ve amnion sıvısıyla anal kanal distali temas eder böylece anüs meydana gelir.

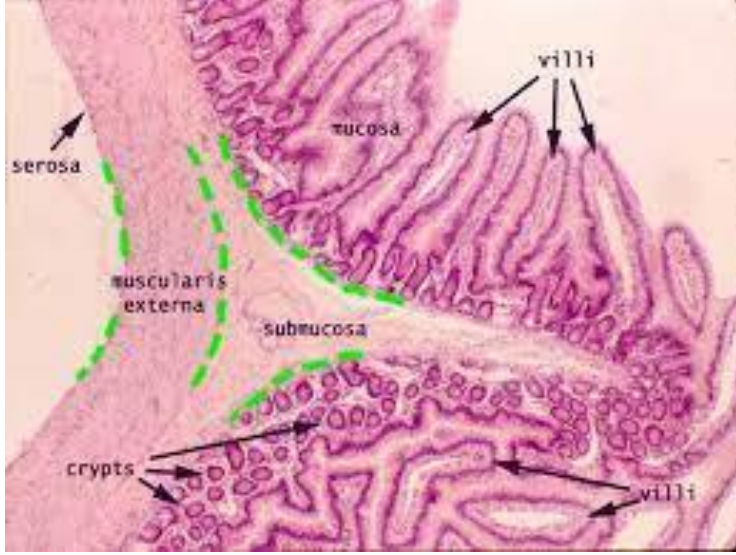
2.2.HİSTOLOJİ

Bağırsak duvarı mukoza,submukoza,muskularis propria(iç sirküler -dış longitudinal tabaka) ve seroza (adventisya) olmak üzere dört ayrı katmandan oluşur.En içteki katman olan mukoza;epitel,lamina propria,muskularis mukoza tabakalarına ayrılır.



Şekil 1 : İnce Bağırsak Histolojik Kesit

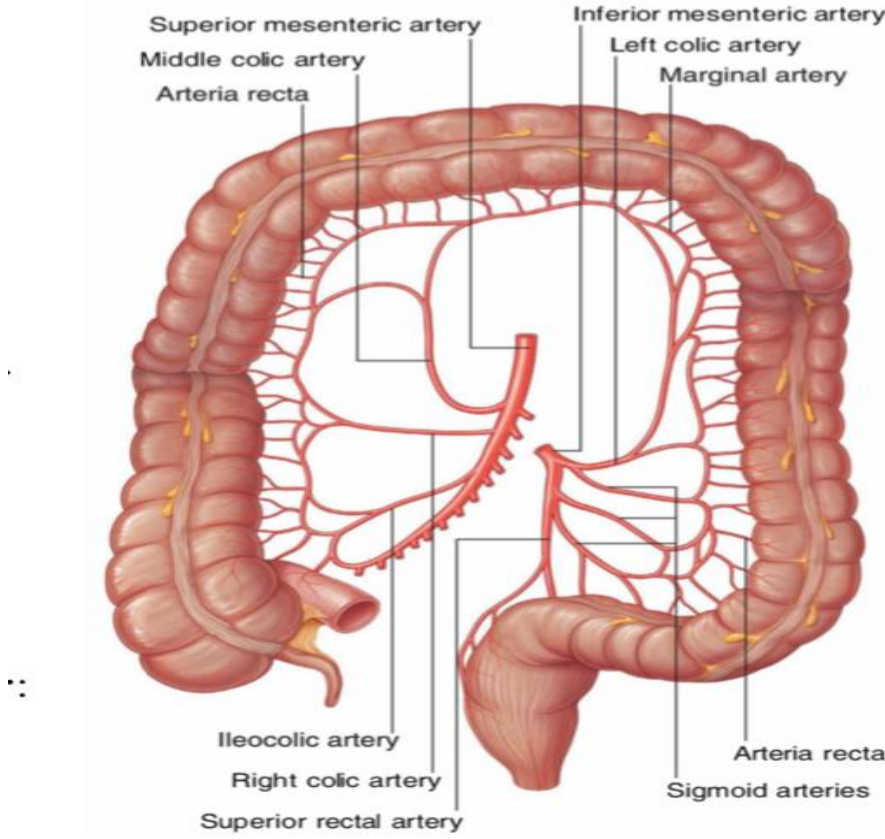
Epitel lümeneye açılan kısımdır. Absorbsiyon ve sekresyonda görev alır. İnce barsak epitelini hızlı yenilenebilmesi sayesinde vücudun en dinamik dokularındandır. Yüksek hücresel turnoverı mukozal dayanıklılığı artırır ancak radyasyon ve kemoterapi gibi tedavi formlarına da duyarlı hale getirir (10). Epitel hemen üzerinde lamina propria vardır. Bu katmanı bağ dokusu ve heterojen hücre topluluğu oluşturur. Epitel ile kan ve lenfatik damarlardan zengin olan Lamina propria tabakası villusları oluşturur. Villuslar absorpsiyonda büyük öneme sahip olan lümeneye uzanan parmaklı çıkıntılardır. Gelişim sırasında kalınbağırsakta da daha geniş ve yassı olarak ortaya çıkan villuslar villus uçlarının kalınlaşması sonucunda silinip kaybolurlar (11). Mukoza tabakası submukozadan en dışta yer alan muskularis mukozayla ayrılır. Submukoza geniş vasküler ve lenfatik ağı sahiptir. Meissner pleksusu ganglion hücreleri bu planda bulunmaktadır. Auerbach pleksusu ganglion hücreleri yine buradadır. Seroza ise en dış katmanı oluşturur ve visseral peritonun bir bileşeni olarak mezotelyal hücreleri içerir (10).



Şekil 2 : Bağırsak Histolojik Kesit Mikroskopik Görüntüsü

2.3.İNCE BAĞIRSAK VE KOLON VASKÜLER ANATOMİSİ

İnce bağırsak ve kolonun vasküler dolaşımında rol oynayan üç ana damar; Çölyak Arter (ÇA),Süperior Mezenterik Arter (SMA),İnferior Mezenterik Arter (İMA) Aortadan çıkmaktadır. ÇA, aortik hiatusun hemen altında abdominal aortadan ayrılır ve Sol Gastrik arter ,Splenic arter,Hepatica Kommunis olmak üzere üç ana dala ayrılır. SMA Aortadan pankreas boynu hizasında çıkar ve dört ana dal verir.Bu dallar ;inferior pankreatikoduodenal arter, orta kolik arter, sağ kolik arter ve ileokolik arterdir. Jejunum ve ileumun beslenmesine katkıda bulunan küçük dallar ise SMA nın bu ana dallarından gelir.İMA aortik bifurkasyonun hemen 3-5 cm proksimalinden çıkar ve Sol kolik arter,Sigmoid arter ve Süperior rektal arter olmak üzere 3 ana dala ayrılır (12-13).



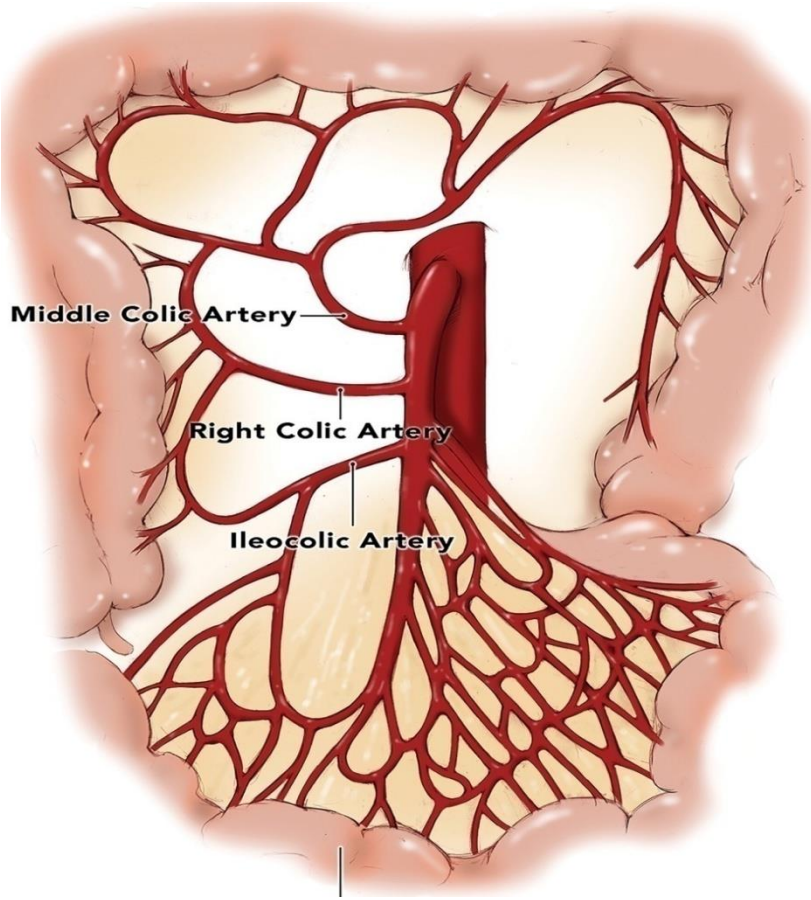
Şekil 3 : SMA ve İMA Anatomisi

Vasküler anatomi insanlar arasında varyasyonlar gösterebilir. Bu farklılıklarının embriyolojik sapmalardan ileri geldiği bilinmektedir. Abdominal aorta ve dallarının anatomik varyasyonlarının bilinmesi cerrahilerden önce ameliyatı planlama ve uygulama açısından önem taşımaktadır. Özellikle laparoskopik cerrahilerde bu varyasyonların bilinmesi ve daha dikkatli incelenmesi gerekir (12).

2.3.1. Süperior Mezenterik Arter (SMA)

L1 düzeyinde abdominal aortadan çıkar. İlk dalı inferior pankreatikoduodenal arterdir. Bundan sonraki dalı A. Kolika Media dalıdır. Çıkış yerinden Hepatik fleksuraya doğru döner ve sağ-sol dallarına ayrılır. Sağ tarafta Sağ kolik arterle, sol tarafta Sol kolik arterle anastomoz yaparak Marjinal arteri meydana getirir. Drummond arkı bir marjinal arter olup kolon duvarına yakın ve paralel seyrederek vasa rectaları verir (14). Drummond marjinal arterin splenik fleksura yakınında

olan, SMA ve İMA arasındaki anastomozun oluşturduğu kısmına Riolan arkı denir. Kolon bazı bölgelerinde ise birbiriyle anastomoz yapmayan major arterler arasında kalıp ,beslenmesi kollaterallere bağlı olan ,hipoperfüzyon durumlarında iskemiye son derece açık olan Watershed alanları bulunur.Splenik fleksurada yeralan Griffith Noktası ,Rektosigmoid bileşkede yeralan Sudek noktası bu alanlara örnektir (1).SMA terminal dalı ileokolik arterdir.Bu arterin superior dalı yukarı çıkarak Sağ kolik arter dallarıyla anastomoz yaparken inferior dalı Apendiküler arter ,çekal ve ileal dalları verir.SMA ana dallarıyla birlikte 4-6 adet ileal ve jejunal dallar verir.



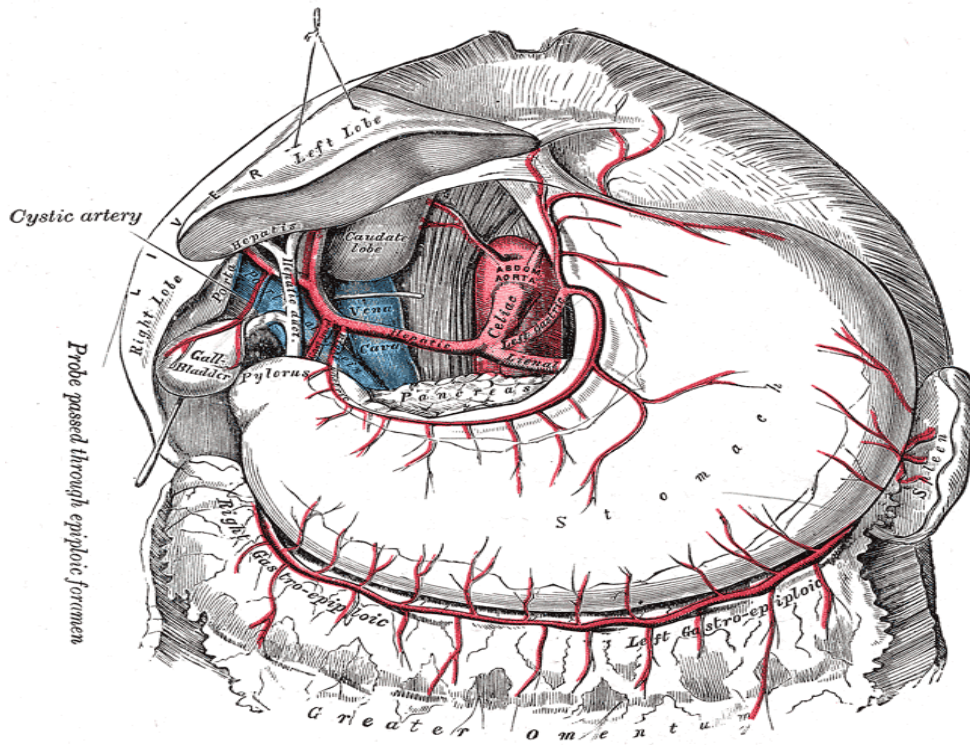
Şekil 4 :SMA' nın Dalları

2.3.2.Çölyak Arter (ÇA)

Çölyak arter hiatus aorticus hemen altından abdominal aortadan ayrılan 1-3 cm uzunlukta 5-8 mm genişlikte ilk visseral daldır.Common hepatic arter,sol gastrik arter ve splenik arter olmak

üzere 3 dala ayrılır.Komşuluğunda diyafragma krusları,mide kardia kısmı,bursa omentalis,splenik ven,pankreas ve çölyak gangilon vardır (15). Özefagus alt kısmı,Mide,dalak,pankreas,karaciğer,duodenumun proksimal kısmı ÇA' den beslenir.ÇA dalları çeşitli anatomik varyasyonlar gösterebilir ÇA 'in 3 ana dalının varlığı %86 oranında izlenirken, dallardan sadece ikisinin bulunması % 12 ' dir (16).

