

T. C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

DENEYSEL MEZENTER İSKEMİ MODELİNDE YKL-40 DÜZEYİNİN YERİ

DR. MUHAMMED ALİ AKBULUT

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2022

T. C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

DENEYSEL MEZENTER İSKEMİ MODELİNDE YKL-40 DÜZEYİNİN YERİ

DR. MUHAMMED ALİ AKBULUT

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DR.ÖĞR.ÜYESİ MEHMET AYKUT YILDIRIM

KONYA, 2022

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca cerrahi sanatının incelikleri bize aktaran, her türlü bilgi ve becerilerini bizden esirgemeyen başta tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Aykut YILDIRIM olmak üzere tüm Genel Cerrahi öğretim üyesi hocalarıma, tezin çeşitli aşamalarında yardımları sonucu büyük mesafe kaydetmemde emeği olan Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı hocamız Dr. Öğr. Üyesi Fahriye KILINÇ'a, Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı hocası Dr. Öğr. Üyesi Rahim KOCABAŞ'a,

Asistanlık süreci boyunca çalışmaktan büyük keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Tüm hayatım boyunca olduğu gibi asistanlık sürecinde de benden hiçbir desteği esirgemeyen başta babam Halil AKBULUT ve annem Şerife AKBULUT olmak üzere tüm aile üyelerime,

Asistanlık sürecinin gerektirdiği her türlü sıkıntılı süreçte benden desteğini ve güleryüzünü hiç eksiltmeyen, fedakârlıklarıyla bu süreci daha kolay kılan kıymetli eşim Dr.Ülkü Hüma AKBULUT'a,

Asistanlık süreci boyunca gerektiği kadar vakit geçiremediğim neşe kaynaklarım, kızım Zeynep Bera ve oğlum Ömer Faruk'a,

En kalbi ve samimi duygularımla teşekkürlerimi sunuyorum.

ÖZET

DENEYSEL MEZENTER İSKEMİ MODELİNDE YKL-40 DÜZEYİNİN YERİ

DR. MUHAMMED ALİ AKBULUT

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2022

Amaç: Akut mezenter iskeminin (AMİ) erken tanısı için deneysel model üzerinde YKL-40 düzeyinin tanısal değerini araştırmak ve IL-6, IL-10 ve laktat gibi biyobelirteçlerle karşılaştırmaktır.

Materyal ve Metod: Randomize kontrollü çalışma olarak planlanan deneysel modelimizde 48 adet dişi Wistar Albino cinsi rat kullanıldı. Ratlar kendi içinde 3'erli gruplara ayrılmak üzere sham ve mezenter iskemi grubuna ayrıldı. Tüm gruplara genel anestezi altında laparotomi yapıldı. Sham grubuna laparotomi harici başka bir girişimsel işlem yapılmazken 1, 3, ve 6. saatlerde (grup 1, 3, 5) kan ve doku örnekleri alındı. Mezenter iskemi grubuna ise laparotomiye takiben SMA bağlanarak mezenter iskemi modeli oluşturuldu. Mezenter iskemi grubundan SMA bağlanmasını takiben 1, 3 ve 6. saatlerde (grup 2, 4, 6) kan ve doku örnekleri alındı. Tüm gruplardan YKL-40, IL6, IL-10, laktat düzeyi ölçülerek karşılaştırma yapıldı. Terminal ileum dokusundan alınan örneklerde iskemik hasar derecesi belirlenip histopatolojik hasar skorlamasına göre gerekli karşılaştırmalar yapıldı.

Sonuçlar: Histopatolojik olarak karşılaştırmada iskemik hasar henüz 1. saatte mezenter iskemi grubunda anlamlı olarak bulundu. YKL-40 düzeyleri grup 1 ve 2 arasında yapılan karşılaştırmada anlamlı bulunmazken ($p>0.05$), IL-6 düzeyi grup 2'de diğer gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu($p=0.010$). Thds açısından yapılan karşılaştırmada zaman dilimlerine göre sham ve mezenter iskemi gruplarında benzer saatlerde ki gruplar arasında (grup 1&2, grup 3&4 ve grup 5&6) iskemik hasar mezenter iskemi gruplarında daha belirgindi. IL-6 düzeyi mezenter iskemi gruplarında yapılan karşılaştırmada iskemik süreç ilerledikçe yükseldiği ve 3 grupta da anlamlı farklı saptandı ($p<0,001$). YKL-40 düzeyi ise mezenter iskemi 6. saat grubunda diğer mezenter iskemi gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek, IL-10 düzeyi ise 6. saatte anlamlı düşük bulundu.($p<0,001$, $p=0,005$). AMİ

sonrası iskemik hasar en belirgin seviyesine 6.saatte ulaştı. IL-6 ile Thds arasında pozitif yönde mkemmek derecede istatistiksel olarak anlamlı korelasyon , IL-6 ile YKL-40 arasında pozitif yönde düşük-orta derecede anlamlı korelasyon tespit edildi ($r=0,805$, $r=0,432$).

Tartışma: Akut faz reaktanı olarak kabul edilen YKL-40 düzeyinin mezenter iskemide birçok inflamatuvar hadisede olduğu gibi yükseldiği ancak erken tanıda yol göstericiliği açısından anlamlı olmadığı bulundu. IL-6 düzeylerinin ise iskemik süreçle orantılı olarak anlamlı olarak yükselmesi erken tanıyı gösterebileceği gibi klinik seyir takibinde de kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Akut mezenter iskemi, YKL-40, IL-6, IL-10



ABSTRACT

THE PLACE OF YKL-40 LEVEL IN EXPERIMENTAL MESENTERIC ISCHEMIA MODEL

DR.MUHAMMED ALİ AKBULUT

MASTER THESIS

KONYA, 2022

Aim: To investigate the diagnostic value of YKL-40 level on an experimental model for early diagnosis of acute mesenteric ischemia (AMI) and compare it with biomarkers such as IL-6, IL-10 and lactate.

Material and Method: In our experimental model, which was planned as a randomized controlled study, 48 female Wistar Albino rats were used. Rats were divided into sham and mesenteric ischemia groups to be divided into groups of three. All groups underwent laparotomy under general anesthesia. While no other interventional procedure other than laparotomy was performed in the sham group, blood and tissue samples were taken at 1, 3, and 6 hours (groups 1, 3, 5). In the mesenteric ischemia group, a mesenteric ischemia model was created by connecting SMA following laparotomy. Blood and tissue samples were taken from the mesenteric ischemia group at 1, 3, and 6 hours after SMA ligation (groups 2, 4, 6). Comparisons were made by measuring YKL-40, IL6, IL-10, lactate levels from all groups. The degree of ischemic damage was determined in samples taken from terminal ileum tissue, and necessary comparisons were made according to histopathological damage scoring.

Results: In the histopathological comparison, ischemic damage was found to be significant in the mesenteric ischemia group at the first hour. While YKL-40 levels were not found significant in the comparison between group 1 and 2 ($p>0.05$), IL-6 level was found to be statistically higher in group 2 compared to the other group ($p=0.010$). In the comparison made in terms of Thds, ischemic damage was more pronounced in the mesenteric ischemia groups between the groups at similar times in the sham and mesenteric ischemia groups (group 1&2,

group 3&4 and group 5&6) according to time periods. The IL-6 level was found to increase as the ischemic process progressed in the comparison made in the mesenteric ischemia groups, and it was found to be significantly different in all 3 groups ($p<0.001$). On the other hand, YKL-40 level was found to be statistically significantly higher in the 6th hour mesenteric ischemia group compared to the other mesenteric ischemia groups, and IL-10 level was found to be significantly lower at the 6th hour ($p<0.001$, $p=0.005$). After AMI, ischemic damage reached its most significant level at the 6th hour. There was an excellent statistically significant positive correlation between IL-6 and Thds, and a low-moderately significant positive correlation between IL-6 and YKL-40 ($r=0.805$, $r=0.432$).

Conclusion: It was found that the level of YKL-40, which is accepted as an acute phase reactant, increased in mesenteric ischemia as in many inflammatory events, but it was not significant in terms of guiding the early diagnosis. A significant increase in IL-6 levels in proportion to the ischemic process can indicate early diagnosis and can also be used in the follow-up of the clinical course.

Key Words: Acute mesenteric ischemia, YKL-40, IL-6, IL-10

İÇİNDEKİLER

Sayfa

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
RESİMLER DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Anatomi.....	4
2.1.1. Çölyak Arter.....	4
2.1.2. Süperior Mezenterik Arter.....	4
2.1.3. İnferior Mezenterik Arter	4
2.1.4. Mezenterik Kollateraller.....	5
2.1.5. Venöz Sistem	6
3. FİZYOLOGİ.....	7
4. ETYOLOJİ	9
4.1. Arteriyel Embolizm	10
4.2. Arteriyel Tromboz	10
4.3. Venöz Tromboz	10
4.4. Non-Oklüziv Mezenter İskemi	10
5. KLİNİK.....	12
6. TANI	14
6.1. Laboratuvar	14
6.1.1. D-Dimer.....	14
6.1.2. Laktat.....	15
6.1.2.1. L-Laktat	15
6.1.2.2. D-Laktat	15

6.1.3. İskemi Modifiye Albumin	15
6.1.4. İnterlökin-6	16
6.1.5. İnterlökin-10	16
6.1.6. YKL-40.....	16
6.1.6.1. Kitin	16
6.1.6.2. Kitinaz Ve Kitinaz Benzeri Proteinler	16
6.1.6.3. YKL--40.....	17
6.2. Radyoloji	19
6.2.1. Direkt Grafi.....	19
6.2.2. Ultrasonografi	19
6.2.3. Bilgisayarlı Tomografi	20
6.2.4. Manyetik Rezonans	20
6.2.5. Anjiyografi.....	20
7. TEDAVİ	21
8. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
8.1. Sham Grubu.....	24
8.2. Mezenter İskemi Grubu.....	24
8.3. Biyokimyasal İncelemeler.....	26
8.4. Histopatolojik İncelemeler	26
8.5. Verilerin Analizi	29
9. BULGULAR	31
10. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	38
11. KAYNAKLAR.....	43

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AMİ	: Akut mezenter iskemi
Ark	: Arkadaşları
BTA	: Anjio fazında bilgisayarlı tomografi
cm	: Santimetre
IL-1	: İnterlökin-1
IL-6	: İnterlökin-6
IL-10	: İnterlökin-10
IL-12	: İnterlökin-12
İMA	: İnferior mezenterik arter
İMV	: İnferior mezenterik ven
MR	: Manyetik rezonans
NOMİ	: Non-oklüziv mezenter iskemi
SMA	: Süperior mezenterik arter
SMV	: Süperior mezenterik ven
SS	: Standart sapma
Thds	: Total histopatolojik hasar skorlaması
TNF- α	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
USG	: Ultrasonografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1: Mezenterik Vasküler Anatomi	6
Şekil 2: Mezenter İskemi Fizyopatolojik Sürecin Şeması.....	8
Şekil 3: Akut Mezenter İskemi Etyolojik Sınıflandırma	9
Şekil 4: AMİ Etyolojik Faktörlere Göre Risk Faktörleri.....	11
Şekil 5: YKL-40'ın İnflamasyonda ki Rolü	19
Şekil 6: SHAM ve Mezenter iskemi gruplarına göre IL-6 düzeylerinin grafiği.....	33
Şekil 7: SHAM ve Mezenter iskemi gruplarına göre YKL-40 düzeylerinin grafiği.....	34
Şekil 8: SHAM ve Mezenter iskemi gruplarına göre IL-10 düzeylerinin grafiği.....	34
Şekil 9: SHAM ve Mezenter iskemi gruplarına göre Thds düzeylerinin grafiği.....	35
Şekil 10: Thds ile IL-6 arasındaki ilişkinin grafiği	36
Şekil 11: Thds ile IL-10 arasındaki ilişkinin grafiği	36
Şekil 12: YKL40 ile IL-6 arasındaki ilişkinin grafiği	37

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1: SHAM ve Mezenter İskemi 1. Saat Gruplarının Karşılaştırılması	31
Tablo 2: SHAM ve Mezenter İskemi 3. Saat Gruplarının Karşılaştırılması	31
Tablo 3: SHAM ve Mezenter İskemi 6. Saat Gruplarının Karşılaştırılması	32
Tablo 4: 1, 3 ve 6. Saat SHAM Gruplarının Karşılaştırılması.....	32
Tablo 5: 1 , 3 ve 6. Saat Mezenter İskemi Gruplarının Karşılaştırılması.....	33
Tablo 6: Thds ile IL-6 ve IL-10 Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.....	35

RESİMLER DİZİNİ

Sayfa

Resim 1: İskemik ince barsak görünümü.....	12
Resim 2: Laparotomi yapılan Wistar-Albino cinsi rat	24
Resim 3: Mezenter iskemi grubunda SMA eksplorasyonu	25
Resim 4: Mezenter iskemi grubunda SMA bağlandıktan 6 saat sonra barsaklar.....	26
Resim 5: Gruplara ait histopatolojik kesitler	28
Resim 6: Gruplara ait histopatolojik kesitlerin yakından görünümü	29



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akut mezenter iskemi (AMİ) barsakların metabolik gereksinimlerini karşılayamayan yetersiz splanknik kan akışından kaynaklanan ve tedavi olmaması durumunda ölümle sonuçlanabilen bir hastalıktır. İnsidansı düşük olup, tanı ve tedavide ki güncel gelişmelere rağmen mortalitesi yüksektir. Hastaneye yatırılan her 1000 hastanın 1'inde AMİ görülmekte olup, insidans yıllara göre giderek artmaktadır(1). Mortalite oranları %60 ile %80 arasında olup son yıllarda mortalite oranlarında ciddi bir düşüş gerçekleşmemiştir(2).