ÇA trombozu nadir görülen bir durumdur.İleri yaş,pıhtılaşma bozuklukları,cerrahi travma,ateroskleroz,pankreatit ve konjenital anomaliler sonucu görülme sıklığı artabilir (17).



Şekil 5 : ÇA ve Dalları

2.3.3.İnferior Mezenterik Arter (İMA)

L3 düzeyinde abdominal aortadan ayrılır.Sol kolik arter,sigmoidal arter ve süperior rektal arter dallarını verir.Distal transvers kolon ,inen kolon ,sigmoid kolon ve rektumun proksimal kısmını besler.

2.3.4.Kollateral Dolaşım

A ve SMA' dan herhangi birinde olan tıkanıklık durumunda kollateral dolaşımın en önemli üyelerinden biri olan pankreatikoduodenal arterler büyük görev görür (18).Hepatik arter yoluyla gastroduodenal artere gelen kan akımı, pankreatikoduodenal ark sayesinde SMA tıkanıklığını bypass ederek yeniden SMA'ya akım sağlar (19).Buhler kollaterali ise popülasyonda %3 oranla çok az sayıda olan A ve SMA arasında direkt akım sağlayan bir anastomotik arterdir.Embriyolojik gelişim sırasında ventral planda yeralan anastomozun oblitere olmamış kalıntısı olduğu düşünülür (20).Hem A hem SMA tıkanıklığında ise İMA 'nın Riolan arkı sayesinde yeniden kan akımı sağlanır.Bu durum marijnal arterler yoluyla orta kolik ve pankreatikoduodenal artere iletilen akım sayesinde olur (19). İMA tıkanıklığı durumunda mevcut kollaterallerin yanı sıra İnternal iliak arterden gelen kollateraller de beslenmeye katkıda bulunur (21).

2.4.MEZENTER İSKEMİ VE REPERFÜZYON HASARI

2.4.1.Mezenterik İskemi

Akut mezenter iskemi bağırsağı giden kan akımının kesilmesiyle oluşan, iskemiye ve ikincil inflamatuvar değişikliklere bağlı ortaya çıkan bir hastalık grubudur.Tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen mortalite oranı hala yüksektir.Semptomların atipik olması ,etkilediğı hasta grubunun genelde komorbiditesi yüksek riskli grup olması ve tanı testlerinin iskemi oturup klinik belirdikten sonra yardımcı olabilmesi bu hastalığın mortalitesini yüksek kılmaktadır (22). Ateroskleroz, mezenterik arter embolisi, vazospazm ve mezenterik ven trombozu gibi nedenlere bağlı olarak mezenterik vasküler yetmezlik sonucu intestinal kan akımı bozulmaktadır. Barsaklarda nekroz oluşmadan önce uygun tedavi ile dolaşımın yeniden sağlanması , şüphe ve erken tanı ile mümkün olacak ve prognoz iyileşecektir.Tanının gecikmesi halinde mortalite %50-%80 arasındadır. .Mezenter iskemi 4 ana grupta toplanır;

- Mezenterik arter embolisi
- Mezenterik arter trombozu
- Mezenterik ven trombozu
- Non oklüziv mezenter iskemi

Akut mezenterik arter iskemisinde ana patoloji barsağa giden kan akımının ani olarak azalması veya durmasına bağlı olarak gelişen bağırsak hipoperfüzyonudur. Genelde en sık neden yaklaşık %50 emboli kaynaklıdır. Arter lümeninin tama yakın veya kısmen tıkanmasıyla gerçekleşmektedir (23). Mezenterik emboliler, atriyal fibrilasyon, ritim bozuklukları, kalp yetmezliği veya endokardit gibi miyokard disfonksiyonu gibi sebeplerle ilişkili olabilir. Emboli nadiren de olsa aterosklerotik aortadan kaynaklanabilir. Emboli tipik olarak daralmış geçiş bölgelerine yerleşir. Superior mezenterik arterin aorttan çıkış açısının dar olması sebebiyle SMA embolileri daha sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Arterin çoğunlukla proksimal kesiminde 3-10 cm arası mesafede yerleşen emboliler sebebiyle proksimal jejunum ve kolon genelde korunmaktadır (24).

Akut mezenter iskemi vakaları yaklaşık %25 oranında ise mezenterik arter trombozu nedenli olmaktadır. En sık olarak SMA ve ÇA aortadan çıkış yeri yakınında meydana gelmektedir (23). SMA trombozu zemininde genelde darlığa yol açan ve önceden vasküler yapılarda varolan aterosklerotik plaklar vardır. Bu plaklar kronik zeminde ilerlemeye devam ederken beraberinde kollateral oluşumunu da destekleyecektir. Böylece semptomatik mezenterik arter trombozu oluşabilmesi adına en az iki majör arter trombozu olması gerekecektir. (SMA kronik darlığına ÇA trombozunun eşlik etmesi gibi)

2.4.1.1. Mezenter İskemide Tanı

Akut mezenter iskemi (AMI), hızlı teşhis ve tedavi gerektiren ,erken tanı almadığı takdirde mortalite oranı yüksek vasküler bir acildir. AMI, etiyolojiye ve müdahale bağlı olarak %30 ila %90 arasında bir mortaliteye sahiptir (25). Mezenter iskemide tanının gecikmesi durumunda ilerleyen süreçte; iskemi, transmural nekroz, bağırsak bariyerinde bozulma, bakteriyel translokasyon ve akabinde çoklu organ yetmezliği gelişir. Hastalığın prezentasyonu altta yatan nedene bağlı olmakla birlikte ; göbek çevresinde veya lokalize edilemeyen fizik muayeneyle uyumsuz karın ağrısı, kusma ,ishal, iştahsızlık veya obstruksiyon bulgularıyla da kendini gösterebilir.

Arteriyal emboli/tromboz kaynaklı AMİ olgularında klinik hızlı kötüleşir. NOMİ ve Mezenter ven trombozu kaynaklı iskemilerde semptomlar daha uzun sürelidir ve klinik yavaş başlangıçlıdır.

2.4.1.1.1.Laboratuvar Tetkikleri

Yüksek C-reaktif protein, lökositoz , metabolik asidoz , yüksek D-dimerlere sahip olmaları olasıdır (26-27). Aynı zamanda yüksek laktata sahip olup hiperkalemik olabilirler. Genellikle bu belirteçlerin enflamasyon ve hücrel hasara cevap olarak plazmadaki seviyeleri artar.Klinik değerlendirmede bu belirteçlerin seri ölçümlerle takip edilmeleri daha kullanışlı olabilir (28). Dokuya giden oksijen miktarının azalması veya dokunun oksijeni etkili kullanamaması durumlarında yükselen laktatın normal seviyesi 1mmol/l olarak kabul edilirken,4 mmol/l yüksek riskli durumları işaret eder.Yükselmiş laktat, eşlik eden bağırsak nekrozu ve kötü sonuç ile ilişkili geç bir bulgudur (duyarlılık %90-96, özgüllük %60-87) (29).

İntestinal dokularda gelişen iskemik hasar sonucu fosforun dolaşıma geçişi artır.Renal ve hepatik fosfor klirensinde azalmanın da eşlik etmesiyle plazmadaki fosfor seviyeleri yükselir.R.Güloğlu ve ark.'nın ratlar üzerinde yaptığı hayvan deneyi çalışmasında 2 saat sonrasında P seviyelerinde istatistiki olarak anlamlı artış olduğu ve bu artışın ilerleyen saatlerde devam ettiği gözlenmiştir (30).

LDH 'ın 5 izoenzimi vardır.En yaygın bulunanı LDH 3 tür.Seromuskuler hatta yerleşmiş olmalarından dolayı iskemi sonrası yükselme eğilimindedirler.Hücre içinde bulunan miktarlarının plazmaya göre belirgin yüksek olması neticesinde minimal düzeyde olan hücrel hasar durumlarında bile plazma seviyeleri hızlı bir artış gösterir.

Sitokinlere cevap olarak sentezlenen ve başlıca sentez yeri karaciğer olan CRP ; SAA (Serum Amiloid A),Haptoglobulin,Fibrinojen ,Seruloplazmin gibi bir pozitif akut faz reaktanıdır.CRP kompleman sistemi aktive ederek Fagosit adheransını hızlandırır.Nekrotik hücrelerin ve patojenik mikroorganizmaların dokudan uzaklaştırılmasına hizmet eder.(31)

Lökosit; lenfosit ve granülositleri ortak bir çatı altında toplayarak vücutta oluşan hasar veya patojenlere karşı organizmayı koruyan bağışıklık sisteminin temel elemanıdır.Lenfositler T ve B lenfosit gruplarına ayrılır ve görev görmek için patojenler tarafından uyarılmaya ihtiyaç gösterir.Bu uyarılma sonucunda ana patojeni hedefleyen spesifik molekülleri sentezleyerek görev görür.Granülositler; nötrofil,eozinofil,bazofil ,mast hücreleri,fagosit,monosit-makrofajları kapsamaktadır.Lenfositlerden farklı olarak aktive olmak için herhangi patojen veya hedef moleküle ihtiyaç duymazlar. Tamkan sayımında nötrofil ve lenfosit sayıları kullanılarak hesaplanan NLO (Nötrofil /lenfosit oranı) subklinik inflamasyon göstergesidir (32). Akut enflamasyon döneminde Nötrofil sayılarında artış gözlenirken fizyolojik strese bağlı

lenfosit sayılarında düşüş olur.Böylece NLO inflamatuvar yanıtın bir belirteci olarak düşünülür (33).

2.4.1.1.2.Görüntüleme Tetkikleri

AMİ tanısında plazma biyobelirteçleri spesifik olmasalar da klinik şüphe oluşturmaları sayesinde ileri görüntüleme tetkiki ihtiyacına işaret edeceklerdir.Bu yolda radyografi, ultrason,çok kesitli BT,Endoskopi gibi çeşitli görüntüleme tetkikleri kullanılmıştır.Karın ağrısı olan hastalarda sıklıkla düz batın grafileri ilk sırada tercih edilmiştir ancak rolleri kısıtlıdır.Çünkü intraperitoneal serbest hava,barsak obstruksiyonu, pneumatosis intestinalis gibi barsak enfarktı geliştiği zaman ortaya çıkan bulguları göstermede ancak yardımcı olabileceklerdir (34).

USG ile AMİ erken dönemde arteriyel oklüzyonlu olgularda SMA tıkanıklığını göstermede faydalı olabilir.İleri dönemde segmental mural kalınlaşma,portal vende gaz,intramural gazı gösterir ancak bağırsakta biriken gaz aynı zamanda ultrasonografik olarak teknik açıdan değerlendirmeyi de zorlaştırır (35). Eğer BT varsa AMİ'de ultrason tavsiye edilmez. Teşhis koyarken sınırlı etkinliktedir ve zaman alıcıdır .

Gadolinyum ile uygulanan MR proksimal yerleşimli ÇA ve SMA tıkanıklıklarında elverişli olabilir ancak distal lokalizasyonlu oklüzyonlarda faydasız olacaktır (36).

BT Anjiyografi altın standart görüntüleme yöntemidir.Anjiyografinin aksine yaygın olarak kullanılabilir ve non- invazivdir.Başka bir avantajı ise çevre organ ve dokuları da görüntüleyerek yardımcı bulgular verir. AMİ tanısında BT arteriyel ve venöz olmak üzere çift fazda uygulanmalıdır (37).Arteriyel faz vasküler patolojinin elde edilmesinin yanısıra mezenterik arterlerle birlikte kollateral dolaşım ayrıntılı sunumunu da sağlar.Venöz fazda ise bağırsak duvarı ve solid organ perfüzyonu hakkında bilgi elde edilir (38).

2.4.1.2.İskemide Patofizyoloji

İntestinal kan akımı intrensek ve ekstrensek regülasyon mekanizmalarıyla yönetilir.Damara gelen kan miktarıyla paralel doğrultuda kan basıncı artar ve damar duvarında yer alan reseptörler tarafından gerilim algılanarak vazodilatasyon sağlanır.Damara gelen kan akımı azaldığında bu durum yine aynı reseptörler tarafından algılanıp kan basıncını bazal aralıkta tutabilmek amacıyla vazokontrüksiyon sağlanır.Buna myojenik otoresülasyon denir.Myojenik otoresülasyon intrensek regülasyon mekanizmalarına örnektir.

Vazopressin, Anjiotensin II, Digoksin, Fenilefrin ile kan akımında azalma gözlenirken; Papaverin, Nitrik oksit, Dobutamin gibi ajanlar ile kan akımında artış olması intestinal kan akımı üzerinde hormonal yolla yönetilen bir ekstrensek regülasyon mekanizmasıdır (39). Bütün bu regülasyon mekanizmaları hücre dolaşımının yeterli olup, damar duvarının tabi olmasıyla etkin olarak görev görür.

Oksijen etkin dolaşımın temel amacıdır ve hücre fonksiyonlarının korunması için ihtiyaçtır. Oksijen yokluğunda hücre fonksiyonları bozulur. Hücre içi asidoz gelişir. Kapiller permeabilite artışı akabinde intestinal ödem oluşur. Aynı zamanda mukozal bariyer bozulur ve bakteriyel translokasyona zemin hazırlanır. Dokulara yeterli oksijen sağlanamaması durumunda regülasyon mekanizmalarının da bozulduğu hücre ölümüyle sonuçlanan bir dizi reaksiyon gerçekleşir. Bu süreçte oluşan yıkım ürünleri, sitokinler ve bakteriyel toksinler portal dolaşıma katılarak sistemik etkilere sebep olurlar; böylece iskemik dokudaki inflamatuvar cevabın şiddeti, uzak organlarda da aynı şiddette olabilir (40).

2.4.1.3. İskemide Klinik

AMİ' de genel olarak klasik sunum fizik muayene bulgularıyla orantısız karın ağrısı şeklinde olur. Hastaların sadece üçte biri klasik karın ağrısı, gaitada kan pozitifliği, ateş ile başvurur. (41). Bağırsakta tam kat tutulum olana dek periton irritasyonu azdır ve buna bağlı olarak palpasyonla hassasiyet minimal düzeyde alınabilir. Etiyolojide SMA embolisi olan olgularda yerleşik kollateral dolaşımın olmamasına bağlı olarak gidişat hızlıdır ve prodromal dönem belirgin değildir. Buna bağlı klinik bulgular daha agresif seyredebilir (42). Ağrı başlamasından sonra bulantı, kusma ve ani bağırsak boşalması görülebilir. Bunun devamında gelişen dehidrasyon ve üçüncü boşluklara olan sıvı kaybıyla taşikardi, takipne, mental konfüzyon, dolaşım kollapsı gelişebilir.

MVT (Mezenterik venöz tromboz) etyolojisinde gelişen AMİ'li olgularda ise genelde başvurudan önceki dönemde yemek sonrası karın ağrısı (intestinal anjina), kilo kaybı, yemek yeme korkusu vardır. Bunlar ilerleyen dönemde aterosklerotik zeminde gelişebilecek akut mezenter iskemisi için uyarıcı semptomlar niteliğindedir. Anoreksiya ve diyare ile ilgili nonspesifik yaygın karın ağrısı olabilir ve genel olarak alt kadranda kendini gösterir (43). Bu grupta yer alan AMİ olgularında yaşlı hastaların anlamlı olarak daha yüksek oranda olduğu görülür (36).

Mezenter iskemi hangi nedene bağılı olarak gelişirse gelişsin ortak sonuç bağırsak enfarktüsü olup nihayetinde peritoneal belirltiler,hemodinamik instabilite,sepsis ve çoklu organ yetmezliği gelişecektir (43).

2.4.2.Reperfüzyon

İskemiye maruz kalmış dokuların fizyolojik süreçler,mekanik müdahaleler veya farmakolojik ajanlarla yeniden kanlanmasına reperfüzyon denilir. Çeşitli fonksiyonları sürdürmek adına oksijene ihtiyaç duyulan iskemik dokuya oksijenin ani girişiyle bir reaksiyon zinciri oluşur.

İskemik dokuların reperfüzyonu sıklıkla, arteriyollerde dilatasyon, artmış sıvı filtrasyonu , kapillerlerde lökosit tıkanması ,postkapiller venüllerde plazma proteini ekstravazasyonu şeklinde prezente olan mikrovasküler disfonksiyon ile ilişkilidir.(44) I/R hasarıyla doğan vasküler değişiklikleri tanımlama ve bu sürecin altında yatan mekanizmaları belirlemek birçok araştırmanın amacı olmuştur.Bu araştırmalar damar duvarındaki moleküler ve biyokimyasal değişiklikleri açığa çıkarmıştır (45) .Reperfüzyon sonrası ilk dönemde endotel hücrelerinde daha fazla oksijen radikali üretilirken nitrik oksit üretiminde azalma olur.Süperoksit ve Nitrik oksit arasında oluşan bu dengesizlikle beraber adezyon moleküllerinde artış gelişir.Bu süreçte salınan mediyatörler iskemi etkisi altında olmayan uzak organ endotel hücrelerinde de aktivasyona sebep olur.Reperfüzyon sürecinde verilen bu uzak yanıt ,gelişebilecek bir çoklu organ yetmezliği sendromunu açıklamada yardımcı olacaktır.

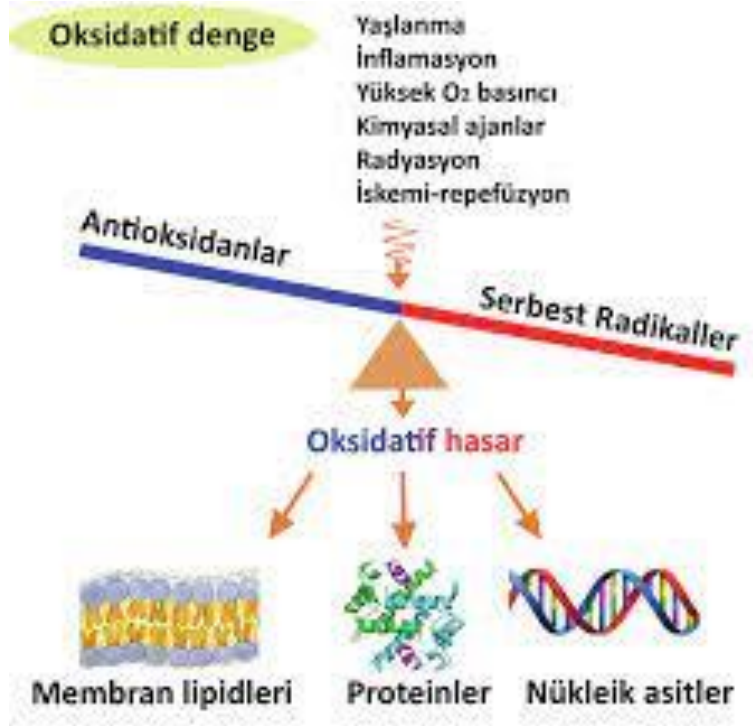
Güncel çalışmalarda, iskemi sonrası dokuya giden kan akımının yeniden sağlanması anlamına gelen reperfüzyonun iskemik organları daha fazla nekroz riskine sokabileceği ve böylelikle fonksiyonun geri dönmesini sınırlandırabileceği gösterilmiştir (40).

2.4.2.1.Oksidatif Hasar

Serbest radikaller , yapısında en az bir tane eşlenmemiş elektron bulundurması sebebiyle kararsız halde olan ve diğer hücre bileşenleriyle tepkimelere açık olan atom veya molekülleri ifade eder (46).Serbest oksijen radikalleri (SOR) ise oksijenli solunum metabolizması esnasında meydana gelen radikallerdir.SOR vücutta bulunan oksijen varlığında çevresel faktörlerin etkisiyle sürekli üretilir ancak hem üretiminin az olması hem de detoksifiye edici mekanizmalar sayesinde anlamlı seviyede oksidatif hasar meydana gelmez (47).

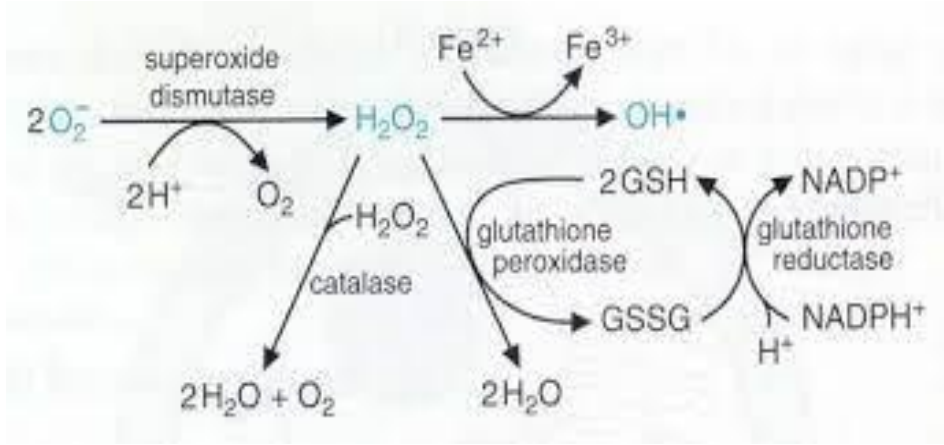
İskemik dokuya yeniden kan akımının sağlanmasıyla çok miktarda serbest oksijen radikali oluşur .Aerobik metabolizmada oluşan bu serbest oksijen radikalleri (SOR) ve antioksidan

mekanizma arasında dengenin SOR lehine bozulması durumunda oksidatif hasar meydana gelir.



Şekil 6 : Oksidatif Denge

SOR genel olarak lipid peroksidasyonunun son ürünlerinden olan malondialdehit gibi toksik ve reaktif metabolitlerin salınımını indüklemek için çoklu doymamış yağ asitleri ile reaksiyona girer. Bu toksik metabolitler ise çeşitli hücresel bileşenlerin fonksiyonel gruplarıyla etkileşime girerek hasar mekanizmasını aktifleştirir. Hücreler A, C, E vitaminleri, Glutasyon ve antioksidan enzimler gibi detoksifiye edici mekanizmalar sayesinde bu oksidatif hasara karşı kendini korur (48).



Şekil 7: Oksidatif Reaksiyon Basamakları

2.4.2.2. Antioksidan Savunma

Vücutta gerçekleşen metabolik ,fizyolojik ve patolojik süreçler esnasında serbest oksijen radikalleri(SOR) üretilir. Antioksidan moleküller bu radikallerin oluşumunu önleyerek veya ayrışmalarını kolaylaştırarak doku hasarını önlerler. SOR tüm hücrel bileşenlere zarar verebilecek gelişigüzel birçok reaksiyona girme kapasitesi barındırdığından hem endojen hem eksojen geniş bir antioksidan yelpazesine ihtiyaç vardır. Bu antioksidanlar ; detoksifiye edici enzimler ,geçiş metali bağlayıcı proteinler,zincir kıran antioksidanlar olmak üzere çeşitli gruplara ayrılabilir (49).

Detoksifiye edici enzimler; Glutasyon peroksidaz,Katalaz,Süperoksit Dismutaz,Glutasyon Redüktaz örnek verilebilir.

Zincir kırıcı antioksidanlar bir radikalle elektron alışverişinde bulunarak eşleşmemiş elektronu ortadan kaldıran ve radikali kararlı hale getiren moleküllerdir.

Ferritin, transferrin, laktoferrin ve seruloplazmin ise geçiş metali bağlayıcı proteinlere örnektir. Bu grup antioksidanlar oksijen radikali oluşum basamaklarında demir ve bakırı tecrit ederek reaksiyonun ilerleyişinde engelleyici rol oynarlar (49).

Farklı antioksidanların serumda bulunan konsantrasyonları ayrı ayrı ölçülebilir. Ancak bu durum yoğun emek isteyen ve fazla zaman gerektiren birçok karmaşık teknik kullanılmasını gerektirir. Antioksidan etkilerin ayrı ayrı ölçülmesi pek pratik bir yöntem olmadığından bir organizmanın toplam antioksidan kapasitesi ölçülebilir (TAS) (50). Aynı durum oksidan

moleküller için de geçerlidir.Farklı moleküllerin ayrı ayrı oksidan özelliklerinin ölçülmesi yerine toplam oksidan kapasite (TOS) şeklinde tek çatı altında toplanabilir.TOS/TAS oranı ise Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) olarak adlandırılır ve oksidatif yükün göstergesidir.

2.5.ALFA LİPOİK ASİT (ALA)

Alfa lipoik asit(ALA) insan vücudunda karaciğerde çok az miktarda sentezlenen doğal bir antioksidandır.Yapısı 1,2 ditiyolen-3 pentanoik asit olarak tanımlanır (51).İlk olarak 1930 yılında keşfedilen ALA ,1951 yılında 100 kg karaciğer dokusundan 30 mg saflaştırılmıştır (52). Lipoik asit metabolizmada enerji üretim basamaklarında yer alan piruvat dehidrojenaz ve a-ketoglutarat dehidrojenaz gibi mitokondriyal enzimler için kofaktör olarak görev yapar.Vücutta sentezlenmesinin yanı sıra bazı yiyeceklerde de bulunur.Bitkilerden en fazla lipoik asit içerenlere ; ıspanak ,brokoli,domates örnek verilebilir. Hayvanlarda ;karaciğer ,böbrek ve kalp en çok bulunduğu dokulardır (52).Lipid ve sulu ortamda çözünebilen Lipoik asit bağırsaklardan kolaylıkla emilir ve hücrel reaksiyonlar sonucunda dihidrolipoik asite indirgenir.İndirgenmiş formu en iyi antioksidan formu olarak kabul edilir.ALA geçiş metallerine bağlanarak stabil kompleksler oluşturur.Mangan,bakır ,çinko,kurşun gibi ağır metalleri bu yolla yok etmektedir (53).Ayrıca Glutasyon gibi diğer antioksidanların sentezinin düzenlenmesinde ve rejenarasyonunda ,hücrel transkripsiyon faktörlerinin aktivitelerinin düzenlenmesinde görev almaktadır.Görülmektedir ki ALA hem metabolik süreçlerde koenzim olarak görev yapmakta hem antioksidan özellik göstermektedir (53- 54).Tüm bu durumlar doğrultusunda ALA 'nın vücuttaki inflamatuvar durumları iyileştirdiği düşünülmektedir.Çalışmamızda ALA 'nın bariz antioksidan etkilerinin yanında antiinflamatuvar etkileri ve iskemik parametreler üzerinde olabilecek pozitif etkinliği araştırılmıştır.