Etyolojik olarak dört farklı şekilde AMİ karşımıza çıkmaktadır. Arteriyel embolizm (%50), non-oklüziv mezenter iskemi (%20), arteriyel tromboz (%15-%25) ve venöz tromboz (%5-%15)(3,4). Arteriyel embolizm en sık karşılaşılan etyolojik faktördür. Etyolojik faktörlere göre risk faktörleri değişmekte olup sıklıkla atrial fibrilasyon, kalp yetmezliği, arteriyel hipertansiyon, koroner kalp hastalığı ve periferik vasküler hastalık gibi çeşitli risk faktörleri bilinmektedir(5).

Şiddetli karın ağrısı ile başvuran hasta da fizik muayenenin uyumsuz olması tanıyı zorlaştırır. Karın ağrısı en sık başvuru şikayeti olup bulantı, kusma, ishal ve kanlı dışkılama da görülebilmektedir(6). Semptomlar erken dönemde siliktir ve iskemi süresi arttıkça belirginleşir. İskemi sürecinin sonucunda peritonit gelişmesi ile peritoneal irritasyon bulguları ortaya çıkar. Semptomların hiçbirisi tanı için spesifik olmayıp her hastada görülmemesi nedeniyle erken tanı için laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç artmaktadır.

Erken mezenter iskemi tanısında pratikte kullanılan spesifik bir biyobelirteç yoktur. Lökositoz, hemokonsantrasyon, yüksek laktik asit düzeyi, anyon açıklı metabolik asidoz, serum amilaz, laktat dehidrojenaz (LDH) ve aspartat aminotransferaz, fosfor düzeyi yüksek bulunması en sık karşılaşılan laboratuvar anomalileridir(7). Son yıllarda D-laktat, İntestinal fatty asid-binding protein (I-FABP), iskemi modifiye albümin (IMA), α -glutathione S-transferase (α -GST) ve sitrülün gibi biyobelirteçler ile yoğun çalışmalar mevcut olup, AMİ'de tanısal etkinliği gösterilmiştir(8).

Direkt grafi AMİ için spesifik olmayıp genellikle akut batın yapan patolojileri ekartasyon için kullanılır. Dupleks ultrasonografi mezenterik vasküler hastalık tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Ancak yapan hekime bağımlı olması, optimal değerlendirme için en az 8 saat açlık gerekmesi, hastada geçirilmiş batın cerrahi öyküsü ya da

obezite kısıtlılıkları arasındadır(9). Anjio fazında bilgisayarlı tomografi (BTA) mezenter iskemi şüphesinde ilk basamak görüntüleme tekniği olarak tavsiye edilmektedir(10). Erken BTA ile rezeksiyon sonrası oluşacak barsak kaybının önüne geçilmekte ve uygun müdahale ile başarılı sonuçlar alınması sağlanır. Son yıllar da geliştirilen MR anjiyografi ile AMİ tanısında başarılı sonuçlar elde edilmiş olup, zaman alıcı oluşu ve ulaşılabilir olmaması nedeniyle pratikte kullanımı kısıtlıdır. AMİ tanısında anjiyografi tanı ve tedavi için olanak sağlaması nedeniyle altın standarttır(11).

Erken AMİ tanısında spesifik bir biyobelirteç arayışı halen devam etmektedir. YKL-40 kitinaz aktivitesi olmayan kitin benzeri proteinlerden bir tanesidir. Yakın geçmişte bulunmasına rağmen vücutta inflamasyon, doğal immün sistem aktivasyonu, doku onarımı, yeniden şekillenmede önemli rollere sahip olduğunu ve apoptoz, proliferasyon, hücre sağkalımı, MAPK ve sitokin yollarını düzenlediği gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur(12). YKL-40'ın bugüne kadar insan vücudunda kondrositlerinde, sinoviyositlerinde ve vasküler düz kas hücrelerinde, makrofajlar, nötrofiller, fibroblast benzeri hücreler, hepatik stellat hücreler, endotelial hücreler ve kanser hücreleri de dahil olmak üzere çok sayıda hücre tarafından sentezlendiği ve salgılandığı bulunmuştur(13). Astım, romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalığı, tip 2 diabetes mellitus, sepsis, karaciğer fibrozu ve koroner arter hastalığı, akut miyokard infarktüsü gibi inflamasyonla karakterize hastalıklarda ve bazı kanser hastalıklarında artışı gösterilmiştir.

Bu çalışmanın amacı, güncel inflamatuvar parametrelerden biri olan YKL-40'ın ve IL-6, IL-10 ve laktat düzeylerinin, ratlarda oluşturulan deneysel mezenter iskemi modelinde rolünü araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

İlk kez Antonio Beneviene tarafından 15. yüzyılda tanımlanmış bir hastalık olmasına rağmen mezenter iskemi hakkında ilk makale ancak 1875 yılında Litten tarafından yazılmıştır(14). Litten hayvanlarda yapılan deneysel çalışmasında süperior mezenter arteri bağlamış ve ortaya çıkan patofizyolojik değişiklikleri anlatmıştır(14). Bu tarihten 20 yıl sonrasında 1895 yılında mezenter iskemi nedeniyle ilk cerrahi girişim gerçekleşmiş olup ince barsak rezeksiyonu yapılmıştır(15). Cokinis, mezenter iskemiye “tanısı imkansız, prognozu umutsuz, tedavisi yararsız” bir hastalık olarak tarif etmiştir(16). 1950 yılında Klass tarafından süperior mezenter artere embolektomi yapılmış ancak ilk başarılı sonuçlar 1957 yılında Shawve Rutledge tarafından gerçekleştirilmiştir(17,18). Mezenter iskeminin patofizyolojisi bilinmesine rağmen mortalite oranlarında yükseklik devam etmektedir.

AMİ barsakların metabolik gereksinimlerini karşılayamayan yetersiz splanknik kan akışından kaynaklanan ve tedavi olmaması durumunda ölümle sonuçlanabilen bir hastalıktır. Hastaneye yatırılan her 1000 hastanın 1'inde akut mezenter iskemi görüldüğü ve son yıllarda insidansının giderek arttığı ortaya konulmuştur. Son yıllarda tanısal, girişimsel ve cerrahi tekniklerdeki hızlı gelişmelere rağmen, AMİ %60 ile %80 arasında değişen yüksek mortalite oranlarıyla hayatı tehdit eden bir acil durum olmaya devam etmektedir.

AMİ, akut batın ile başvuran tüm hastaların sadece yaklaşık %1'inde görülmekteyken, 70 yaşın üzerindeki hastalarda görülme sıklığı önemli ölçüde artmaktadır(19). AMİ'de prognozu belirleyen en önemli faktör tanıya kadar geçen süredir. Tam olarak kan akımı kesildikten 6 saat sonra barsaklarda geri dönüşümsüz hasar oluşmaya başlar. Barsak iskemisi hızla nekroza ilerledikçe hastada ciddi metabolik bozukluklar ortaya çıkmaktadır. AMİ için atriyal fibrilasyon, kalp yetmezliği, arteriyel hipertansiyon, koroner kalp hastalığı ve periferik vasküler hastalık gibi çeşitli risk faktörleri bildirilmiştir(5).

Karaciğer, pankreas, dalak ve gastrointestinal kanal kan dolaşımının hepsi birlikte splanknik dolaşımı meydana getirir. Kardiyak outputun açlık durumunda %15-20, tokluk durumunda ise %30'unu oluşturur.

2.1. Anatomi

Özofagus distalinden rektum proksimaline kadar olan tüm intestinal organların beslenmesi abdominal aortanın sırasıyla çölyak arter, süperior mezenterik arter ve inferior mezenterik arter dalları aracılığıyla sağlanmaktadır(20).

2.1.1. Çölyak Arter

12. torasik vertebra hizasında abdominal aortanın ön yüzünden ayrılan ilk arterdir. Abdominal aortanın en geniş çaplı dalı olup, uzunluğu ise 8 ila 40 mm arasındadır. Hepatik arter, splenik arter ve sol gastrik arter çölyak arterin 3 ana dalıdır. Çölyak arter, ön barsaktan gelişen özofagus distalinden duodenum proksimaline kadar olan segmenti, hepatobiliyer sistem ve dalağın beslenmesini sağlar. Abdominal aortadan daha dik açıyla ayrılması, çapının geniş olması ve dalları arasında ki sık anastomozlar nedeniyle çölyak arter kaynaklık iskemik hastalık oldukça nadir görülür(21).

2.1.2. Süperior Mezenterik Arter

1. lomber vertebra hizasında abdominal aortanın ön yüzünden 45 derecelik açı ile ayrılır. Jejunal ve ileal dal, pankreatikoduodenale inferior, ilekolik arter, sağ kolik arter ve orta kolik arter en önemli dallarıdır. Süperior mezenterik arter, orta barsaktan gelişen duodenum 2. kıttadan başlayıp transvers kolonun distal 1/3' üne kadar olan intestinal yapıların beslenmesini sağlar. Terminal ileum, apendiks, çekum ve çıkan kolonun distaline kadar olan kısmın beslenmesini ileokolik arter sağlarken, sağ kolik arter çıkan kolon distalini, orta kolik arter ise transvers kolon distal 1/3' üne kadar olan segmentinin beslenmesini sağlar.

2.1.3. İnförior Mezenterik Arter

3. lomber vertebra hizasında aorta bifurkasyonundan 3-4 cm kadar proksimalde aortadan ayrılır. Arka barsaktan gelişen transvers kolonun distal 1/3' ünden başlayıp sırasıyla inen kolon, sigmoid kolon ve rektum proksimalinin beslenmesini inferior mezenterik arter sağlar. Sırasıyla sol kolik arter, sigmoid arter ve süperior rektal arter İMA' nın ana dallarıdır. Sol kolik arter çıkan ve inen dal olmak üzere iki dala ayrılır. Çıkan dal transvers kolon distali ile inen kolon proksimali arasında ki segmentin beslenmesini, inen dal ise inen kolon distalinin beslenmesini sağlar. Çıkan dal orta kolik arterin sağ dalı ile anastomoz yaparak Riolan arkını oluştururken, inen dalı ise sigmoidal arterlerin ilkiyle anastomoz yapar.

İnen kolon distali ile sigmoid kolonun beslenmesini sigmoidal arterler sağlar.İMA' nın sol dalı süperior rektal arter 3. sakral vertebra hizasında iki dala ayrılarak rektumun sağ ve solundan internal anal sfinkter hizasına kadar ilerler ve rektumun proksimalinin beslenmesini sağlar(22).

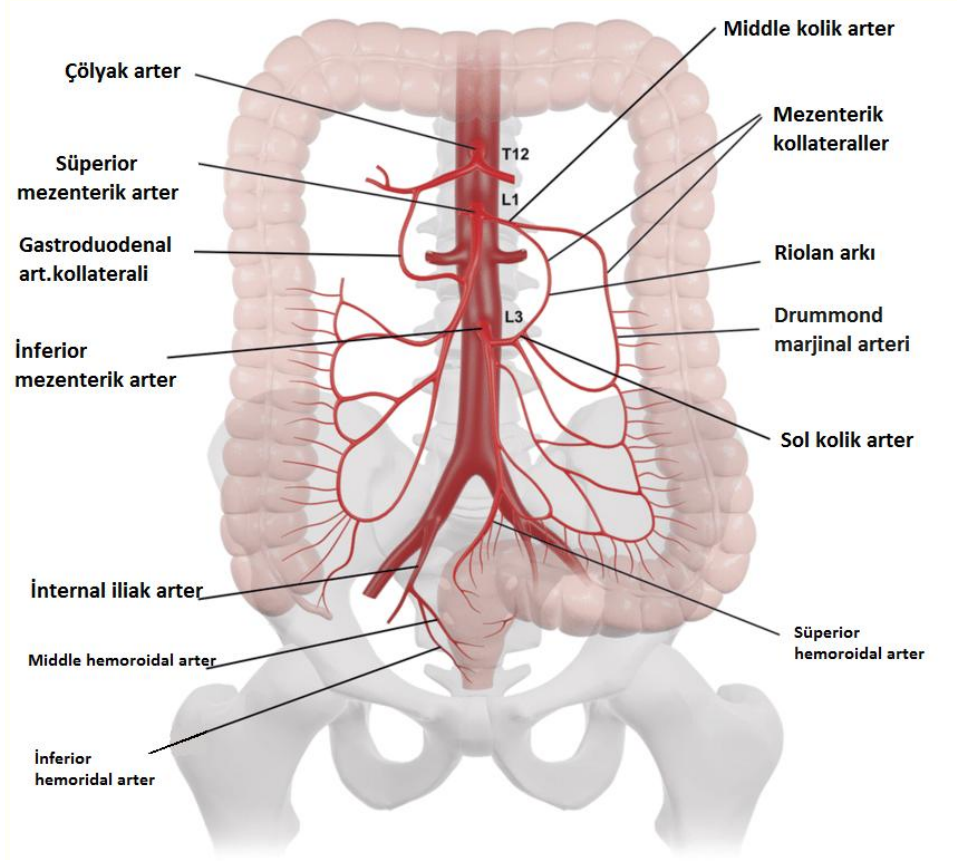
2.1.4. Mezenterik Kollateraller

İntestinal yapıların beslenmesinden sorumlu olan 3 ana arter ve dalları arasından bulunan kollateraller, iskemiye karşı hayati bir rol oynar. Mezenter arterlerin birinde kısmi ya da tam obstrüksiyon gelişmesi halinde, tıkanıklığın distalinde oluşacak hipoperfüzyona cevap olarak kollateral damarlar açılır. Obstrüksiyonun distalinde ve sistemik dolaşım arasında basınç farklı olacağı için kollaterallerdeki akım artarak devam eder(22,23).

Süperior pankreatikoduodenal arter ile inferior pankreatikoduodenal arter dalları arasındaki anastomozlar çölyak arter ile SMA arasından temel kollateral dolaşımı oluşturur. Çölyak arter ile SMA arasındaki diğer bir kollateral Barkow arkı olarak adlandırılmış olup çölyak arter ile SMA'nın omental dalları arasında gelişebilen anastomozlardır. Çölyak arter ile SMA arasındaki son kollateral ise direk bağlantı şeklinde olup embriyolojik bir kalıntı olan ve her zaman görülmeyen Bühler arkıdır(22,23).

SMA ve İMA arasında üç ana kollateral mevcuttur. Bunlardan ilki ve önemlisi Drummond'un marjinal arteri olup, sağ ve orta kolik arter ile sol kolik arterinin çıkan dalı arasında oluşan anastomozdur. Her iki arterden birinde tıkanıklık geliştiği zaman Drummon'un marjinal arteri belirgin derecede genişleyerek perfüzyonun devamını sağlar. Bir diğer kollateral ise Riolan arkıdır. Riolan arkı Drummon' un marjinal arterine kıyasla mezenter içinde daha santralde yer almaktadır. Sol ve orta kolik arterler arasında ki anastomozdur. Son kollateral ise SMA yada İMA' da bir tıkanık gerçekleşmesi durumunda belirginleşen ve anjiografide görüntülenmesi viseral arteriyel tıkanıklığı gösteren meandering arteridir(23).

Rektal arterlerin uç dalları arasında bulunan yoğun kollateral ağ sayesinde rektumun iskemik hastalığı nadir görülür.



Şekil 1: Mezenterik vasküler anatomi(24).

2.1.5. Venöz Sistem

Genellikle aynı isimlerde ki arterlerle paralel bir yol seyreden süperior mezenterik ven (SMV) ile inferior mezenterik ven (İMV) mezenterik venöz sistemin başlıca venöz damarlarıdır. Süperior mezenterik ven ile splenik ven birleşerek portal veni oluştururken, birleşimden hemen önce inferior mezenterik ven splenik vene açılır.

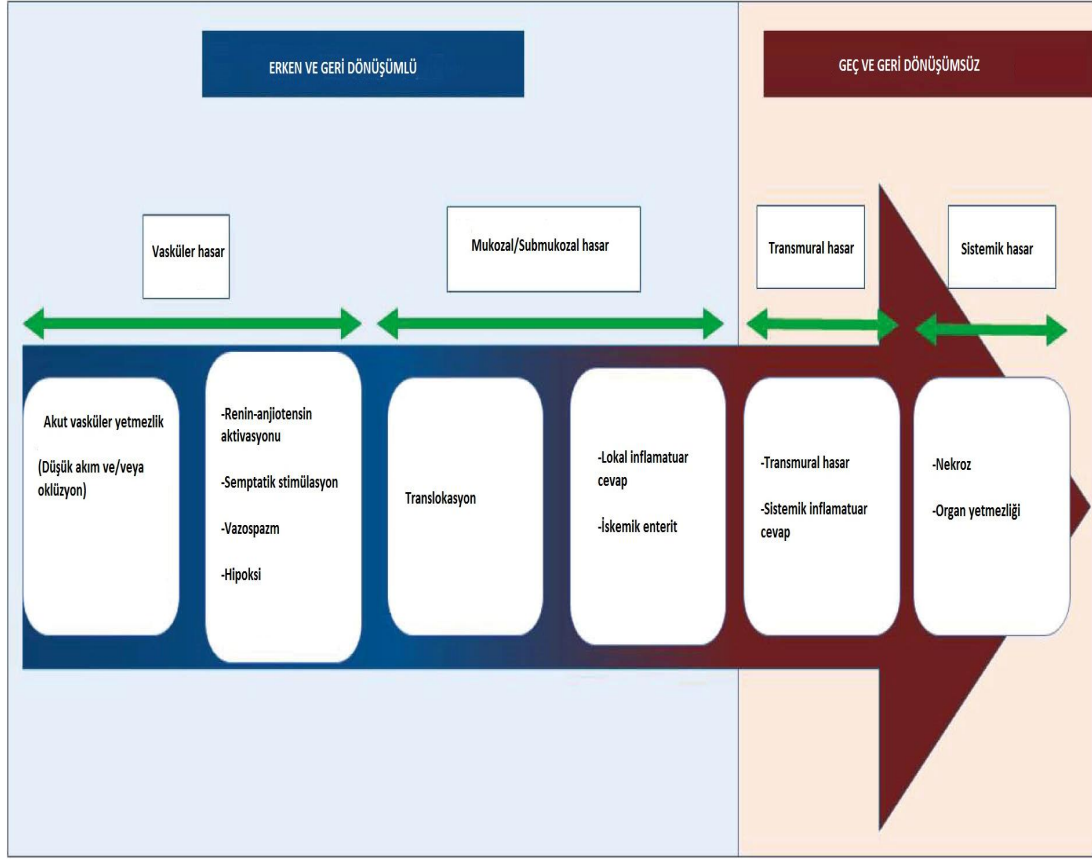
3. FİZYOPATOLOJİ

Mezenterik kan akımı, açlık durumunda kalp debisinin yaklaşık %15-20'sini ve tokluk durumunda %35'e kadarını oluşturur. Besin alımını takiben, yaklaşık 10-20 dakika içinde kan akışında bir artış meydana gelir. Mezenter damarlar aracılığıyla barsak duvarına iletilen kanın %75'i mukoza ve submukozayı beslerken, %25'i musküler ve serozal yüzeyleri besler(25). Mukoza tüm barsak kitlesinin %50'sini oluşturur ve iskemiye karşı en duyarlı bölgedir.

Barsağa gelen kan akımındaki önemli miktarda azalma tolere edilebilir. Mezenterik arterlerde bir darlık geliştiğinde genellikle kollateral dolaşımda bir artış meydana gelir. Mezenterik dolaşımın regülasyonunda metabolik, miyojenik, nöral (sempatik ve parasempatik) ve hümöral birçok faktör rol oynar. Splanknik intestinal sinirlerin postgangliyonik vazokonstrüktör lifleri mezenterik kan akımının regülasyonunda en önemli role sahiptir. Bu liflerin uyarılması sonucu vazokonstriksiyon ve kan akımında belirgin derecede azalma gerçekleşir(25).

Mezenterik dolaşımın arteriyel basınçta ani bir düşüş olması halinde rezistans arteriyollerde yanıt olarak kompensatuar dilatasyon gerçekleşir(26). Bu sayede mezenter arterde tıkanıklık gelişmesi halinde barsak canlılığını koruyacak yeterli doku perfüzyonu bir süre daha devam eder. Mezenterik kan akımında %75 oranında azalmaya rağmen barsaklarda 12 saat süreyle ışık mikroskopunda bir değişiklik saptanmayabilir(26). Adaptasyon sürecine rağmen, tıkanıklığın devam etmesi halinde, epitel fonksiyonunun bozulmasından dolayı kapiller permeabilite artar(27). Kan akımı hayati seviyenin altına düştüğünde, mukozadan başlayarak serozaya doğru hücre ölümü gerçekleşir(27). İlk olarak mukozal nekroz sonrasında ise ülserasyon oluşur. Submukoza ve muskularis proprianın infarktı transmural nekrozla sonuçlanır ve artık bu safhada hasar geri dönüşümsüzdür ve barsaklar canlılığını yitirmiştir(27). İskemiye erken müdahale edilmesi durumunda epitel rejenere olur ve barsaklar normale döner(27).

Barsak hücresinin yıkımı sonucu oluşan ürünler ve bakteriyel translokasyon sonucu toksinlerin portal dolaşım ve sonrasında sistemik dolaşıma katılmasıyla artık sistemik etkiler görülmeye başlar(27). Bu hadise dokuda oluşan patolojik hasarı arttırır ve hasar diğer organlara da yayılarak multiorgan yetmezliğine kadar ilerletir. İskemik süreç ilerledikçe asidoz, sepsis, septik şok ve son olarak ölümle sonuçlanabilir(27).



Şekil 2: Mezenter iskemi fizyopatolojik sürecin şeması(28).

4. ETYOLOJİ

Akut mezenter iskemide etyolojik olarak kabul edilen 4 form tanımlanmıştır(3,4).

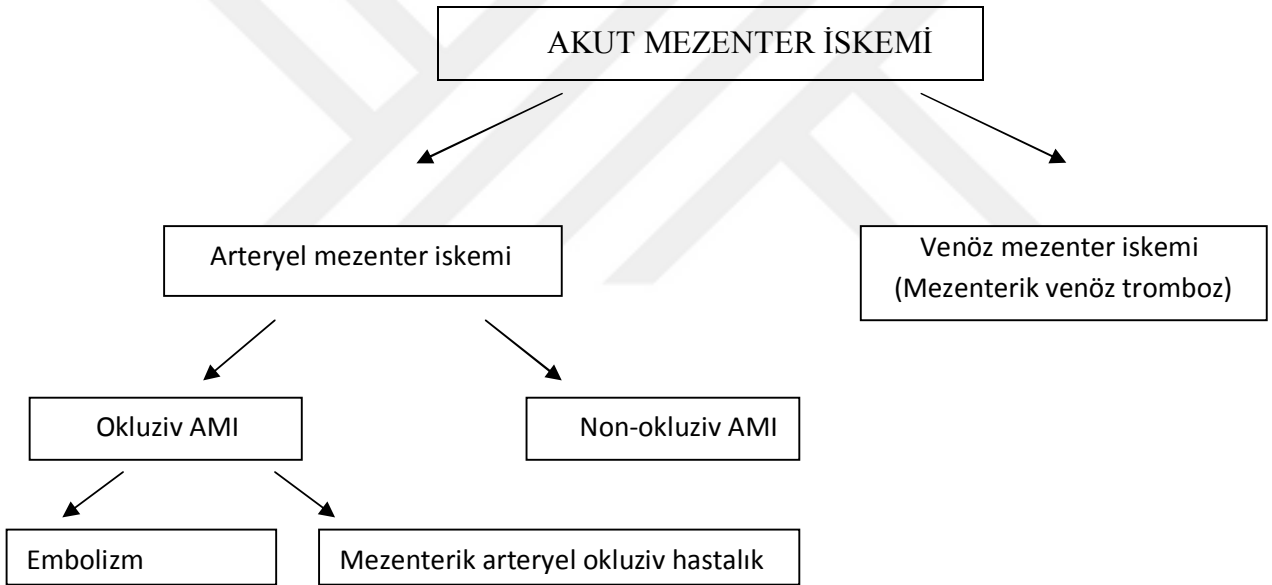
1-Arteryel embolizm

2-Arteryel trombozis

3-Venöz tromboz

4-Non-oklüziv mezenter iskemi

Farklı patofizyolojik ve klinik özelliklere sahip olmasına rağmen bu durum hastalığın erken teşhisini kolaylaştırmaz.



Şekil 3: Akut mezenter iskemi etyolojik sınıflandırması (3,4).

Tedavide ilk yaklaşım oklüziv mezenter iskemide revaskülarizasyondur. Venöz mezenterik iskemi ve non-oklüziv mezenterik iskemide ilk tedavi genellikle konservatif yöntemlerdir(29).