2.6.HEPARİN

2.6.1. Heparinin Tarihçesi

Tromboz damar hasarına bağlı olarak gelişen kanamayı durdurmak için ortaya çıkan normal hemostatik cevabın bir parçasıdır. Bu oluşan trombüs zaten daralmış olan bir damarı tıkayabilir ve patolojik bir sürece hizmet edebilir (55).Heparin uzun yıllardır klinikte trombüs oluşumunu engellemek amacıyla kullanılmaktadır. Antikoagülanlar arasında en sık kullanılan heparin, bir rastlantı sonucu keşfedildi (56).Tıp öğrencisi olduğu dönemde Jay Mclean 1916 yılında kalp ve karaciğer dokularından kanın pıhtılaşmasını engelleyen yağda çözünebilen maddeleri tespit etti.1918 de ise Howell ve yine bir tıp öğrencisi olan L. Emmett Holt bu antikoagülanı izole

ederek karaciğerde sentezlenmesi üzerine Hepar terimini kullandı. (57). Best (Toronto) ve Jorpes (Stockholm) ekipleri heparini daha da geliştirdi. 1971 sonrası dönemde postoperatif trombozun önlenmesi amacıyla rutin kullanımı yaygınlaştı. 1976'da üç ekip tarafından heparinin spesifik bir kısmının antitrombine bağlandığı bulundu. Lindahl (Stockholm) ve Casu (Milano) ekipleri bu bağlanmadan sorumlu pentasakkarit yapısını belirledi. 1983 te Choay ekibinden (Paris) Petitou sentez aşamalarını ortaya koydu (58).

2.6.2. Standart Heparin(SH)

Düşük Molekül ağırlıklı(DMAH) ve standart(fraksiyone olmamış)(SH) olmak üzere iki gruba ayrılır. Standart heparin, domuz bağırsak veya sığır akciğeriden elde edilir. Ağırlığı yaklaşık ortalama 12.000 moleküldür . Yarı ömrü ortalama 1-3 saattir (56).

Heparin biyosentezi esas olarak mast hücrelerinin endoplazmik retikulumunda ve Golgi aparatında meydana gelir.Sentez yolunda görevli toplam 12 adet enzim vardır (59).Heparinin antikoagülan etkisi Antitrombinin(AT) katılımına ihtiyaç duyar.AT ve pıhtılaşma proteazları arasında gerçekleşen reaksiyonları yaklaşık olarak 2000 kat hızlandıran heparin ,fibrin oluşumunu etkin bir şekilde önler (60).AT ile bağlanmasının ardından faktör Xa'yı inaktive eder.AT üzerinden aktivasyon gösterdiği için bir indirekt trombin inhibitörü olarak kabul edilir. Trombin inhibisyonu dışında FXIa, FXa ve FIXa'yı da inhibe etmektedir. İntravenöz infüzyon veya subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanır. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) ile etkinliği izlenebilir ve Protamin sülfat ile tamamen nötralize edilebilir (61) Uzun süre ve yüksek doz kullanımında trombositopeni,trombosit agregasyonu, üçüncü boşluklara spontan kanama ve osteoporoza neden olabilir (62).

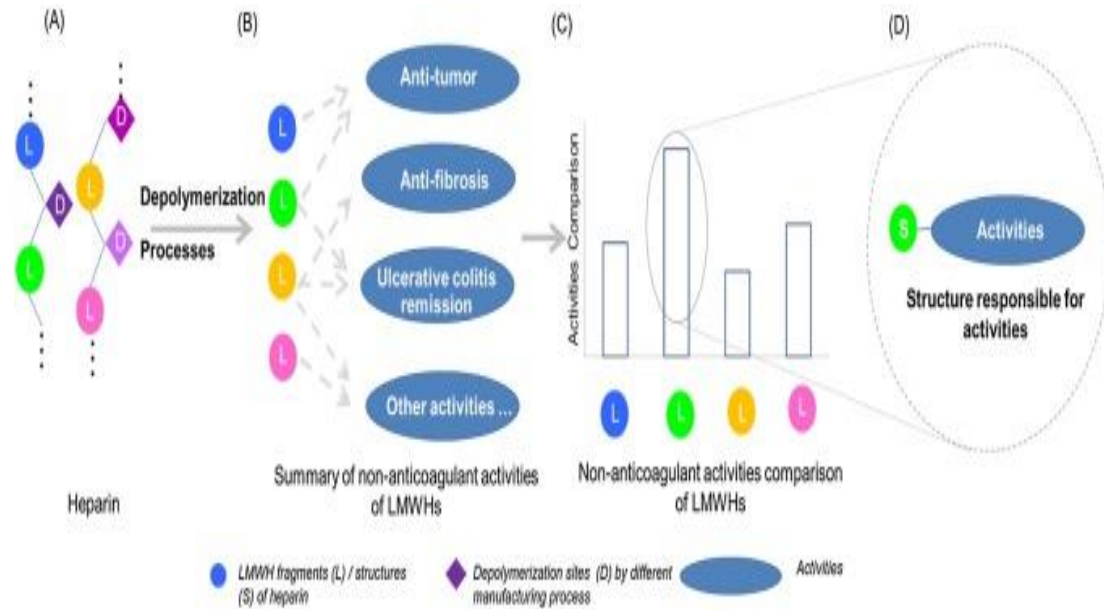
2.6.3. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH)

Unfraksiyone heparinin depolimerizasyonu ile elde edilir.Ortalama ağırlığı 5000 daltondur ve yarı ömrü yaklaşık olarak 5-6 saattir.DMAH ' ler daha uzun bir yarı ömre,daha iyi biyoyararlanıma ve SH 'lere göre daha öngörülebilir farmakokinetik etkiye sahiptirler (63).DMAH 'ler SH ' e göre depolimerizasyona uğramaları sebebiyle daha kısa zincir yapısına sahiptir.SH' in uzun zincir yapısı spesifik olmayan gereksiz tepkimeleri de beraberinde getirecektir Bu gereksiz faaliyetleri kodlayan bölgeler heparinin depolimerizasyonu ile uzaklaştırılmıştır (64).DMAH' ler ile ilgili çalışmalar 1970-1980 yılları arasında hız kazanmıştır.DMAH ,SH ile kıyaslandığında aPTZ' yi uzatma etkisi düşük olmasına rağmen eşit antitrombotik etki vardır , faktör Xa'yı inhibe etme özelliği de korunmuştur (65).SH ' e göre

daha az kanama ve daha az trombositopeni yapma eğilimindedirler. Bu sebeple doz ayarlaması ve takibi daha kolaydır. Tedavi takibi için herhangi bir testle izlenmesine gerek yoktur (56). Heparine bağlı trombositopeninin gecikmiş teşhisini önlemek için trombosit sayısı uygulamanın erken aşamalarında izlenmelidir (66). Atılımının böbrekten olması sebebiyle böbrek yetmezliği durumlarında biriken DMAH kanama için mevcut riski artıracak olup laboratuvar takibi yapılması uygun olur (56). DMAH'ler de heparin gibi plasentayı geçmez ve gebelikle ilişkili VTE'nin önlenmesinde tercih edilen ilaçlardır (66).

DMAH 'lerin iyi bilinen antikoagülan özelliklerinin dışında çok çeşitli antiinflamatuvar etkiler sergiledikleri yapılan çalışmalar neticesinde bildirilmiştir. Bu antiinflamatuvar etkilere ; diyabet gibi kronik hastalık komplikasyonlarında, malignitelerde, ülseratif kolit gibi inflamatuvar hastalıklarda ve viral enfeksiyonlardaki etkinlikleri örnek olarak verilebilir (64).

Hochart ve ark. yapmış olduğu çalışmada heparin ve türevlerinin inflamatuvar süreçleri yavaşlattığı görülmüştür. Heparinlerin proinflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltarak kronik inflamatuvar hastalıklarda potansiyel bir inhibitör ajanı temsil edebileceği düşünülmüştür (67).



Şekil 8 : Heparin Antikoagülan Dışı Etkileri

3-GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu (HADYEK) tarafından 30.12.2022 tarihinde incelendi. Projenin hazırlanmasında HADYEK yönerge ilkelerine uygun olduğu bildirildi ve 2022-076 onay numarası ile etik kurul onayı alındı.

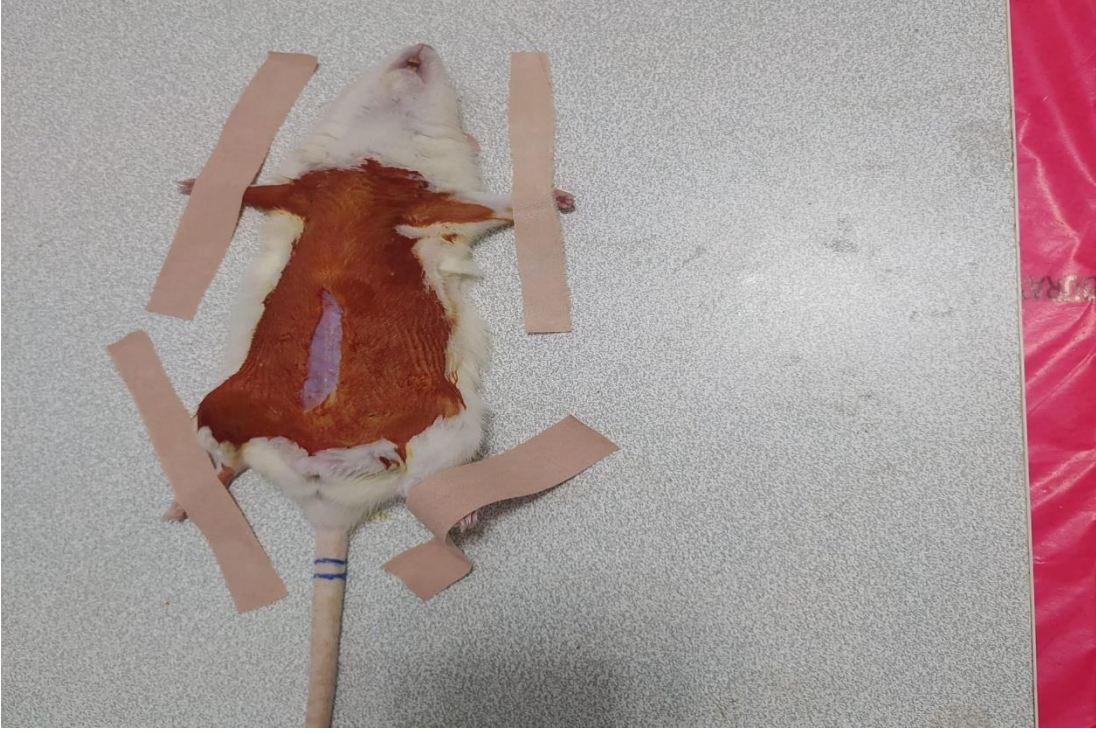
Çalışmamızın deneysel kısmı Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi. Deneyde kullanılacak olan Wistar-Albino cinsi 24 adet dişi rat KONÜDAM' dan temin edildi. HADYEK onayı alındıktan sonra deneysel aşamalara başlandı.

3.1.DENEY HAYVANLARI

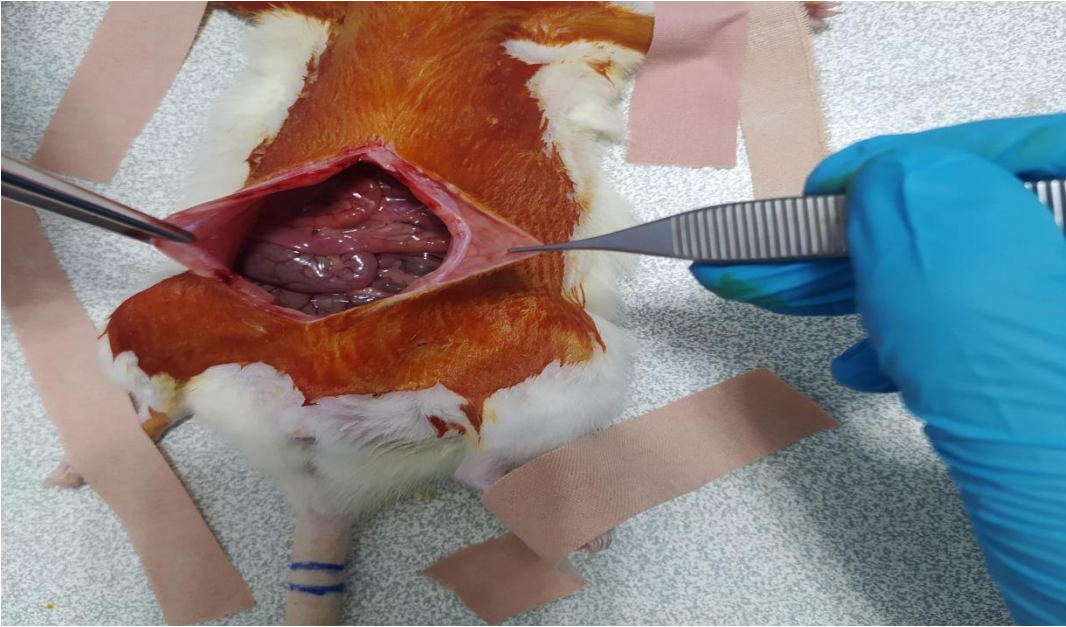
Çalışmada 24 adet, ortalama ağırlığı 250-300 gram olan 2-5 aylık Wistar -Albino cinsi dişi rat kullanıldı. Ratlar her kafeste 5 hayvan olacak şekilde sabit sıcaklık (22 ± 2 °C) , nem (%51) ve 12 saat aydınlık/karanlık döngüsüne sahip bir ortamda barındırıldı. Deney hayvanlarının beslenme ihtiyaçları ad libitum olarak sağlandı.