4.1. Arteriyel Embolizm

Mezenterik arter embolisi sıklıkla kalbin sol atrium veya sol ventrikülde ki bir trombüsten, kalp kapakçıklarında ki bir lezyondan kaynaklıdır(30). Emboli sıklıkla arterlerin dal verdikleri yerde görülür. Kardiak aritmiler özellikle de atrial fibrilasyon en sık karşılaşılan faktör olmasına rağmen, myokardial diskinezi, kardioversiyon ve kardiak kateterizasyon öyküsünde nadiren karşılaşılan diğer predispozan faktörlerdir. SMA çapı geniş olmasına rağmen aortadan dar bir açıyla köken aldığı için emboliye en duyarlı mezenterik arterdir. Çölyak arter dik açıyla aortadan köken alması, İMA'nın da çapının SMA'ya kıyasla daha küçük olması nedeniyle emboli daha nadir karşılaşılmaktadır. Geçirilmiş emboli öyküsü SMA emboli olgularının 1/3' ünde mevcuttur(31).SMA embolisi AMİ vakalarının %50 sinden sorumludur(3,4).

4.2. Arteriyel Tromboz

SMA trombozu AMİ olgularının SMA embolisinden sonra 2. sıklıkta nedenidir ve %25'inden sorumludur. SMA trombozu genellikle aterosklerotik zeminde ciddi stenoz gelişmesi nedeniyle oluşur. Ateroskleroz ve hiperlipidemi başlıca risk faktörleridir. SMA ve çölyak arter trombozları genellikle arterlerin aortadan çıkış seviyesinde meydana gelir. Hastalarda aterosklerotik patolojiler nedeniyle genellikle yemek sonrası karın ağrısı, yemek korkusu, kilo kaybetme gibi semptomlar görülür(32).

4.3. Venöz Tromboz

Venöz tromboz AMİ olgularının en nadir formu olmasına rağmen bilinen en eski formudur ve %5-15'inden sorumludur. En sık SMV'de görülür.Virchow triadı venöz staz, endotel hasarı ve hiperkoagülasyon eşlik etmesine rağmen %20 idipatiktir.Etyolojiye göre primer ve sekonder olarak ayrılır(33).

Primer tromboz genelde genetik hastalık bulunan kişilerde görülmekte olup bunlar arasında sıklıkla protein C veya protein S eksikliği, faktör V leiden mutasyonu, antifosfolipid sendromu karşımıza çıkmaktadır(33).

Sekonder tromboz nedenleri ise malignite, hematolojik bozukluklar, pankreatit, portal hipertansiyon, intraabdominal enfeksiyonlar, splenektomi, oral kontraseptif kullanımları şeklinde sıralanır (33).

Yüksek rekürrens riski nedeniyle uzun dönem antikoagulan tedavi gereklidir. AMİ diğer formlarına göre daha genç yaşlarda görülmektedir ve diğer formlara göre prognozu daha iyidir(32,33).

4.4. Non-Oklüziv Mezenter İskemi (NOMİ)

Ende, Kohen ve Wilson tarafından 1958 yılında yapılan çalışmalarda AMİ nedeniyle ölen bir hastanın yapılan otopsisinde vasküler oklüzyon olmadan NOMİ geliştiği tarif edilmiştir(34). AMİ olgularının yaklaşık %20'sinden sorumludur. En sık nedeni düşük splanknik kan akımı ile ilişkili SMA vazokonstriksiyonudur. NOMİ erken tanısında şüphe çok önemlidir. Ciddi aterosklerotik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü, major kardiyovasküler cerrahiler, major batin cerrahi öyküsü ve septik şok gibi hayatı ciddi tehdit eden hipotansif patolojiler en sık risk faktörleridir. Vazopressör ve alfa-adrenerjik ajan kullanımı da etyolojide rolü olduğu kabul edilen diğer risk faktörleridir(35). Bu grup ilaç kullanımının artması ve güncel gelişmelere paralel olarak artan yoğun bakım ünite sayısı, son yıllarda NOMİ vakalarının artmasının sebebi olarak gösterilmiştir(35).

RİSK FAKTÖRLERİ			
Arteriyel embolizm	Arteriyel trombozis	Venöz tromboz	NOMİ
-Atrial fibrilasyon -Miyokard infarktüsü -Kardiyak trombus -Mitral kapak hastalığı -Sol ventrikül anevrizması -Endokardit -Embolik hastalık öyküsü	-Yaygın aterosklerotik hastalık	-Protein C eksikliği -Protein S eksikliği -Antitrombin 3 eksikliği -Faktör V Leiden mutasyonu -Antifosfolipid sendromu -Portal hipertansiyon -Pankreatit -Malignite	-Ciddi aterosklerotik kalp hastalığı -Konjestif kalp yetmezliği -Kardiyopulmoner by-pass -Major abdominal cerrahiler

Şekil 4: AMİ etyolojik faktörlere göre risk faktörleri(5)

5. KLİNİK

Açıklanamayan bir karın muayenesi ile dayanılmaz karın ağrısından şikayet eden bir hastada klinik tablo erken AMİ için klasiktir. Fizik muayenede peritonit belirtileri varsa, barsak nekrozu ile birlikte geri dönüşümsüz bağırsak iskemisi olması muhtemeldir. AMİ ile ilgili bir çalışmada, hastaların %95'i karın ağrısı, %44'ü bulantı, %35'i kusma, %35'i ishal ve %16'sı kanlı dışkılama ile başvurmuştur(5).

Fizik muayane ile hasta şikayetlerinin uyumsuz olması ve hastalığın başlangıç evresinde semptomların silik olması tanı koymakta zorluklara yol açmaktadır. Başlangıç safhasında hastalarda defans ve rebaunt yoktur, barsak sesleri aktiftir. İskemik süreç ilerledikçe periton irritasyonunu sonucu olarak karında hassasiyet, defans ve rebaunt gibi akut batın bulguları ortaya çıkar. Hipoaktif barsak sesleri, gaz ve gaita çıkaramama ve batında distansiyon görülür. İskemik hadisenin başlangıcından 12-24 saat sonra hastada peritonit tablosu ortaya çıkar ve bu durum prognozun çok daha kötü olduğunun göstergesidir(36). Hipotansiyon, taşikardi ve takipne gibi bulgular şiddetli iskemi ve kötü prognozun işaretidir(36).



Resim 1: İskemik ince barsak görünümü

Oluş mekanizmasına göre mezenter iskemi hastalarda farklı bulgular ile karşımıza çıkar. Mezenter iskemi tipleri arasında en gürültülü tablo genellikle akut arteriyel emboli olgularında karşılaşılır. Ani gelişen tıkanıklık ve kollateral dolaşımın yeterli perfüzyonu sağlayamaması şiddetli ağrının kaynağıdır. Hasta öyküsünde geçirilmiş miyokard infarktüsü ya da atrial fibrilasyon gibi emboli kaynağı oluşturan komorbidite mevcuttur(32).

Etyolojisinde tromboz olan hastalarda ise akut tablonun gelişmesinden önce haftalar ya da aylar önce ortaya çıkan intestinal anjina öyküsü mevcuttur. Postprandial karın ağrısı, erken doyma, kilo kaybı, yemek korkusu gibi kronik mezenter iskemi bulguları izlenir(32). Arteriyel oklüzyon yavaş gelişip, kollateral dolaşımın perfüzyonu sağlaması nedeniyle diğer etyolojik sebeplere göre barsak canlılığı daha iyi korunmuştur ve bu sebeple klinik bulgular daha hafiftir. Hastaların öyküsünde ateroskleroz ve hiperlipidemi mevcuttur(32,33).

Mezenterik venöz tromboz, diğer etyolojik tiplere göre daha erken yaşlarda görülür. Hastaların çoğunda hiperkoagülasyon eşlik eder ve %50'sinde tromboz öyküsü mevcuttur. Postprandiyal ağrı nadirdir ve akut kliniği olan hastalarda genellikle 1-2 hafta boyunca karın ağrısı ile ilişkili şişkinlik, bulantı ve kusma görülür(33).

Non-oklüziv mezenter iskemi, konjestif kalp yetmezliği, sepsis, şok gibi kritik hastalarda, splanknik dolaşımda ki düşük akım durumunda görülür. Bu hastalar sıklıkla ventile edildiğinden ve sedasyona maruz kaldıklarından dolayı sözlü iletişim kurulamadığı için sıklıkla tanı konulması zordur. Ani veya sinsi başlayan karın ağrısı ile birlikte distansiyon, rektal kanama non-oklüziv mezenter iskemi göstergesi olabilir(32).

6. TANI

6.1. Laboratuvar

AMİ'yi hastalığın erken safhasında etkin olarak tespit edebilen duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek hiçbir biyobelirteç yoktur. En yaygın laboratuvar anormallikleri arasında nötrofilik lökositoz, hemokonsantrasyon, anyon açıklı metabolik asidoz, laktat dehidrojenaz (LDH) ve aspartat aminotransferaz yüksekliği, serum amilaz, fosfor ve laktik asit düzeyi yüksekliği bulunur(7).

AMİ tanısı ya da ekartasyonu için bu parametler yeterli değildir. İskemik süreç mukozadan serozaya doğru ilerlediğinden AMİ için mukozal kaynaklı markerlar, seromuskuler kaynaklı markerlara göre daha üstündür. AMİ erken tanıda bir çok serum belirteci için son yıllarda yoğun çalışmalar mevcuttur ancak hala klinik uygulamada başarılı bir belirteç bulunamamıştır. Son yıllarda barsak yağ asidi bağlayıcı protein (I-FABP), sitrülin, alfa glutatyon s-transferaz (a-GST), iskemi modifiye albumin, d-dimer, L- ve D- laktat gibi umut veren yeni biyomarkerler mevcuttur(8). Bu markerler barsak bariyer disfonksiyonu, villüs ve enterosit hasarı gibi mukozal hasar ile ilişkili olması nedeniyle AMİ erken tanısında en iyi aday belirteçlerdir(7,8).

6.1.1. D-Dimer

D-dimer, koagülasyon sisteminin herhangi bir sebeple aktivasyon sonucu oluşan fibrinin, plazminojen gibi enzimler tarafından parçalanması sonucu oluşan yıkım ürünüdür. Kan pıhtı oluşumunda ve normal yara iyileşme aşamalarında üretilmektedir. Pıhtılaşma patolojik bir durum haline geldiğinde D-dimer üretimi devam ettiğinden trombotik hadiseler için değerli bir parametre haline gelir(8,16).

D-dimer, klinikte en sık venöz trombo-emboli tanısında kullanılmaktadır. Ancak akut karın yapan diğer inflamatuvar ve enfeksiyon hastalıklarda da yükselir. Bu nedenle duyarlılığı yüksek, özgüllüğü düşüktür. Yapılan bir meta-analizde duyarlılığı %96 iken özgüllüğü %40 olarak bulunmuştur. Pratikte negatifliği iskemiye ekarte etmeye yardımcı olurken, pozitifliği trombotik bir hadiseyi gösterir(16).

6.1.2. Laktat

Laktat, insanda tüm dokularda üretilmesine rağmen sıklıkla kaynağı iskelet kası, eritrositler, beyin, böbreklerdir. Karaciğer ve böbrekte metabolize edilen laktat daha az oranda iskelet kasından da metabolize edilebilir. Laktat glikoliz esnasında oluşan bir yan üründür. Sitozolda gerçekleşen reaksiyonda piruvatın laktata dönüşümü laktat dehidrogenaz enzini tarafından katalizlenir. Genel olarak laktat düzeyi 2 mmol/L altında tutulmaya çalışırken, 2 mmol/L üzeri anormal değer olarak kabul edilir. Laktatın 4 mmol/L 'nin üzerinde olması kritik değer olup prognozun kötüye gittiğine işaret kabul edilir. L-laktat ve D-laktat olmak üzere iki izomeri vardır(37).

6.1.2.1. L-Laktat

L-laktat, hemen hemen tüm insan hücreleri tarafından üretilir ve özellikle kısıtlı perfüzyon ve oksijen iletiminin azalması ile ilişkili durumlarda glikolizin bir ürünüdür. Pankreatit, perforasyon gibi pek çok faktör serum laktat düzeylerinin yükselmesine neden olabilir. Bu nedenle AMİ'yi diğer akut karın yapan sebeplerden ayırt etmede etkinliği düşüktür(37).

6.1.2.2. D-Laktat

L-laktatın izomeri olan D-laktat gastrointestinal sistemdeki bakteriyel floranın bir ürünüdür. Barsak iskemisi, artan barsak geçirgenliği, bakteriyel translokasyon nedeniyle dolaşımdaki D-laktat düzeyleri artar. D-laktat AMİ erken tanısında potansiyel bir belirteç olmasına rağmen henüz klinik rutin uygulamalar içinde değildir(38).

6.1.3. İskemi Modifiye Albumin

İlk olarak 1990 yılında David Bar ve Bhagavan' ın hipoksik kalp dokusunun incelenmesi amacıyla yaptıkları çalışmalarda dolaşımdaki albumin düzeyinin değişmesi sonucu keşfedilmiştir(39). Miyokard iskemisi sırasında insan serum albumininin N- terminal bölgesinin kobalta bağlanmasında azalma olduğu tespit edilmiştir(39). İskemi ile modifiye edilmiş albümin, kobalt gibi metal iyonları için N-terminalinde bir bağlanma yerine sahip olan ve iskemi, reperfüzyon gibi durumlarda albuminin N- terminal bölgesinin bozulmasına neden olarak ortaya çıkan varyant bir metabolik protein oluşur. İskemi durumunda iskemi modifiye albumin konstrantrasyonu birkaç dakikada artıp, tekrar kan akımı sağlandığında yaklaşık 6

saatte bazal değerine geriler. İleri evre kanser hastalarında, karaciğer yetmezliği, miyokard infarktüsü, gebelik, ileri evre karaciğer ve böbrek yetmezliğinde, akut inme ve diğer iskemi hadiselerde yükseldiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(39).

6.1.4. İnterlökkin-6 (IL-6)

IL-6'nın başlıca makrofajlar, monositler, T ve B lenfositler, fibroblastlar, endotel hücreleri ve mezenşimal hücreler gibi birçok yerde sentezlenir(54). IL-6, enflamasyonun düzenlenmesinde, hücre farklılaşmasında, hücre çoğalmasında, bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde, hematopoezde ve tümör oluşumunda rol oynayan bir sitokindir(55).

Mezenter iskemi sonrası Kupffer hücrelerinden salgılanan TNF- α ve İL-6 düzeylerinin arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(55).

6.1.5. İnterlökkin-10 (IL-10)

IL-10, nötrofil infiltrasyonunu kontrol eden ve birçok pro-inflamatuar mediatörü baskılayan anti-inflamatuar bir faktördür. IL-10 karaciğerde hepatositlerden, Kupffer hücrelerinden, hepatik stellat hücrelerden, düzenleyici B (Breg) ve T (Treg) hücrelerinden üretilmektedir. IL-10'nun doğal ve adaptif immün hücrelerin pro-inflamatuar cevapları üzerinde inhibisyon etkisi vardır(54).

6.1.6. YKL-40

6.1.6.1. Kitin

Kitin ($C_8H_{13}O_5N$)_n, bir glikoz türevi olan N-asetilglikozaminin uzun zincirli polimeri olup, doğada selülozdan sonra en sık bulunan polisakkarittir. Bakteri ve mantar hücre duvarında, kabuklular (yengeç, ıstakoz, karides vb) ve karıncalarla kelebeklerin dahil olduğu böcekler gibi eklembacaklıların dış iskeletinin de bulunur.

6.1.6.2. Kitinaz Ve Kitinaz Benzeri Proteinler

18-glikozil hidrolaz ailesinden olan kitinaz ve kitinaz benzeri proteinlerden sadece kitinazlar kitini hidrolize etme enzimatik aktiveye sahipken, kitinaz benzeri proteinlerin bu enzimatik aktiviteye sahip olmadıkları bilinmektedir. Kitinazlar, bitki ve böcek gibi bazı organizmalarda kitin içeren mikroorganizmalara karşı bir savunmada rol oynar. Memelilerde

kitin sentezi gerçekleşmemekte olup, kitinaz ve kitinaz benzeri proteinler saptanmıştır. Kitinazların insanlarda ki rolü tam anlamıyla aydınlatılamamıştır ancak kitin içeren organizmalara karşı savunmada rol oynadıkları düşünülmektedir(40).

İmmün yanıtta veya sonrasında meydana gelen doku hasarında güçlü bir uyarıcı olan kitine karşı kitinaz ve kitinaz benzeri proteinlerin bu hasar yanıtını inhibe ederek rol oynadığı yakın zamanda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(41).

6.1.6.3. YKL-40

Tanımlanan 8 kitinaz benzeri proteinlerden bir tanesi olan kitinaz 3 benzeri protein 1, kitine bağlanan ancak kitini hidroliz etme aktivitesi bulunmayan bir glikoproteindir. İlk olarak farelerde meme kanseri araştırması yapılırken saptandığı için Breast Regressing Protein-39 (BRP-39) adı verilmiştir(42). Daha sonra yeni kemik biyobelirteci araştırılırken, in vitro olarak insan osteosarkom cell line MG63 tarafından yüksek miktarda salgılandığı saptanmıştır(43).

İnsan Kıkırdak glikoproteini-39(HC gp39), Meme gerileme proteini 39(BRP-39), 38-kDa 'lık heparin-bağlayıcı glikoproteini (gp38k), Kitinaz3-benzeri-1(CHI3L1), Chondrex ve 40 kDa mammary gland protein (MGP-40) gibi farklı şekillerde adlandırılmıştır. YKL-40 adını yapısında bulundurduğu N-terminalli aminoasitler Tirozin (Y), Lizin (K) ve Lösin (L) ve molekül ağırlığı 40 kDa olması nedeniyle almıştır ve bu çalışmada YKL-40 adıyla bahsedilecektir.

YKL-40'ın bugüne kadar kondrositlerinde, sinoviyositlerinde ve vasküler düz kas hücrelerinde, makrofajlar, nötrofiller, fibroblast benzeri hücreler, hepatik stellat hücreler, endotel hücreler ve kanser hücreleri de dahil olmak üzere çok sayıda hücre tarafından sentezlendiği ve salgılandığı bulunmuştur. IFN- γ , IL-6, IL-13, vazopressin, paratiroid ilişkili hormon gibi çeşitli sitokin ve hormonlarla salınımı uyarılır(44).

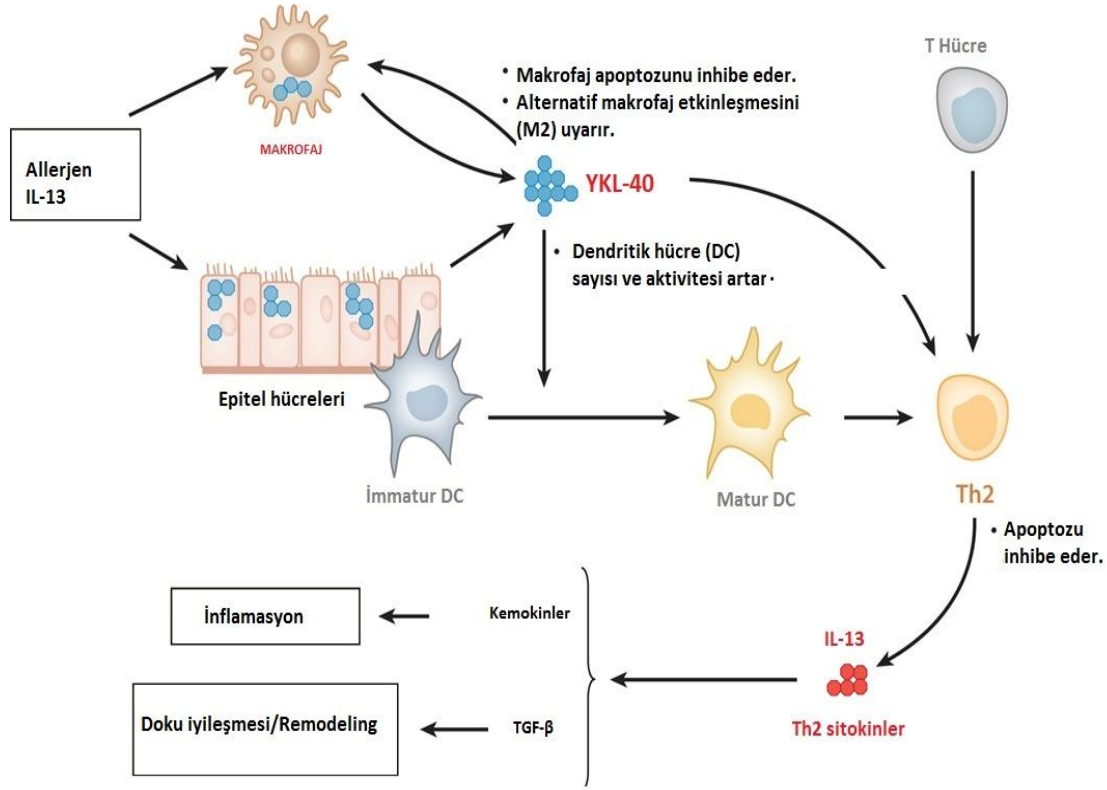
YKL-40 geni, 1997 yılında insanda 1q32.1 kromozomunda lokalize olduğu tespit edilmiştir(45). Yapısal olarak 18 kitolektinler veya 18 glikozil hidrolaz ailesinde yer alırlar. YKL-40'ın yapısında kitinazlarda katalitik aktivite için gerekli olan aspartat ve glutamatin bulunmaması ve bunların yerine lösin ve alanin olması, YKL-40'ın enzimatik aktivitesinin olmamasının nedeni olarak açıklanabilir.

YKL-40'ın insan hücrelerinde apoptoz, proliferasyon, hücre sağkalımı, MAPK ve sitokin yollarını düzenlediği gösterilmiştir. Doku hasarı, inflamasyon, doku onarımı, yeniden şekillenmede önemli rollere sahiptir. Yapılan çalışmalarda astım, artrit, sepsis, diyabet, karaciğer fibrozu ve koroner arter hastalığı gibi hastalıklarla güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir. Ayrıca yüksek YKL-40 düzeyleri organ ya da tümör spesifik olmayıp bazı kanser tiplerinde saptanmıştır. Kanser hastalığında kesin fonksiyonu tam olarak açıklanamasada, hücrelerin proliferasyonunda, invazyonunda, inflamatuvar süreçte, angiogeneizde görev aldığı bilinmektedir.

İnflamatuvar süreçte IL-13, YKL-40 üretimini uyarır. YKL-40 bu safhada Th2 hücreleri ve makrofaj apoptozunu önler, makrofajları aktive eder ve dendritik hücrelerin maturasyonunu sağlar. Th2 hücrelerinden salınan sitokinler de, TGF- β ve kemokinleri uyarak doku iyileşmesi ve remodelingi sağlar (46).

Antijenler ile antijen sunan hücreler biraraya gelerek YKL-40 sentezini uyarırlar. YKL40, T hücre inflamasyonuna duyarlılığı arttırarak immün sürece katkıda bulunur. Bu süreçte dendritik hücrelerin çoğalması ve aktivasyonunu, makrofajların ve eozinofillerin inhibisyonunu, makrofaj farklılaşmasını TGF-beta stimülasyonunu etkiler(46). Yapılan çalışmalarda hepatositler tarafından salgılanan IL-6 ile YKL-40 arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. YKL-40, TNF- α ve IL-1'in inflamatuvar reaksiyonlarını engelleyen yolları inhibe eder. Böylece MMP'lar ve IL-8 azalır, apoptoz önleyici etki oluşturur(46).

Ayrıca YKL-40, P13K yoluyla Nf-kB, TNF- α , IL-1 ve IL-6 salınımını stimüle eder.



Şekil 5: YKL-40'ın inflamasyonda ki rolü(46)

Sonuç olarak astım, sepsis, diyabet, siroz, preeklamps, romatoid artrit ve koroner arter hastalığı gibi birçok inflamatuvar durumla ilişkisi tespit edilen YKL-40, henüz erken tanısında spesifik bir biyobelirteç olmayan AMİ'da ki düzeyinin yeri çalışmamızın amacı olmuştur.

6.2. Radyoloji

6.2.1. Direkt Grafi

AMİ şüphesi olan bir hastada spesifik bir yeri olmayıp, karın ağrısı ile başvuran bir hastada perforasyon, ileus gibi diğer sebepleri dışlamak için kullanılmaktadır. AMİ tanısı alan bir hastada direkt grafide %54 herhangi patoloji izlenmez. AMİ şüphesi olan hastada direkt karın grafisinde kalınlaşmış barsak duvarı, genişlemiş barsak ansları, parmak izi belirtisi, ilerlemiş iskemi durumunda intramural gaz ve portal vende gaz görülebilir(29).

6.2.2. Usg

AMİ erken tanısında konvansiyonel USG ile yapılan çalışmalarda anlamlı sonuçlar elde edilememiştir. Görüntülemeyi yapan hekime bağlı olması, optimum sonuç için 8 saat

gibi uzun süreli açlık gerekmesi, geçirilmiş batın cerrahisi ve obezite gibi kısıtlılıkların olması nedeniyle AMİ tanısında USG'nin yeri oldukça sınırlıdır. Ultrasonografi, arteriyel tıkalıcı mezenter iskemi erken safhasında SMA oklüzyonu gösterebilir. İleri iskemi durumunda ise dilate barsak ansları, azalmış ya da kaybolmuş barsak hareketleri, barsak duvarı incelmeleri ya da batın içinde asit görülebilir(9).