3.2. DENEY GRUPLARI VE DENEY YAPILIŞI

Gruplar 8 'er adet rattan oluşturuldu. Ratlar 12 saat önceden aç bırakılarak Ketamin (Ketalar ,Pfizer ilaçları Ltd. şirketi, İstanbul, Türkiye) 90 mg/kg ve ksilazin (Rompun, Bayer, İstanbul, Türkiye) 10 mg/kg ile sağlanan genel anestezi altında supin pozisyonda hazırlandı. Ratlar 1' den 24' e kadar rastgele numaralandırılarak 3 gruba ayrıldı. Çalışmada yer alan tüm ratlar genel anestezi uygulandıktan sonra supin pozisyon verilerek operasyon tablasına tespit edildi. Cerrahi alan traş ve dezenfeksiyonu yapıldı. Ksifoiden başlayan vertikal insizyon ile laparotomi yapıldı.



Resim 1 :Orta Hat Dezenfeksiyonu ve Tespit



Resim 2: Orta Hat Laparatomi

Grup 1 (Sham grubu) (n=8) ;Orta hat laparotomi yapıldı.İntestinal anslar rektrakte edilerek SMA görüldü.SMA aortadan çıktığı yerden izole edilerek ligasyon yapıldı..Orta hat 2 numara ipek ile kontinu suture edilerek kapatıldı.45 dk beklendikten sonra re-laparotomi yapıldı.SMA 'daki ligasyon açılarak 60 dk reperfüzyon sağlandı. Reperfüzyon sonrası ileoçekal valv 10 cm proksimalinden 3 cm uzunlukta ileum segmenti rezeke edildi.İntrakardiyak kan alınmasının ardından ratlar sakrifiye edildi.

Grup 2 (n=8) ; Bu gruptaki tüm ratlara 1 mg/kg dozda DMAH subkutan yapıldı. 4 saat sonrasında genel anestezi verilmesinin ardından Grup 1 ' de yeralan ratlara uygulanan işlemler aynen uygulandı.Reperfüzyon sonrası ileoçekal valv 10 cm proksimalinden 3 cm uzunlukta ileum segmenti rezeke edildi.İntrakardiyak kan alınmasının ardından denekler sakrifiye edildi.

Grup 3 (n=8) ; Bu gruptaki tüm ratlara 1mg /kg dozda DMAH subkutan ,100 mg /kg ALA intraperitoneal yapıldı.4 saat sonrasında genel anestezi verilmesinin ardından Grup 1 ve 2 ' de yeralan ratlara uygulanan işlemler aynen uygulandı.Reperfüzyon sonrası ileoçekal valv 10 cm proksimalinden 3 cm uzunlukta ileum segmenti rezeke edildi.İntrakardiyak kan alınmasının ardından ratlar sakrifiye edildi.





Resim 3 : SMA Ligasyonu

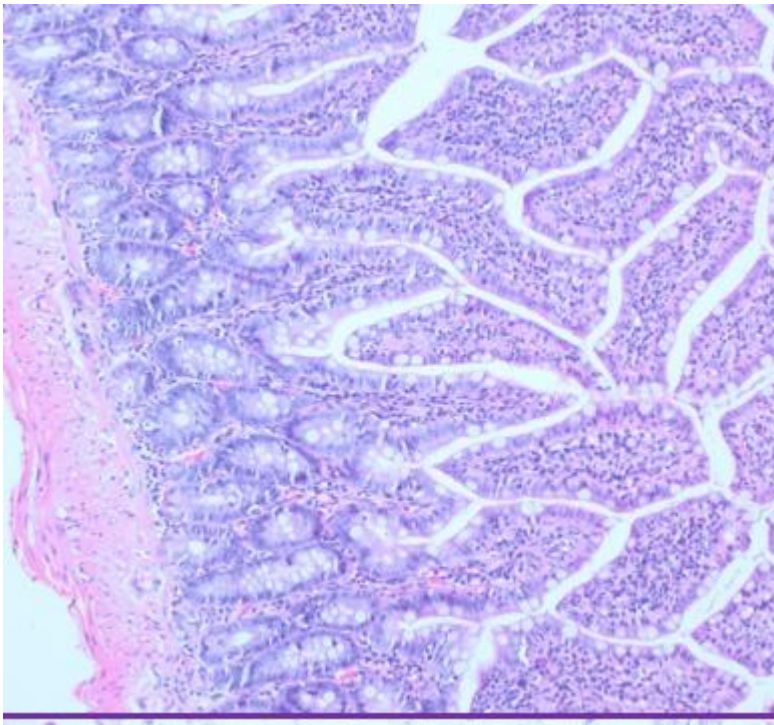
3.3. DEĞERLENDİRME

3.3.1.Histopatolojik İnceleme

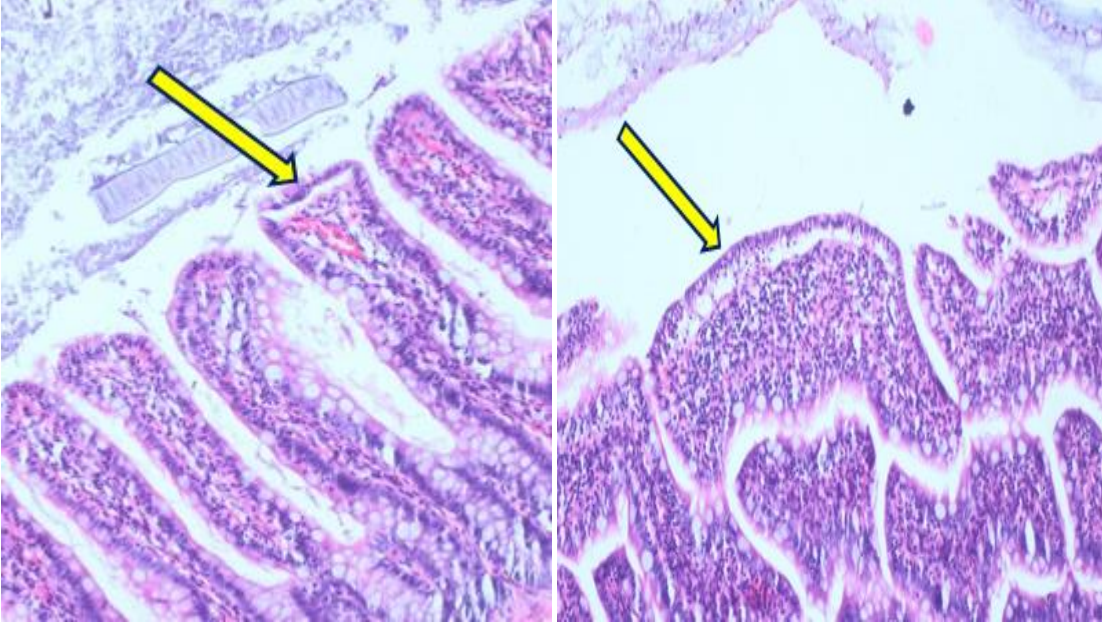
Herbirinde 8' er adet rat olan 3 ayrı deney grubundan alınan 24 adet ileum dokusu histopatolojik inceleme için %10 'luk formaldehit çözeltisi içinde fikse edildikten sonra Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji laboratuvarına teslim edildi. Numuneler 24 saate formaldehit çözeltisi içinde tespit edildikten sonra örnekler etanol ile dehidrate edilip ksilen ile şeffaflaştırıldı. Parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardan alınan kesitler alındı Hemotoksilen/Eozin ile boyandı..Değerlendirme numunelerin hangi gruba dahil olduğunu bilmeyen tek patoloğ tarafından Olympus BX 46 ışık mikroskopunda yapıldı.İskemi-reperfüzyon hasarına bağlı ileumda olan histopatolojik değişiklikler Chiu skorlamasına göre klasifiye edildi.

SKOR	BULGU
0	Normal görünümde villus
1	Kapiller konjesyon eşliğinde villus ucunda subepitelyal ayrılma
2	Subepitelyal ayrılmanın genişlemesi,epitel ve lamina proprianın ayrılması
3	Villus uç kısmında, epitelde yaygın ayrılma
4	Villus deformasyonu ,belirgin kapiller dilatasyon ,konjesyon
5	Lamina propriada yaygın hemoraji ve /veya ülserasyon ,transmural nekroz

Tablo 1 : Chiu Skorlaması

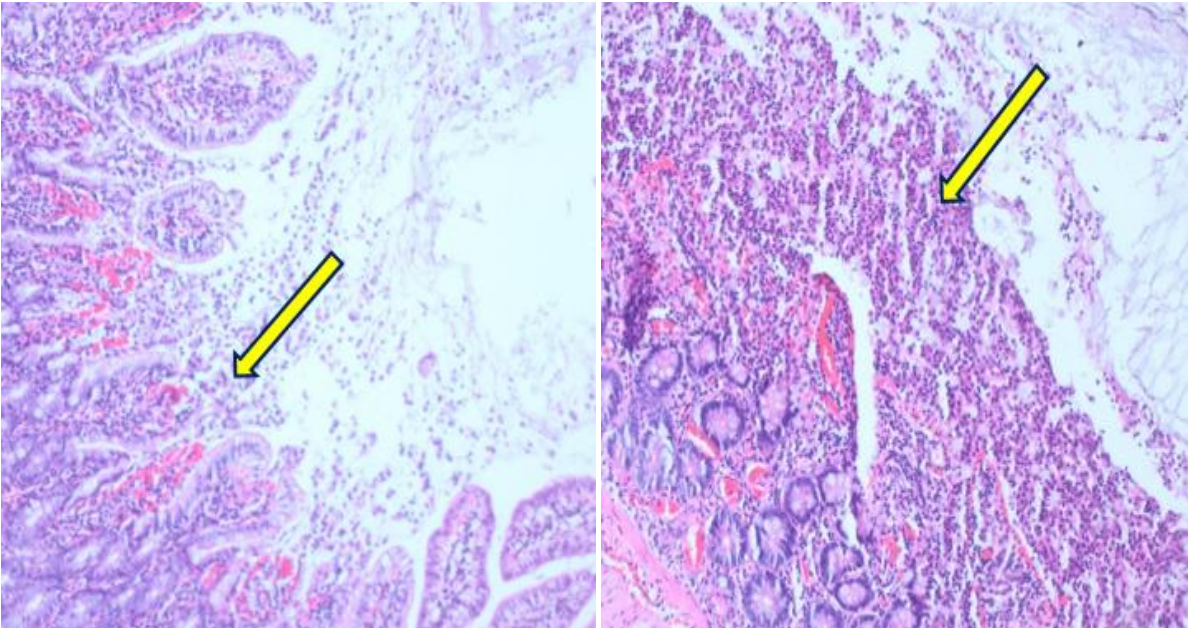


Resim 4: Chiu grade-0 (x100 H&E) :İntakt mukoza ve villus yapıları



Resim 5: sırasıyla Chiu grade 1 , grade 2 (x100 H&E)

Villus uçlarında subepitelyal ayrışmalar



Resim 6 : sırasıyla Chiu grade 4,grade 5 (x100 H&E)

Masif epitelyal ayrışma,villus kaybı ,mukozal ülserasyon ve nekroz

3.3.2. Biyokimyasal İnceleme

Deneklerden alınan kan örneklerinden kan gazı numunelerinin çalışılmasında Rochevitreouschemistry 950 kan gazı analizatörü kullanıldı. Deneklerin pH ve Laktat değerleri tespit edildi. Geriye kalan örnekler K3 EDTA'lı jelli tüplere alınarak oda sıcaklığında bir miktar bekletilmesinin ardından Sysmex hematoloji analizörü ile tamkan sayımları yapıldı. Serum kısmı 4000 devirde 10 dk santrifüj edilerek -80 derecede muhafaza edilmesinin ardından spektrofotometrik yöntemlerle iskemi markerları ve TAS (Sinogeneclon co.Ltd SG-21634 Made in China) TOS (Sinogeneclon co.LtdSG-20417 Made in China) kitleri kullanılarak tam otomatik mikroELISA ile incelendi.