Doppler USG deneyimli bir hekim ile SMA ve çölyak arter proksimal kesiminde ki stenoz ya da komplet oklüzyonu gösterilebilir. Ancak distalde ki bir oklüzyon durumunda ya da non-oklüziv mezenter iskemi durumunda başarılı sonuçlar elde edilemez. Ayrıca ciddi bir stenoz varlığı mezenter iskemi tanısından tek başına yeterli bir bulgu değildir(9).

6.2.3. Bilgisayarlı Tomografi

AMİ şüphesi olan bir hastada ilk basamak görüntüleme yöntemi olarak anjio fazında bilgisayarlı tomografi (BTA) tekniği tavsiye edilmektedir. Erken BTA ile rezeksiyon sonrası oluşacak barsak kaybını ve uygun müdahale ile daha başarılı sonuçlar alınmasını sağlar. Barsak duvar kalınlaşması, barsaklarda dilatasyon, arteriyel tıkanıklık, mezenterik venlerde dolgunluk, batın içinde serbest sıvı, intramural gaz, portal vende hava görülebilir(10).

6.2.4. Manyetik Rezonans Anjiyografi

AMİ tanısında görüntüleme tekniklerinde teknolojik gelişmelere paralel olarak geliştirilen MR anjiyografi ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir. SMA ve çölyak arter proksimal stenoz ya da oklüzyonun gösterilmesinde oldukça başarılı iken, distalde ki tıkanıklıklarda ise başarı oranı düşüktür. MR angiografisinin zaman alıcı oluşu ve BT gibi ulaşılabilir olmaması kullanımında ki başlıca kısıtlılıklardır(7).

6.2.5. Anjiyografi

Anjiyografi, hem tanı hem de tedavi amacıyla kullanılabilmesi nedeniyle AMİ tanısında altın standarttır. Ancak zaman alıcı olması, deneyimli hekim gereksinimi, nefrotoksik bir girişim olması nedeniyle pratikte yaygın olarak kullanılamamaktadır(11).

7.TEDAVİ

Etyolojisi farketmeksizin mezenter iskemi tanısı alan hastada bir an önce tedavi başlanmalıdır. Erken tanı ve tedavi mezenter iskemide yapılacak müdahalenin başarısını arttırır. AMİ yönetimi resüsitasyon, erken tanı ve revaskülarizasyon şeklinde özetlenebilir. İlk amaç doku perfüzyonu ve oksijenizasyonu sağlamaktır. AMİ şüphesi ile başvuran hastada kardiyak monitorizasyon sağlanmalı, intravenöz sıvı resüsitasyonu başlanmalıdır. Dokularda oksijen gereksinimi arttığı için oksijen desteği sağlanmalıdır. Mukozal bariyer ortadan kalktığı için bakteriyel translokasyon gelişebilir. Bu nedenle de tanı alan hastada parenteral geniş spektrumlu antibiyotik başlanmalıdır. Yaygın olarak üçüncü kuşak sefalosporin ile metronidazol kombinasyonu kullanılmasına rağmen, barsak florasına etkili geniş spektrumlu antibiyotikler verilebilir. Perforasyon riski nedeniyle barsak distansiyonunu azaltmak için dekompresyon amacıyla nazogastrik sonda takılmalıdır. Vazopressör ajanlar (dopamin, noradrenalin, alfa-adrenerjik ajanlar) ve splanknik vazokonstrüksiyona yol açan kardiyak dijital ajanlardan gerekli olmadıkça kaçınılmalıdır. Mezenterik perfüzyona daha az etkisi olan dobutamin ve milrinon gibi ajanlar vazopressör ajan kullanılması zaruri olması halinde dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Yeterli hacim resüsitasyonu vazopressöz tedaviden daha öncelikli olduğu da unutulmamalıdır. Kontraendikasyon yoksa yeni pıhtı oluşulumu ve mevcut olan trombüsün yayılımını önlemek için sistemik antikoagülan başlanmalıdır. Fraksiyone olmamış heparin yarı ömrünün kısa olması ve antikoagülan etkinliğinin izlenebilmesi pratik olduğundan ilk tercih edilir(47).

Mezenterik emboli ya da trombotik oklüzyon varlığında peritonit bulgusu ve kontraendikasyon yoksa deneyimli personel ve uygun donanım varlığında endovasküler tedavi cerrahi tedaviden önce tercih edilir. Perkütan mekanik aspirasyon ve tromboliz endovasküler tedavi yöntemlerine örnek olarak sayılabilir. Aspirasyonla embolektomi SMA proksimalinde ki embolilerde daha uygundur. Distalde ki embolilerde ya da inkomplet aspirasyon embolektomilerde kullanılabilecek bir diğer yöntem trombolitik uygulamasıdır. Yakın zamanda cerrahi öyküsü, travma, kanama ve kontrolsüz hipertansiyon trombolitik tedavinin kontraendikasyonlarıdır. Başarılı bir endovasküler revaskülarizasyon sonrasında peritonit şüphesi varsa laparotomi gerekebilir. İlk başvuru anında peritonit bulgusu varsa veya endovasküler tedavi olanağı olmadığı durumlarda acil laparotomi en uygundur(48).

SMA embolisinde önerilen çeşitli terapötik yaklaşımlar mevcuttur. Bunlar cerrahi revaskülarizasyon, trombolitik ajanların veya vazodilatörlerin intraarteryel perfüzyonu ve

sistemik antikoagölasyon kullanımıdır. Bu yöntemler peritonit bulguların durumuna, arteriyel tıkanıklığın derecesine ve emboli lokalizasyonunun distal dallarda olup olmamasına bakılarak tercih edilmelidir. Trombolitik tedavi SMA distalinde lokalize bir emboli total oklüzyona sebep olmuyorsa ve semptomların başlangından itibaren ilk 12 saat içerisinde başlanabiliyorsa oldukça başarılı sonuçlar elde edilmektedir(48).

SMA akut trombozu teşhisi alan hastada acil revaskülarizasyon önerilmektedir. Venöz tromboz durumunda diğer etyolojilere göre tedavide ilk basamak antikoagölün tedavisidir. Peritonit bulgusu varsa acil laparotomi gerekebilir. Cerrahi gereksinimi olmayan ya da cerrahi sonrası antikoagölün tedaviye en az 6 ay süreyle devam edilmelidir. Semptomatik venöz tromboz olgularında akut antikoagölün tedavi başlanmalıdır. Tedaviye rağmen semptomları gerilemeyen hastalarda endovasküler teknikler kullanılabilir. İzole SMV trombozunda kollateraller nedeniyle genelde iskemi gelişmez. Eğer portal ven de tromboze ise barsak iskemisi gelişebilir ve acil laparotomi gerekebilir(49).

NOMİ için tedavide ilk basamak altta yatan tıbbi durumun tedavisi ve splanknik akımı azaltan farmakolojik ajanların kesilmesidir. Mezenterik perfüzyonun arttırılması için SMA içine selektif splanknik vazodilatör olarak papaverin, tolazolin, nitrogliserin, glukagon, prostoglandin E infüzyonu gerçekleştirilir(50).

8. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Deney hayvanları yerel etik kurulu (HADYЕК) tarafından 09.04.2021 tarihinde incelenmiş olup, etik kurul yönergelerine uygun görülüp 2021-010 onay numarası ile etik kurul onayı alındı. Bu tez çalışmasının deneysel aşamaları Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi. Deneysel çalışma için Wistar-Albino cinsi yetişkin dişi ratlar KONÜDAM'dan temin edildi. HADYЕК onayı alındıktan sonra deneysel çalışmalara başlandı.

Çalışma için 48 adet 250-350 gram ağırlığında 2-5 aylık Wistar-Albino cinsi yetişkin dişi ratlar tercih edildi. Ratlar kafes başı 5 hayvan olacak şekilde, sabit sıcaklık (22 ± 2 °C), nem (%51) ve 12 saat aydınlık/karanlık döngüsüne sahip bir ortamda barındırıldı. Tüm hayvanların beslenmesi ve su ihtiyaçları ad libitum olarak sağlandı. Deneyden 12 saat önce aç bırakıldılar. Ratlar 1'den 48'e rastgele numaralandırıldıktan sonra her grupta 8'şer rat olacak şekilde 6 gruba ayrıldı. İşlem öncesi ratlara anestezi olarak ketamin (Ketalar, Pfizer ilaçları Ltd. şirketi, İstanbul, Türkiye) 90 mg/kg, ksilazin (Rompun, Bayer, İstanbul, Türkiye) 10 mg/kg periton içi uygulandı.

Gruplar 8'er rattan oluşmak üzere ratların hepsine genel anestezi altında laparotomi yapıldı. Sham grubunda ki ratlara sadece laparotomi, mezenter iskemi grubunda ki ratlara laparotomi sonrasında SMA bağlanarak mezenter iskemi modeli oluşturuldu.

Grup 1 (n=8); Laparotomi sonrası 1.saat kan ve doku örneği alınan grup

Grup 2 (n=8); Laporotomi sonrası SMA bağlanıp 1. saat kan ve doku örneği alınan grup

Grup 3 (n=8); Laporotomi sonrası 3. saat kan ve doku örneği alınan grup

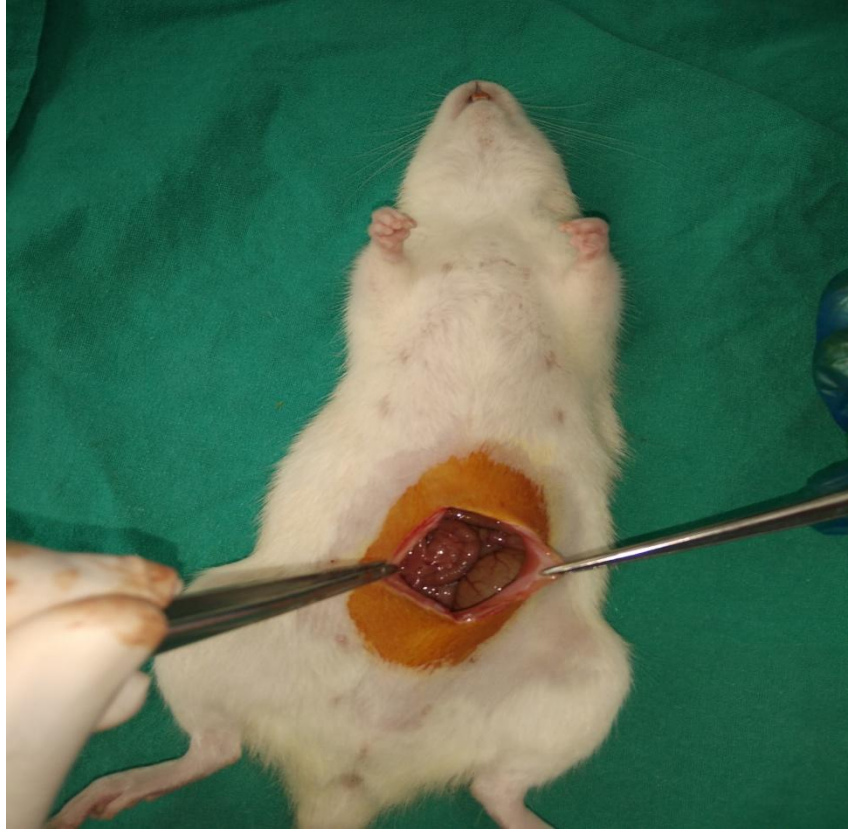
Grup 4 (n=8); Laporotomi sonrası SMA bağlanıp 3. saat kan ve doku örneği alınan grup

Grup 5 (n=8); Laporotomi sonrası 6. saat kan ve doku örneği alınan grup

Grup 6 (n=8); Laporotomi sonrası SMA bağlanıp 6. saat kan ve doku örneği alınan grup

8.1. Sham Grubu (Grup 1,3,5)

Sham grubunda ki ratlar, ketamin/ksilazin(90 mg/kg-10 mg/kg) anestezisi altında supin pozisyonuna getirildi ve operasyon tablasına tespit edildi. Operasyon alanı traş edildi ve povidon iyot ile antisepsi uygulandı. Orta hattın 3 cm'lik medial kesi ile batına girildi. Herhangi işlem yapılmadan batın kapatıldı. Anestezi altında relaparotomi yapılarak grup 1' de ki ilk 8 denekden 1 .saatte, grup 3 'de ki 17-24 numaralı deneklerden 3.saatte, grup 5'te ki 33-40 numaralı deneklerden 6.saatte kardiyak ponksiyonla kan örneği alındı. Histopatolojik inceleme için her denekten çekumun 10 cm proksimalinden 2 cm ince barsak barsak rezeke edildi.