3.3.3. İstatistik

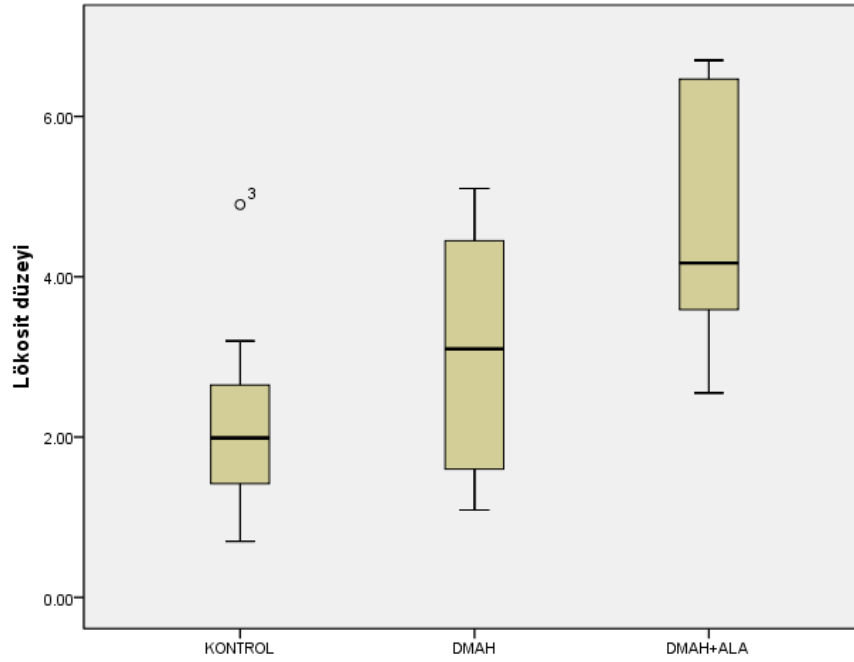
Araştırma sonucu elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18.0 paket programı ile analiz edildi. Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) olarak, sayısal veriler ise ortalama±standart sapma kullanılarak gösterildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare (χ^2) testi ve Fisher'in kesin ki-kare testi kullanıldı. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. İki'den fazla grupta normal dağılıma uyan sayısal verilerin analizi One-Way ANOVA testi ile değerlendirildi. ANOVA testi anlamlı bulunan değişkenler için Tukey veya Tamhane Post Hoc analizi kullanıldı. İki'den fazla grupta sayısal verilerin normal dağılmadığı durumda Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Kruskal-Wallis testi anlamlı bulunan değişkenler için Bonferoni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanılarak Post Hoc analizi yapıldı002E

4-BULGULAR

Çalışmada toplam 24 tane Wistor Albino cinsi rat kullanıldı. 1. grupta yer alan ratlardan 1 tanesinin çalışma aşamalarında ex olduğu görüldü. Ex olan ratdan kan ve doku örnekleri alınmayarak istatistiki analiz dışında bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen 23 rat;kontrol grubu (n=7), DMAH uygulanan grup (n=8) ve DMAH+ALA uygulanan grup (n=8) olarak 3'e ayrıldı. Grupların inflamasyon parametlerinin karşılaştırılması Tablo 2'de gösterildi. DMAH+ALA grubunda lokosit düzeyi kontrol grubu ve DMAH grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p=0,018).Lökosit düzeyi kontrol ve DMAH gruplarında benzer olarak bulundu (Şekil 9).NLO düzeyi her üç grupta da benzer olarak tespit edildi (p>0,05).

Tablo 2. Grupların İnflamasyon Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Kontrol grubu (n=7) Ortalama±SS	DMAH grubu (n=8) Ortalama±SS	DMAH+ALA (n=8) Ortalama±SS	p
Lökosit	2,24±1,41	3,06±1,60	4,71±1,61*	0,018
NLO	0,64±0,26	0,45±0,34	0,83±0,40	0,122

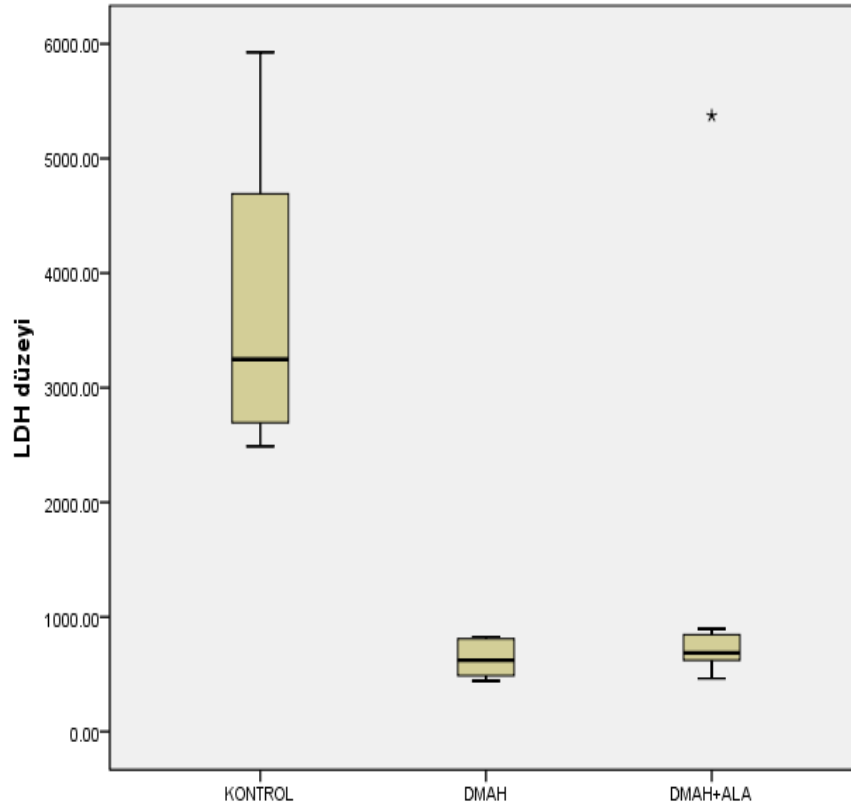


Şekil 9. Gruplara göre lökosit düzeyleri

Grupların iskemi parametreleri Tablo 3’de karşılaştırıldı. Kontrol grubundaki ratlarda LDH düzeyi DMAH ve DMAH+ALA gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p < 0,001$). LDH düzeyi DMAH ve DMAH+ALA gruplarında benzer olarak saptandı (Şekil 10). Fosfor ve laktat düzeyleri her üç grupta da benzer olarak tespit edildi ($p > 0,05$).

Tablo 3. Grupların İskemi Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Kontrol grubu (n=7) Ortalama±SS	DMAH grubu (n=8) Ortalama±SS	DMAH+ALA (n=8) Ortalama±SS	p
LDH	3776,57±1487,49*	638,50±164,56	1268,00±1664,10	<0,001
Fosfor	11,44±3,35	9,17±1,20	9,70±1,07	0,116
Laktat	3,81±3,26	2,11±1,44	1,61±0,51	0,114



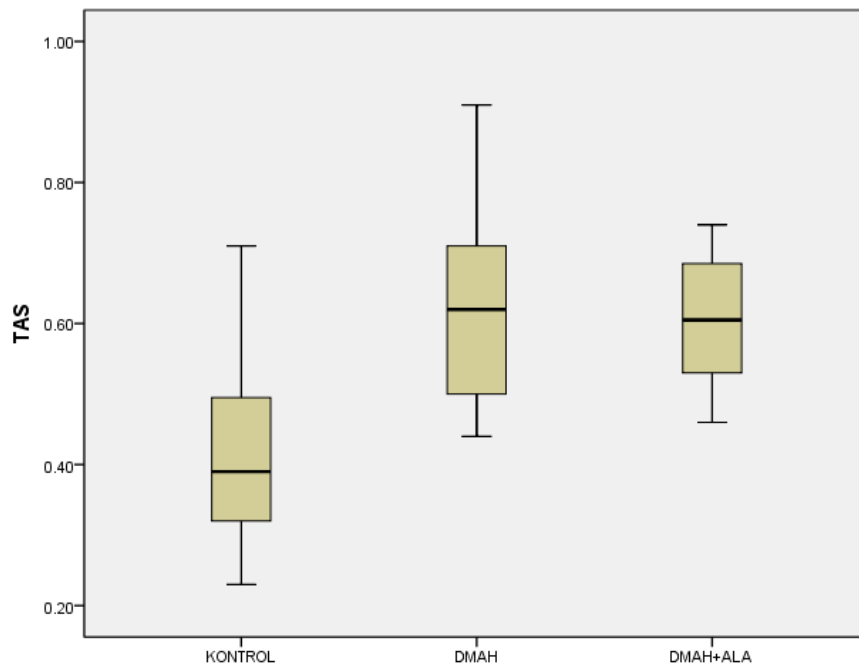
Şekil 10. Gruplara göre LDH düzeyleri

Kontrol grubundaki ratlarda TAS düzeyi DMAH ve DMAH+ALA gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düşük, OSİ düzeyi ise istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanırken, DMAH ve

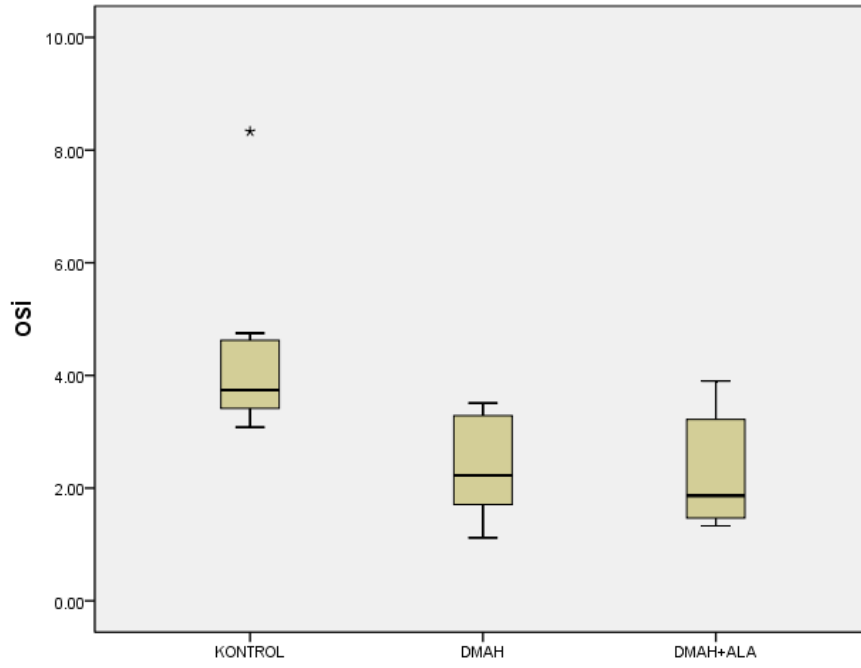
DMAH+ALA gruplarında TAS ve OSİ düzeyleri benzer olarak bulundu (p değerleri sırasıyla; $p=0,021$, $p=0,006$) (Şekil 11) (Şekil 12). TOS düzeyi her üç grupta da benzer olarak tespit edildi ($p>0,05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Grupların Oksidasyon Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Kontrol grubu (n=7) Ortalama±SS	DMAH grubu (n=8) Ortalama±SS	DMAH+ALA (n=8) Ortalama±SS	p
TAS	0,42±0,16*	0,62±0,15	0,60±0,09	0,021
TOS	17,70±6,03	14,94±6,11	13,37±4,52	0,340
OSİ	4,46±1,81*	2,38±0,91	2,29±1,04	0,006



Şekil 11. Gruplara göre TAS düzeyleri



Şekil 12. Gruplara göre OSİ düzeyleri

Çalışmaya dahil edilen ratların Grade dereceleri Tablo 5’de karşılaştırıldı. Kontrol grubundaki ratların Grade 4 oranı diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptanırken DMAH ve DMAH+ALA gruplarında oranlar benzer olarak tespit edildi ($p=0,047$).

Tablo 5. Grupların CHİU Grade Derecelerinin Karşılaştırılması

	Kontrol grubu (n=7) n (%)	DMAH grubu (n=8) n (%)	DMAH+ALA (n=8) n (%)	χ^2	p
Grade 0	1 (14,3)	1 (12,5)	-	3,956	0,047
Grade 1	-	3 (37,5)	-		
Grade 2	-	3 (37,5)	3 (37,5)		
Grade 4	5 (71,4)*	1 (12,5)	3 (37,5)		
Grade 5	1 (14,3)	-	2 (25,0)		

5-TARTIŞMA

Mezenterik iskemi tanısı zor ,prognozu tanı koymadaki gecikme ve içerdği hasta popülasyonunun yandaş hastalıkları neticesinde kötü seyreden acil bir durumdur .Yandaş hastalıklar içerisinde en sık kardiyak aritmiler,kalp kapak hastalıkları,hipertansiyon,diyabetes mellitus karşımıza çıkmaktadır. Singapurda Sreedharan ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada AMİ 'li olguların % 65 'inde yandaş bir hastalık olduğu tespit edilmişti.Bu grup içerisinde ise en sık yandaş hastalık olarak % 64. 6 oranında kardiyovasküler hastalıklar bulunmuştur.

Tanıdaki zorluk daha çok semptomların geniş bir yelpazede olmasından kaynaklanmaktadır .Semptomlar fizik muayene ile orantısız şiddetli karın ağrısı veya belirsiz atipik semptomlar şeklinde karşımıza çıkabilir (38). Park ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise AMİ tanısı konulan hastaların tümünde karın ağrısı varken % 35 'inde diyare ,%35' inde kusma ,%16 'sında ise rektal kanama eşlik etmekteydi (69).1926 ' da AJ Cokkinis tarafından AMİ şu şekilde ifade edildi : "Mezenterik damarların tıkanması, teşhisi imkansız, prognozu umutsuz ve tedavisi neredeyse yararsız olan durumlardan biri olarak kabul edilmeye uygundur." (2). İskemi süresi uzadıkça enfarktüs görünür hale gelir ve prognoz daha kötü seyreder .Tedavi protokollerinin gelişme kaydetmesine rağmen mortalite oranlarının hala yüksek seyrediyor olması (%50-90) erken teşhis ve tanı konmasının ardından etkin tedavinin başlanmasını önemli kılmaktadır.Yüksek ölüm oranı teşhisteki gecikmenin yansırı iskeminin sistemik etkilerle uzak organ hasarı oluşturmaları , vasküler problemler düzeltildikten sonra bile bağırsaktaki iskemik hasarın devam etmesi ve sistemik etkilerin sınırlandırılmamasına da bağlıdır.

Uyumlu bir öykü ve fizik muayene ile birlikte yüksek şüphe etkili tedavinin temel taşı olarak görülebilir .60-70 yaş aralığında olan ,bir dizi komorbiditeye sahip ,atriyal fibrilasyon,yakın zamanda myokard enfarktüsü öyküsü ,periferik dolaşım bozukluğu ,kalp yetmezliği olan hasta popülasyonu yüksek şüphe uyandırıp emboli zemininde oluşan bir mezenterik iskemide erken tanıya götürebilir.Postprandiyal karın ağrısı ,gıda intoleransı ,kilo kaybı ise SMA da trombotik oklüzyon şüphesini ortaya çıkararak tanıda bize yardımcı olabilir (42).

Mezenterik iskemi ; arter embolisi ,arter trombozu,ven trombozu veya non-oklüziv zeminde gelişebilir.Arteriyal emboli AMİ 'nin en yaygın ana patofizyolojik sürecidir ve olguların yaklaşık olarak % 40 -50 'sini oluşturur.Embolik olaylar içerisinde ise SMA embolisi en sık görülmektedir .Bu durum SMA ' nın visseral aort segmentinden oblik orijini ile açıklanabilir (42).Çalışmamızda SMA ligasyonu yapılarak olguların çoğunu temsil eden SMA embolisi kaynaklı AMİ olguları patofizyolojik süreçlerini oluşturmak hedeflenmiştir.

Akut ve kronik mezenter iskei olgularında BT Anjiografi yüksek sensitivite ve spesifitesiyle non- invaziv birinci basamak görüntüleme tetkikidir.İskemik hadiseler dışında diğeri solid organlar hakkında da bilgi veriyor olması değeri artırılmaktadır (37).USG ve direkt batin grafileri sınırlı etkinlikte olmaları ve iskemik süreç oturduktan sonra bulgu veriyor olmaları sebebiyle BT Anjiografi gölgesinde kalmışlardır.

Dokuya giden oksijen miktarının azalması veya dokunun gelen oksijeni efektif kullanamaması durumlarında yükselen laktat,hücrel hasar ve enflamasyon durumlarında gelişen lökositöz, iskemik hasar sonucu intestinal dokulardan plazmaya salınan LDH,Fosfor,Amilaz ,Lipaz gibi tetkikler AMİ durumunda görüntüleme tetkiklerinin yanısıra tanıya yardımcı olan parametreler olmuştur .Laktatın yüksek plazma konsantrasyonu her zaman yaşamı tehdit eden akut bir durumun habercisidir Lange H. ve Jackel 'in yapmış olduğı çalışmada laktatın mezenter iskei oluşun grubun tümünde yükseldiğini bakteriyel peritonit ve bağırsak tıkanıklığı ile incelenen grupta ise referans aralığını aştığını gözlemlemişlerdir (70). Demir ve ark. yapmış olduğı çalışmada ise laktatın doku hipoperfüzyonunda spesifik olmayan bir belirteç olduğı ve enfarktın ileri boyuta ulaştıktan sonra önemli düzeyde yükselmeye başladığı sonucunu ortaya koydu.Çalışmamızda laktat ve fosfor değeri üç grupta da yüksek bulunup gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

LDH vücutta dokularda yaygın olarak bulunan glikoliz reaksiyonlarında pürivattan laktat oluşumunda görev alan bir katalizör enzimdir.Kronik ve akut doku hasarı varlığında dokudaki seviyesinin seruma göre anlamlı yüksek olması sebebiyle düşük seviyedeki hasar neticesinde bile plazma değeri anlamlı yüksek olabilir. Ancak dokuya özgü olmaması tanıya sağladığı katkıyı azaltmaktadır.Uncu ve ark. yapmış olduğı çalışmada 1 saatlik iskei sonucunda LDH ın da AST,ALT,Fosfor parametreleriyle birlikte arttığını ancak AMİ ye spesifik olmadığını ortaya koydular (71).Lapsekili E. yapmış olduğı çalışmada %94 sensitive , % 41 spesivite ile LDH 'ı iskei belirleyici marker olarak ifade etti (71).Çalışmamızda ise LDH oranları kontrol grubundaki ratlarda diğeri gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulundu,ancak DMAH ve DMAH+ALA uygulanan grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Akut enflamasyon döneminde nötrofil oranlarında artış görülürken , lenfosit oranlarında düşüş beklenir.NLO popülaritesi olan bir subklinik enflamasyon göstergesidir (72).Yapılan çalışmalarda bazı kanser türlerinde prognozun ve yapılan tıbbi girişimlerde (anjiografi vb.) mortalite ve morbiditenin öngörülmesinde kullanılabileceğı yönünde veriler elde edilmiştir (73).Ercan ve ark. yapmış olduğı mezenter iskei nedeniyle opere edilen hastaların verilerinin

incelendiği retrospektif bir çalışmada NLO 'nın yüksek olmasının prognozun kötü olacağını gösterebileceği kanaatine vardılar (74).

Yüksek nötrofil sayıları enflamasyonun göstergesi olarak kabul edilirken, lenfosit sayılarının düşük olması kötü genel durumu ve mevcut fizyolojik stresi yansıtır. Toptaş ve ark. yapmış olduğu 92 hastayı içeren retrospektif çalışmada NLO seviyelerini kontrol grubuyla karşılaştırdıklarında anlamlı olarak daha yüksek saptadılar. Çalışmamızda DMAH+ALA uygulanan grupta lökosit sayıları diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandı ve ALA 'in inflamasyonu artırabileceği yönünde şüphe ortaya çıkardı. NLO ise üç grupta da benzer bulundu. Diğer yapılan çalışmalar neticesinde yüksek NLO oranının nötrofil sayılarındaki artışın yanı sıra düşük lenfosit oranlarına da bağlı olduğu görülmüştür. Lenfosit sayılarındaki bu düşüş ise organizmada gelişen stres sonucu sentezi artan steroid maruziyetinin lenfopeniye yol açmasıyla açıklanabilir. Çalışmamızda SMA ligasyonu sonrası iskemi süresinin 45 dk olarak planlandığı gözönünde bulundurulduğunda ,iskemi süresinin daha uzun tutulduğu çalışmalarda bu sentez yolları için gereken sürenin sağlanmış olacağı ve gruplar arasında anlamlı NLO oranları elde edileceği kanaatindeyiz.

Mezenter iskemide dokularda oluşan iskemik hasarın yanı sıra dokuya yeniden oksijen sağlanması sonucunda meydana gelen bir dizi reaksiyonun sebep olduğu oksidatif hasarda büyük rol oynamaktadır. Tıkalı alanın aniden açılması sonucunda iskemi dönemindekine ek hücre ölümü gerçekleşir. Bu yolda kompleman sisteminin ve lökositlerin aktive olması ,serbest oksijen radikallerinde artış, endotel fonksiyonlarında bozulma akabinde nekroz ve otofaji ile sonuçlanan reaksiyonlar ile iskemi -reperfüzyon hasarı meydana gelmektedir (75). Oksidatif stres, reaktif oksijen türevlerinin oluşturduğu hasar ile antioksidan mekanizmalar arasındaki dengenin hasar lehine kayması sonucu meydana gelir (76). Antioksidanların plazmadaki konsantrasyonları ve etkinliklerinin ayrı ayrı ölçülmesi yerine organizmadaki total antioksidan kapasitenin ölçülmesi daha pratiktir. Üzerinde çalışılan hasar mekanizmasında meydana gelen oksidatif metabolizmayı aydınlatmada birçok çalışmada TAS etkin bulunmuştur. Aynı şekilde hasar esnasında meydana gelen serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu toplam oksidan etki TOS ile bir çatı altında toplanır. Bu iki parametrenin oranlanmasıyla elde edilen OSI ise organizmadaki etkin oksidatif yükün göstergesidir. Kartal ve ark. ratlarda iskelet kasında oluşturulan iskemi reperfüzyon modelinde OSI/TAS/TOS indekslerini kullanarak çalışma sonucunda ALA 'in oksidatif hasara ve apoptozise karşı koruyucu etkisini ortaya koydular (77). Çalışmamızda doğal antioksidan olan ALA yanında DMAH 'in antioksidan özelliği sorgulanmak istendi. TAS düzeyi kontrol grubunda diğer iki gruba göre anlamlı düşük

saptanırken OSİ anlamlı yüksek saptandı.Sadece DMAH uygulanan 2.grupta da antioksidan etkinlik olduğu ortaya konuldu.Ancak 2. ve 3. grup arasında oksidasyon parametreleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Yaman S. yapmış olduğu mezenter iskemi reperfüzyon modelinde deney grupları arasında bağırsak mukozal dejenerasyon ve bakteriyel translokasyon düzeylerini karşılaştırdığı çalışmasında mezenter iskemi oluşturulan kontrol grubunda CHİU skorunu ALA ve L-Karnitin uyguladığı gruba göre anlamlı yüksek buldu (78). Köksal S. mezenter iskemi reperfüzyon modelinde DMAH 'in bakteriyel translokasyon üzerine etkinliğini araştırdığı çalışmasında DMAH uyguladığı grupta CHİU skorunda anlamlı fark saptamamıştır.Antikoagülan etkinliği nedeniyle DMAH 'in hemoraji ve ülserasyona zemin hazırlayabileceği böylelikle ileum hasar skorlamasında pozitif etki yaratmadığı kanaatine varmıştır (79).Bizim çalışmamızda ise bu durumun aksine kontrol grubunda DMAH ve DMAH+ALA uygulanan gruba göre CHİU grade 4 skoru anlamlı yüksek saptandı.Böylelikle hem DMAH , hem DMAH+ALA kombinasyonun ileumda hasar seviyelerinde pozitif etki yaratabileceği ortaya kondu.

6-SONUÇ

DMAH+ALA birlikte kullanımının oksidasyon ,enflamasyon ,iskemi ve nekroz seviyelerine etkisinin araştırılmak istendiği çalışmamızda her iki farmasötik ajanın da kullanılmış olduğu grupta lökositozda anlamlı yükseklik saptanması ,ALA 'in enflamasyonu artırıcı yönde etki edebileceği sonucunu ortaya çıkardı. DMAH uygulanan 2. grubun kontrol grubuna göre TAS seviyesinin anlamlı yüksek ,OSİ düzeyinin ise düşük olduğu görüldü.Heparinin antikoagülan etkisine ek olarak anti-oksidan işlev görebileceği kanaatine varıldı.Kontrol grubunda CHİU grade 4 skornun diğer iki gruba göre daha yüksek olduğu böylece hem DMAH , hem DMAH+ALA birlikte kullanımının ileumda hasar gelişimini engellemede etkin olabileceği sonucuna varıldı.

7.KAYNAKLAR

- 1- Zülfükar Bilge,Aydın Ş. Köksal.(2016).Kolonik İskemi.Güncel Gastroenteroloji 20/4.(466-471)
- 2- Glenister, K. M., & Corke, C. F. (2004). Infarcted intestine: a diagnostic void. ANZ journal of surgery, 74(4), 260-265.
- 3-Darren B.Abbas,Marcus Adair,Oliver Adunka,Louis H.Alarcon,Heitham Albeshri,Gary An...Brian S.Zuckerbraun.(2020).Mesenteric ischemia,F.Charles Brunicardi,Schwartz's Principles of Surgery Eleventh Edition ,(1250).McGraw-Hill
- 4- Oldenburg, W. A., Lau, L. L., Rodenberg, T. J., Edmonds, H. J., & Burger, C. D. (2004). Acute mesenteric ischemia: a clinical review. Archives of internal medicine, 164(10), 1054–1062. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.10.1054>
- 5- Ayvaz, S. (2005). N-asetilsisteinin intestinal iskemi-reperfüzyon hasarına etkisi.
- 6- EŞREFOĞLU, M., & ÇETİN, A. (2017). İnce ve Kalın Bağırsakların Gelişimi. Bezmialem Science, 4, 36-40.
- 7- Sadler, T. W. (2022). Langman's medical embryology. Lippincott Williams & Wilkins.
- 8- Petorak, İ. (1984). Medikal embriyoloji. Beta Basım Yayım Dağıtım AŞ, İstanbul:, s, 149, 212-219.
- 9- ÇANKIRI, Z. (2022). EMBRİYOLOJİK TERİMLER. SAĞLIK & BİLİM 2022: Genel Embriyoloji-1, 7.
- 10-Darren B.Abbas,Marcus Adair,Oliver Adunka,Louis H.Alarcon,Heitham Albeshri,Gary An...Brian S.Zuckerbraun.(2020). İntestine histology,F.Charles Brunicardi,Schwartz's Principles of Surgery Eleventh Edition ,(1220-1221).McGraw-Hill
- 11- Kayali, H., Satiroglu, G., & Tasyürekli, M. (1992). insan Embriyolojisi. 7. Baski, Istanbul: Alfa Basım Yayım Dagitim.
- 12- GÜNGÖR, Ö., GÜLER, Ö. F., ÖZTÜRK, C., & RAMADAN, S. U. Abdominal Aorta Anatomik Varyasyonları. Akademik Araştırma Tıp Dergisi, 2(2), 53-58.

- 13- Emrecañ, B., Öñem, G., & Baltarlı, A. (2008). İñtestinal anjina: Karın ağrısının ender bir nedeni. Turk Gogus Kalp Dama, 16, 269-73.
- 14- Genç, F. A. (1997). AKUT MEZENTERİK İSKEMİK SENDROMLAR (YAKLAŞIM NE OLMALIDIR?). Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Dergisi, 3(1), 1-8.
- 15-Sağıroğlu, A. O., Karakaş, S., Ögetürk, M., Çetin, A., & Esen, G. (1997). Truncus coeliacus ve dalları. Journal of Turgut Ozal Medical Center, 4(3).
- 16- Vandamme, J. P. J., & Bonte, J. (1985). The branches of the celiac trunk. Cells Tissues Organs, 122(2), 110-114.
- 17- Peker, A. , Yarkıcı, H. , Ertürk, E. & Akar, H. (2017). Possible cause underlying gastric necrosis and perforation: Celiac artery thrombosis . Journal of Surgery and Medicine , 1 (3) , 62-64 . DOI: 10.28982/josam.347952
- 18-Cognet, F., Salem, D. B., Dransart, M., Cercueil, J. P., Weiller, M., Tatou, E., ... & Krausé, D. (2002). Chronic mesenteric ischemia: imaging and percutaneous treatment. Radiographics, 22(4), 863-879.
- 19-Emrecañ, B., Öñem, G., & Baltarlı, A. (2008). İñtestinal anjina: Karın ağrısının ender bir nedeni. Turk Gogus Kalp Dama, 16, 269-73.
- 20-Michalinos, A., Schizas, D., Ntourakis, D., Filippou, D., & Troupis, T. (2019). Arc of Bühler: the surgical significance of a rare anatomical variation. Surgical and Radiologic Anatomy, 41, 575-581.
- 21-Taylor Jr, L. M. (2000). Management of visceral ischemic syndromes. Vascular surgery, 1501-1549.
- 22- Çağlayan, K., Güñgör, B., Polat, C., Çınar, H., & Erzurumlu, K. (2011). Akut Mezenter İskemi Olgularının Özellikleri ve Mortaliteyi Etkileyen Risk Faktörleri. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi, 25(1), 039-42.
- 23- ORAL, A. Ç., & YALNIZ, M. (2022). AKUT MEZENTER İSKEMİ. SAĞLIK & BİLİM 2022: İç Hastalıkları Acilleri, 107.

- 24- Gör, T. S. (2019). Akut mezenter iskemi nedir?. Reading Time, 13, 11.
- 25-Herbert, G. S., & Steele, S. R. (2007). Acute and chronic mesenteric ischemia. Surgical Clinics of North America, 87(5), 1115-1134.
- 26-Acosta, S., Nilsson, T. K., & Björck, M. (2004). D-dimer testing in patients with suspected acute thromboembolic occlusion of the superior mesenteric artery. Journal of British Surgery, 91(8), 991-994.
- 27-McCarthy, E., Little, M., Briggs, J., Sutcliffe, J., Tapping, C. R., Patel, R., ... & Uberoi, R. (2015). Radiology and mesenteric ischaemia. Clinical radiology, 70(7), 698-705.
- 28- Powell, A., & Armstrong, P. (2014, December). Plasma biomarkers for early diagnosis of acute intestinal ischemia. In Seminars in Vascular Surgery (Vol. 27, No. 3-4, pp. 170-175). WB Saunders.
- 29-Murray, M. J., Gonze, M. D., Nowak, L. R., & Cobb, C. F. (1994). Serum D (-)-lactate levels as an aid to diagnosing acute intestinal ischemia. The American journal of surgery, 167(6), 575-578.
- 30-Güloğlu, R., Ertekin, C., Necefli, A., Yol, S., Kurtoglu, M., Gürler, N., & Çevikbaş, U. (1995). Mezenter iskemide serum fosfor seviye değişiklikleri ve bakteriyel translokasyon.
- 31- Batirel, A., Gençer, S., & Özer, S. (2003). Enfeksiyon göstergesi olarak akut faz reaktanları: C-reaktif protein (CRP) ve serum amiloid A (SAA).
- 32-Aydın, İ., Ağılı, M., Aydın, F. N., Kurt, Y. G., Çaycı, T., Taş, A., ... & Koçak, N. (2015). Farklı yaş gruplarında nötrofil/lenfosit oranı referans aralıkları. Gülhane Tıp Derg, 57, 414-418.
- 33- Kruip, M. J., Leclercq, M. G., Heul, C. V. D., Prins, M. H., & Bller, H. R. (2003). Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies: a systematic review. Annals of internal medicine, 138(12), 941-951.
- 34-Wolf, E. L., Sprayregen, S., & Bakal, C. W. (1992). Radiology in intestinal ischemia. Plain film, contrast, and other imaging studies. The Surgical clinics of North America, 72(1), 107-124.

- 35- Reginelli, A., Genovese, E. A., Cappabianca, S., Iacobellis, F., Berritto, D., Fonio, P., ... & Grassi, R. (2013). Intestinal Ischemia: US-CT findings correlations. *Critical ultrasound journal*, 5(1), 1-11.
- 36- Kärkkäinen, J. M., & Acosta, S. (2017). Acute mesenteric ischemia (part I)—Incidence, etiologies, and how to improve early diagnosis. *Best practice & research Clinical gastroenterology*, 31(1), 15-25.
- 37- Oliva, I. B., Davarpanah, A. H., Rybicki, F. J., Desjardins, B., Flamm, S. D., Francois, C. J., ... & Dill, K. E. (2013). ACR Appropriateness Criteria® imaging of mesenteric ischemia. *Abdominal imaging*, 38, 714-719
- 38- Cudnik, M. T., Darbha, S., Jones, J., Macedo, J., Stockton, S. W., & Hiestand, B. C. (2013). The diagnosis of acute mesenteric ischemia: a systematic review and meta-analysis. *Academic Emergency Medicine*, 20(11), 1087-1100.
- 39-Rosenblum, J. D., Boyle, C. M., & Schwartz, L. B. (1997). The mesenteric circulation: anatomy and physiology. *Surgical Clinics*, 77(2), 289-306.
- 40-Zafer, T. E. K. E., Kabay, B., & ÖZDEN, A. (2008). İskemi-reperfüzyon hasarının patofizyolojisi. *Pamukkale Medical Journal*, 1(1), 65.
- 41- Chang, R. W., Chang, J. B., & Longo, W. E. (2006). Update in management of mesenteric ischemia. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 12(20), 3243.
- 42- Wyers, M. C. (2010, March). Acute mesenteric ischemia: diagnostic approach and surgical treatment. In *Seminars in vascular surgery* (Vol. 23, No. 1, pp. 9-20). WB Saunders.
- 43- Oldenburg, W. A., Lau, L. L., Rodenberg, T. J., Edmonds, H. J., & Burger, C. D. (2004). Acute mesenteric ischemia: a clinical review. *Archives of internal medicine*, 164(10), 1054-1062
- 44-Carden, D. L., & Granger, D. N. (2000). Pathophysiology of ischaemia–reperfusion injury. *The Journal of pathology*, 190(3), 255-266.

45-Granger, D. N. (1988). Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia-reperfusion injury. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 255(6), H1269-H1275.

46-Onat, T., Emerk, K., & Sözmen, E. Y. (2006). İnsan biyokimyası II. Baskı, Palme Yayıncılık, Ankara.

47- Sezer, K., & Keskin, M. (2014). Serbest oksijen radikallerinin hastalıkların patogenezisindeki rolü. *FÜ Sağ. Bil. Vet. Dergisi*, 28(1), 49-56.

48- Yeh, C. C., Hou, M. F., Tsai, S. M., Lin, S. K., Hsiao, J. K., Huang, J. C., ... & Tsai, L. Y. (2005). Superoxide anion radical, lipid peroxides and antioxidant status in the blood of patients with breast cancer. *Clinica chimica acta*, 361(1-2), 104-111.

49-Young, IS ve Woodside, Ortak Girişim (2001). Sağlık ve hastalıkta antioksidanlar. *Journal of Clinical Patology* , 54 (3), 176-186.

50- Erel, O. (2004). A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical biochemistry*, 37(4), 277-285.

51-ERGENE, E. (2018). Alfa lipoik asit ve metabolik etkileri üzerine bir araştırma. *Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 2(3), 159-165.

52- Karaca, E. G. (2008). Lipoik asit: Evrensel antioksidan. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 8(1), 231-245

53-UYGUR, A. G., ŞİNGİRİK, E., & YÜCEL, A. H. (2019). Metotreksat kaynaklı hasarlarda alfa lipoik asit'in koruyucu etkisi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 28(3), 227-236.

54- Jacob, S., Henriksen, E. J., Tritschler, H. J., Augustin, H. J., & Dietze, G. J. (1996). Improvement of insulin-stimulated glucose-disposal in type 2 diabetes after repeated parenteral administration of thioctic acid. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes*, 104(03), 284-288..

55-Hasanoğlu, C. (2015). Trombolitik tedavi: kime, ne zaman, nasıl. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi*, 3(1), 34-44.

56- TURAÇ, N., & ÜNSAL, A. (2020). DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLIL HEPARİN UYGULAMASI. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 23(1), 169-175.

57-Marcum, J. A. (2000). The origin of the dispute over the discovery of heparin. *Journal of the history of medicine and allied sciences*, 55(1), 37-66.

58- Hemker, H. C. (2016). A century of heparin: past, present and future. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 14(12), 2329-2338.

59-Oduah, E. I., Linhardt, R. J., & Sharfstein, S. T. (2016). Heparin: past, present, and future. *Pharmaceuticals*, 9(3), 38.

60-Björk, I., & Lindahl, U. (1982). Mechanism of the anticoagulant action of heparin. *Molecular and cellular biochemistry*, 48, 161-182.

61-Raschke, R. A., Reilly, B. M., Guidry, J. R., Fontana, J. R., & Srinivas, S. (1993). The weight-based heparin dosing nomogram compared with a standard care nomogram: a randomized controlled trial. *Annals of internal medicine*, 119(9), 874-881.

62- İskenderoğlu, C., & Acartürk, F. (2006). Heparin ve Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinin alternatif yollardan uygulanması.

63- Jin, L., Abrahams, J. P., Skinner, R., Petitou, M., Pike, R. N., & Carrell, R. W. (1997). The anticoagulant activation of antithrombin by heparin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(26), 14683-14688

64- Yan, Y., Ji, Y., Su, N., Mei, X., Wang, Y., Du, S., ... & Xing, X. H. (2017). Non-anticoagulant effects of low molecular weight heparins in inflammatory disorders: A review. *Carbohydrate polymers*, 160, 71-81..

65- Hirsh, J., Anand, S. S., Halperin, J. L., & Fuster, V. (2001). Guide to anticoagulant therapy: Heparin: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*, 103(24), 2994-3018.

66-Baglin, T., Barrowcliffe, T. W., Cohen, A., Greaves, M., & British Committee for Standards in Haematology. (2006). Guidelines on the use and monitoring of heparin. *British journal of haematology*, 133(1), 19-34.

67- Hochart, H., Vincent Jenkins, P., Smith, O. P., & White, B. (2006). Low-molecular weight and unfractionated heparins induce a downregulation of inflammation: decreased levels of proinflammatory cytokines and nuclear factor- κ B in LPS-stimulated human monocytes. *British journal of haematology*, 133(1), 62-67.

68- Sreedharan, S., Tan, Y. M., Tan, S. G., Soo, K. C., & Wong, W. K. (2007). Clinical spectrum and surgical management of acute mesenteric ischaemia in Singapore. *Singapore medical journal*, 48(4), 319

69- Park, W. M., Gloviczki, P., Cherry Jr, K. J., Hallett Jr, J. W., Bower, T. C., Panneton, J. M., ... & Noel, A. A. (2002). Contemporary management of acute mesenteric ischemia: factors associated with survival. *Journal of vascular surgery*, 35(3), 445-452

70- Lange, H., & Jäkel, R. (1994). Usefulness of plasma lactate concentration in the diagnosis of acute abdominal disease. *The European journal of surgery= Acta chirurgica*, 160(6-7), 381-384..

71- Lapsekili, E., Menteş, Ö., Balkan, M., Günal, A., Yaman, H., Kozak, O., & Peker, Y. (2016). Role of alkaline phosphatase intestine-isomerase in acute mesenteric ischemia diagnosis.

72- Jilma, B., Blann, A., Pernerstorfer, T., Stohlawetz, P., Eichler, H. G., Vondrovec, B., ... & Wagner, O. F. (1999). Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia: no acute effects of aspirin. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 159(3), 857-863.

73- Duffy, B. K., Gurm, H. S., Rajagopal, V., Gupta, R., Ellis, S. G., & Bhatt, D. L. (2006). Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *The American journal of cardiology*, 97(7), 993-996.

74- Ercan, K. D. (2019). Akut Mezenter İskeminin Prognozunun Belirlenmesinde Preoperatif Nötrofil Lenfosit Oranının Etkinliği. *Selçuk Tıp Dergisi*, 35(4), 230-234.

75- Collard, C. D., & Gelman, S. (2001). Pathophysiology, clinical manifestations, and prevention of ischemia-reperfusion injury. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 94(6), 1133-1138.

76- Alvarez, P., Tapia, L., Mardones, L. A., Pedemonte, J. C., Farías, J. G., & Castillo, R. L. (2014). Cellular mechanisms against ischemia reperfusion injury induced by the use of anesthetic pharmacological agents. *Chemico-Biological Interactions*, 218, 89-98.

77- Kartal, H., & Büyük, B. (2020). Effects of alpha-lipoic acid on skeletal muscle ischemia-reperfusion injury in mice. *Journal of Surgery and Medicine*, 4(7), 567-572.

78- Yaman, S. Ratlarda deneysel mezenter iskemi/reperfüzyon hasarında alfa lipoik asit ve l-karnitinin bakteriyel translokasyon, oksidatif stres ve barsak mukozal dejenerasyon üzerine etkileri.

79- Köksal, S. Ratlarda deneysel mezenter iskemi reperfüzyon hasarı modelinde düşük molekül ağırlıklı heparinlerin bakteriyel translokasyon üzerine etkileri.