Resim 2: Laparotomi yapılan Wistar-Albino cinsi rat

8.2. Mezenter İskemi Grubu(Grup 2,4,6)

Mezenter iskemi grubunda ki ratlar, ketamin/ksilazin(90 mg/kg-10 mg/kg) anestezisi altında supin pozisyonuna getirildi ve operasyon tablasına tespit edildi. Operasyon alanı traş edildi ve povidon iyot ile antisepsi uygulandı. Orta hattın 3 cm'lik medial kesi ile batına girildi. SMA 3/0 ipekle bağlanarak mezenter iskemi modeli oluşturuldu. Daha sonrasında

batın kapatıldı. Anestezi altında relaparotomi yapılarak grup 2' de ki 9-16 numaralı deneklerden 1 .saatte, grup 4 'de ki 25-32 numaralı deneklerden 3.saatte,grup 6 'te ki 41-48 numaralı deneklerden 6.saatte kardiyak ponksiyonla kan örneği alındı. Histopatolojik inceleme için her denekten çekum 10 cm proksimalinden 2 cm ince barsak barsak rezeke edildi.

Her grupta ki tüm denekler deney sonrası kardiyak ponksiyon ile sakrifiye edildi.



Resim 3: Mezenter iskemi grubunda SMA eksplöre edildi ve bağlandı.



Resim 4: Mezenter iskemi grubunda SMA bağlandıktan 6 saat sonra

8.3. Biyokimyasal İncelemeler

Kalpden alınan kanlar jelli ve pıhtı aktivatörlü biyokimya tüplerine aktarıldı, 30 dakika oda sıcaklığında pıhtılaşmaya bırakıldı ve ardından 10 dakika 2000 G'de santrifüj edilerek (NÜVE NF-800R) elde edilen serumlar biyokimyasal analizler için eppendorf tüplere aktarılarak -80 °C de saklandı. (Sanyo MDF U5386S).

YKL-40, Rat Chitinase -3-like Protein 1 kiti(Cat.No.E0899Ra,BT LAB), İnterlökin-6, Rat İnterleukin 6 kiti (Cat.No.E0135Ra,BT LAB), İnterlökin-10, Rat İnterleukin 10 (Cat.No.E0108Ra,BT LAB) testleri ELISA yöntemi ile serumlardan çalışıldı.

Laktat ölçümü Rochevitreouschemistry 950 autoanalyzer ile yapıldı.

8.4. Histopatolojik İncelemeler

Histopatolojik inceleme için her bir gruba ait örnekler %10'luk neutral buffered formalin solüsyonunda 24-48 saat süre ile tespit edildikten sonra giderek artan derecelerde etanol serilerinden geçirilerek dehidrasyon, sonrasında ksilol serilerinden geçirilerek dealkolizasyon ve şeffaflaştırma uygulanmak üzere otomatik doku takip cihazına alındı. Takip

sonrası doku gömme cihazında elde edilen parafin bloklardan rotary mikrotom yardımıyla lam üzerine 4 mikrometre (μm) kalınlığında kesitler alındı ve standart Hemotoksilen/Eozin boyama işlemi uygulandı. Lamel ile kapatılan kesitler dijital kamera (Olympus SC50, Tokyo, Japan) ataşmanlı ışık mikroskopu (Olympus BX53, Tokyo, Japan) altında tek patolog tarafından grup bilgisi açısından kör olarak incelendi. 40x, 100x, 200x ve 400x büyütme ile incelenen kesitler inflamatuvar hücre infiltrasyonu, hemoraji, villus birleşmesi ve villus apikal yüz epitel dejenerasyonu açısından değerlendirilip yarı kantitatif olarak 0–3 arasında aşağıdaki şekilde skorlandı.

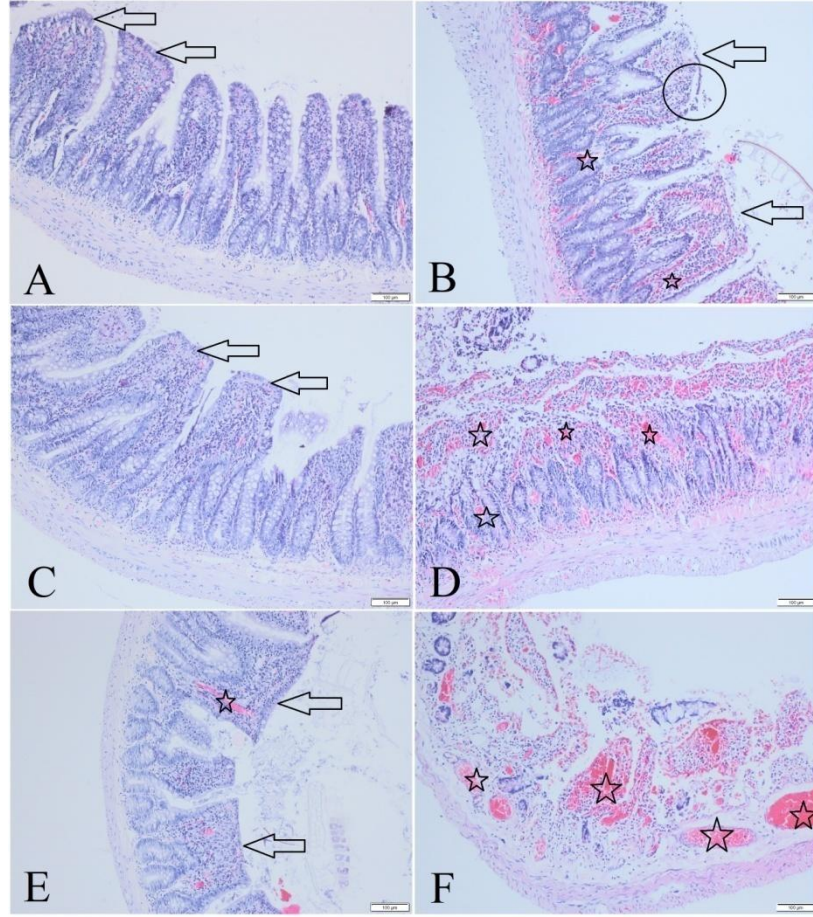
Skor 0: Hiç yok

Skor 1: Hafif düzeyde

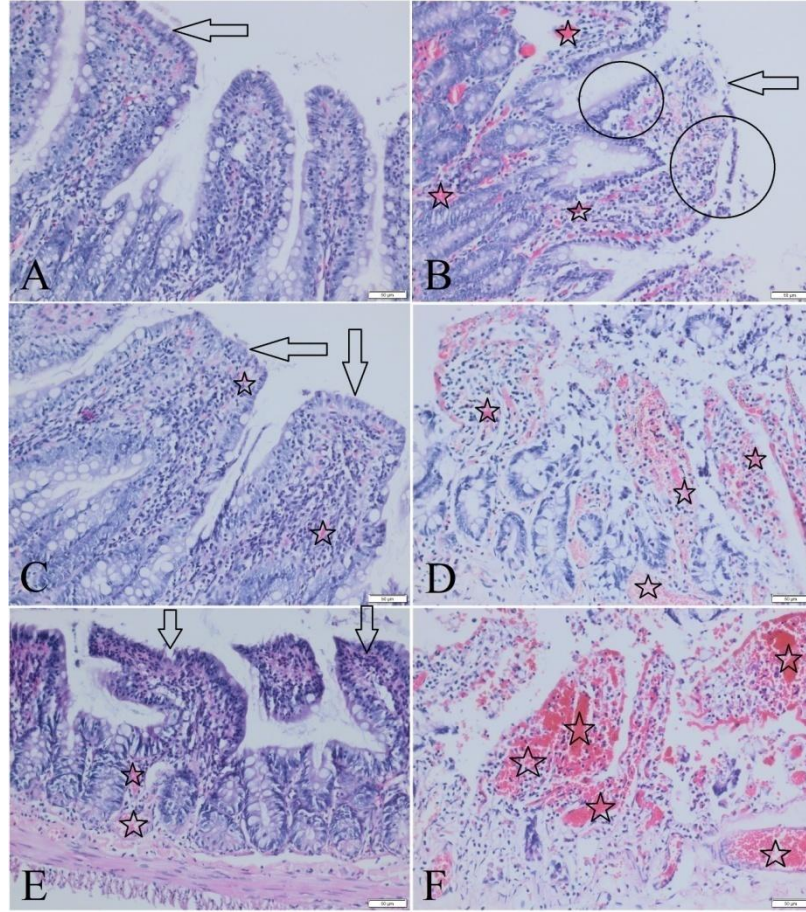
Skor 2: Orta düzeyde

Skor 3: Şiddetli düzeyde

Her bir parametrenin skorlarının toplamı total histopatolojik hasar skoru (THDS) olarak belirlendi.



Resim 5: Gruplara ait histolojik kesitler izlenmekte (Hemotoksilen/Eozin, 100x). A. Sham 1. saat grubunda lamina propriada hafif iltihabi hücre infiltrasyonu ve birkaç villus apeksinde füzyon (oklar) B. Mezenter iskemi 1.saat grubunda lamina propriada konjesyon (yıldızlar), iltihabi hücre infiltrasyonu, villus apeksinde subepitelyal boşluk oluşumu (daire), bazı villusların apeksinde füzyon (oklar). C. Sham 3. saat grubunda villusların yer yer füzyonu (oklar), orta derecede iltihabi hücre infiltrasyonu. D. Mezenter iskemi 3. saat grubunda villusların yüzey epitelinde dökülmeler, lamina propriada iltihabi hücreler, konjesyon ve hemoraji alanları (yıldızlar), bazı kriptlerin bazalinde dejenerasyon. E. Sham 6. saat grubunda villusların apikal füzyonları (oklar), hafif konjesyon (yıldız), orta derecede iltihabi infiltrasyon. F. Mezenter iskemi 6. saat grubunda villuslarda ve kriptlerin bazalinde belirgin dejenerasyon, yüzey epitelinde geniş alanda kayıp, hemoraji alanları ve belirgin konjesyon (yıldızlar).



Resim 6: Grupların histolojik bulguları daha yakından izlenmekte (Hemotoksilen/Eozin, 200x). A. Sham 1. saat grubunda lamina propriada minimal konjesyon, az sayıda iltihabi hücreler, solda villus apeksinde füzyon (ok). B. Mezenter iskemi 1. saat grubunda villusların stromasında ödem, konjesyon, iltihabi hücreler, villus apeksinde ve lateralinde subepitelyal ayrışma (daire), villus apeksinde füzyon (ok). C. Sham 3. saat grubunda villusların apikal füzyonu (oklar), hafif konjesyon (yıldızlar) ve iltihabi hücreler. D. Mezenteriskemi 3. saat grubunda villusların yüzey epitelinde dökülme, lümende serbest epitel fragmanları, kriptlerin bazalinde dejenerasyon, lamina propriada konjesyon ve hemoraji (yıldızlar). E. Sham 6. saat grubunda villusların füzyonu (oklar), lamina propriada hafif konjesyon (yıldızlar), orta derecede iltihabi infiltrasyon, düzenli yapıda kriptler. F. Mezenter iskemi 6. saat grubunda villuslarda dejenerasyon ve bazılarında genişleme, yüzey epitelinde ve kriptlerde kayıp, lamina propriada ödem, hemoraji ve belirgin konjesyon (yıldızlar).

8.5. Verilerin Analizi

Çalışma sonucu elden edilen verilerin istatistik çalışması bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18.0 paket programı ile analiz edildi.

Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğunu değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Bağımsız iki grupta ki normal dağılan sayısal verilerin dağılımı Independent Samples T testi ile, normal dağılmayan sayısal verilerin dağılımı Mann Whitney

U testi ile, ikiden fazla grupta sayısal verilerin dağılımı One-Way ANOVA testi ile değerlendirildi. ANOVA testi anlamlı bulunan değişkenler için Tukey veya Tamhane Post Hoc analizi kullanıldı. İkiiden fazla grupta normal dağılmayan sayısal verilerin dağılımı Kruskal Wallis testi kullanılarak karşılaştırıldı. İkişerli karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı ve Bonferoni düzeltmesi kullanılarak değerlendirildi.

İki sayısal değişken arasındaki ilişki normallik testi yapılarak Spearman Korelasyon analizi ile değerlendirildi. Korelasyon ilişkileri: $r = 0,05-0,30$ ise düşük veya önemsiz korelasyon, $r = 0,30-0,40$ ise düşük-orta derecede korelasyon, $r = 0,40-0,60$ ise orta derecede korelasyon, $r = 0,60-0,70$ ise İyi derecede korelasyon, $r = 0,70-0,75$ ise çok iyi derecede korelasyon, $r = 0,75-1,00$ ise mükemmel korelasyon olarak kabul edildi.

Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

9. BULGULAR

Çalışmada toplam 48 tane Wistar-Albino cinsi rat kullanıldı. Ratlardan 6 tanesi çalışmanın çeşitli aşamalarında ex oldu. Ex olan ratlardan kan ve doku örnekleri alınmayarak istatistiki analiz dışında bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen 42 rattan SHAM 1. saat grubu (n=7) ve mezenter iskemi 1. saat grubunda (n=7) IL-6, IL-10, YKL-40, Laktat düzeyi ve total histopatolojik hasar skorlaması (Thds) Tablo 1’de sunuldu. Mezenter iskemi 1.saat grubunda SHAM 1. saat grubuna kıyasla IL-6 ve Thds düzeyindeki artış istatistiksel anlamlı saptandı (p değerleri sırasıyla; 0,010, <0,001).

Tablo1: SHAM ve Mezenter İskemi 1. Saat Gruplarının Karşılaştırılması

	SHAM 1.Saat (n=7) Ortalama ± SS	Mezenter İskemi 1. Saat (n=7)Ortalama ± SS	t	p
IL-6	4,42±0,78	6,74±1,68	-3,297	0,010
IL-10	152,95±15,71	134,06±23,35	1,776	0,105
YKL40	35,70±5,55	35,35±6,64	0,105	0,918
Laktat	0,48±0,1	0,52±0,1	0,206	0,840
Thds	2,71±1,11	6,85±1,06	-7,104	<0,001

SHAM 3. saat grubu (n=7) ve mezenter iskemi 3. saat grubunda (n=8) IL-6, IL-10, YKL40, Laktat düzeyi ve total histopatolojik hasar skorlaması (Thds) karşılaştırıldığında mezenter iskemi 3.saat grubunda SHAM 3. saat grubuna kıyasla IL-6, laktat ve Thds düzeyindeki artış istatistiksel olarak anlamlı izlendi(p; <0,001, <0,001, 0,001) (Tablo 2).

Tablo2:SHAM ve Mezenter İskemi 3. Saat Gruplarının Karşılaştırılması

	SHAM 3.Saat (n=7) Ortalama ± SS	Mezenter İskemi 3. Saat (n=8) Ortalama ± SS	t/z	p
IL-6	4,66±0,82	10,02±0,37	-15,748	<0,001
IL-10	142,50±17,94	124,82±17,61	1,921	0,078
YKL40	37,91±5,73	36,35±5,46	0,539	0,600
Laktat	0,49±0,1	1,7±0,08	-6,124	<0,001
Thds	2,71±0,95	9,37±0,74	-3,315	0,001

SHAM 6. Saat grubu (n=6) ve mezenter iskemi 6. Saat grubunda (n=7) IL-6, IL-10, YKL40, Laktat düzeyi ve total histopatolojik hasar skorlaması (Thds) Tablo 3’te gösterildi. Mezenter iskemi 6.saat grubunda SHAM 6. saat grubuna göre IL-6, YKL-40, laktat ve Thds düzeyindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu(p; <0,001, <0,001, <0,001, 0,002). IL-10

düzeyi ise mezenter iskemi 6.saat grubunda SHAM 6.saat grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p=0,002$).

Tablo 3: SHAM ve Mezenter İskemi 6. Saat Gruplarının Karşılaştırılması

	SHAM 6.Saat (n=6) Ortalama ± SS	Mezenter İskemi 6. Saat (n=7) Ortalama ± SS	t/z	p
IL-6	6,29±1,05	23,45±3,48	-11,563	<0,001
IL-10	138,74±18,97	98,31±13,94	4,315	0,002
YKL40	38,20±4,18	51,38±5,28	-5,016	<0,001
Laktat	0,35±0,1	4,01±0,08	-6,035	<0,001
Thds	3,00±0,63	9,71±1,38	-3,059	0,002

SHAM 1. saat, SHAM 3.saat ve SHAM 6. Saat gruplarında IL-6, IL-10, YKL-40 ve total histopatolojik hasar skorlaması (Thds) düzeyleri Tablo 4'te karşılaştırıldı. SHAM 6.saat grubunda IL-6 düzeyi diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0,003$).

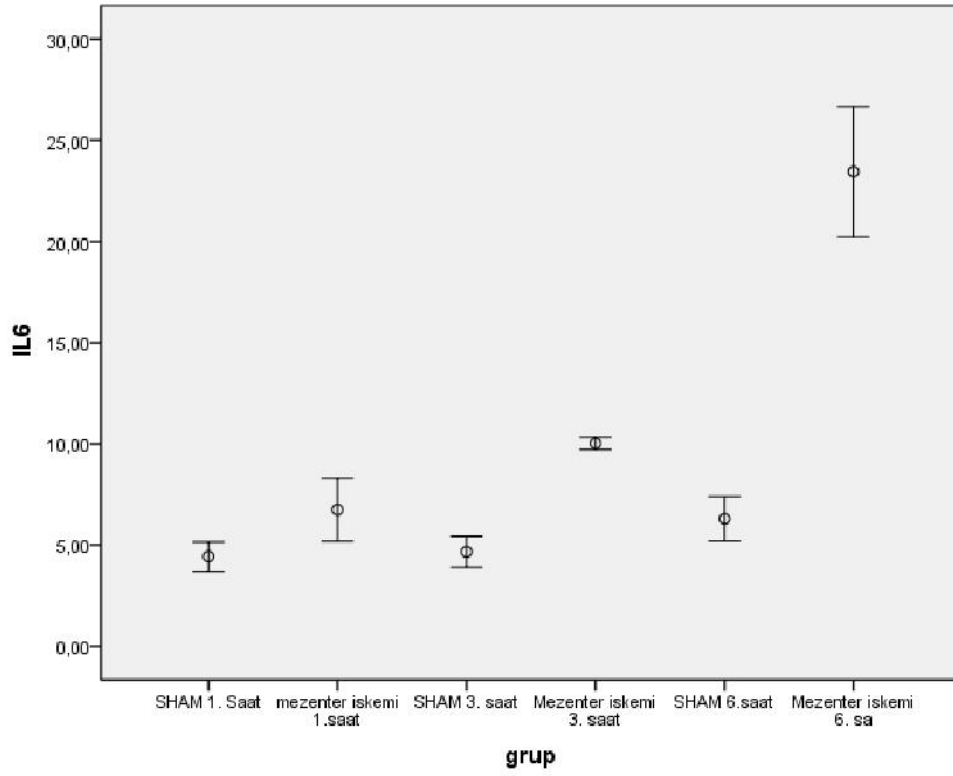
Tablo 4: 1, 3 ve 6. Saat SHAM Gruplarının Karşılaştırılması

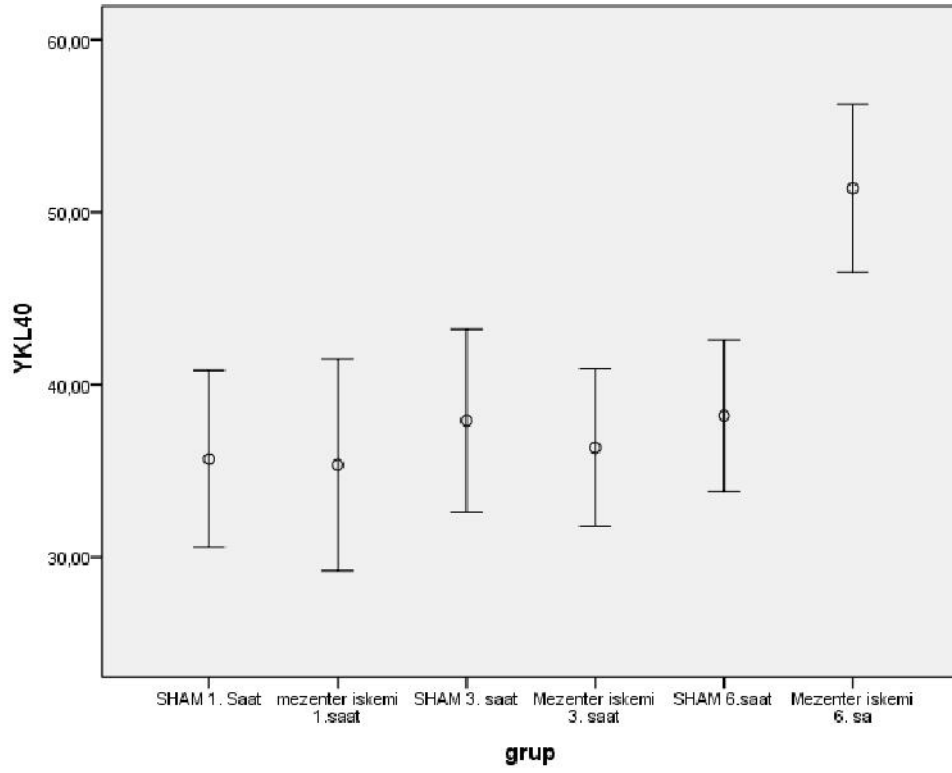
	SHAM 1.Saat (n=7) Ortalama±SS	SHAM 3.Saat (n=7) Ortalama±SS	SHAM 6.Saat (n=6) Ortalama±SS	F/ X²	p
IL-6	4,42±0,78	4,66±0,82	6,29±1,05*	8,303	0,003
IL-10	152,95±15,71	142,50±17,94	138,74±18,97	1,176	0,332
YKL40	35,70±5,55	37,91±5,73	38,20±4,18	0,458	0,640
Thds	2,71±1,11	2,71±0,95	3,00±0,63	0,504	0,777

Mezenter iskemi 1, 3 ve 6. Saat gruplarında IL-6, IL-10, YKL-40 ve total histopatolojik hasar skorlaması (Thds) düzeyleri Tablo 5'te karşılaştırıldı. IL-6 düzeyi 3 grupta da istatistiksel olarak anlamlı farklı saptandı ($p<0,001$) (Grafik 1). YKL-40 düzeyi mezenter iskemi 6.saat grubunda diğer gruplara göre anlamlı yüksek, IL-10 düzeyi ise istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0,001$, $0,005$), (Grafik 2 ve 3). Thds düzeyi ise mezenter iskemi 1.saat grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olarak tespit edildi ($p=0,001$) (Grafik 4).

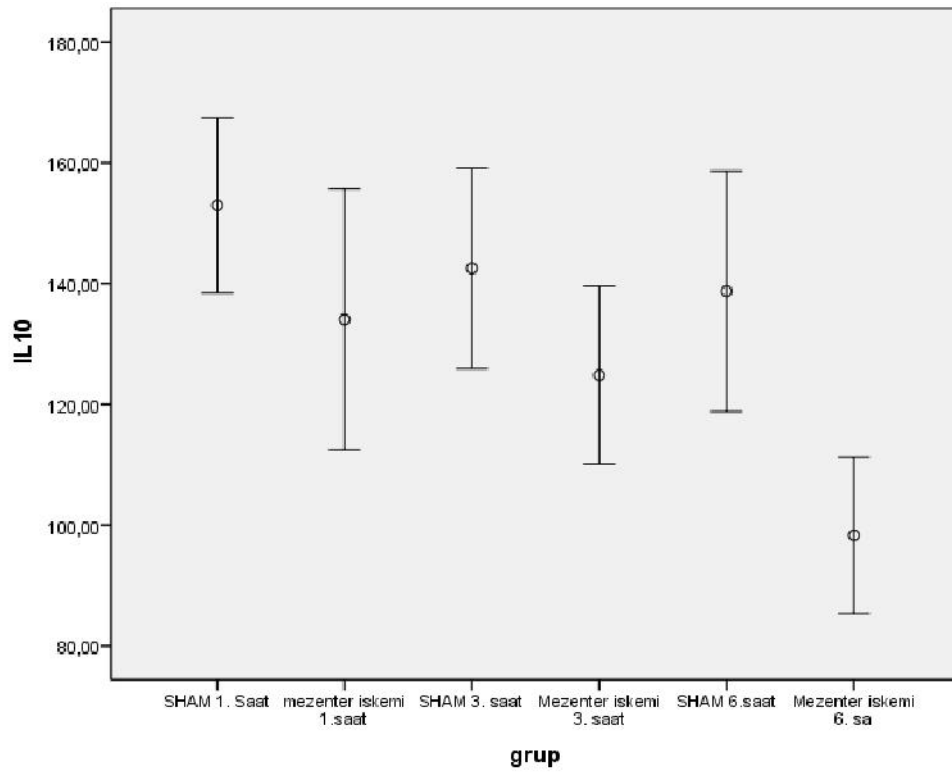
Tablo 5: 1, 3 ve 6. Saat Mezenter İskemi Gruplarının Karşılaştırılması

	Mezenter İskemi 1.Saat (n=7) Ortalama±SS	Mezenter İskemi 3.Saat (n=8) Ortalama±SS	Mezenter İskemi 6.Saat (n=7) Ortalama±SS	F/X²	p
IL-6	6,74±1,68	10,02±0,37	23,45±3,48	116,062	<0,001
IL-10	134,06±23,35	124,82±17,61	98,31±13,94	6,975	0,005
YKL40	35,35±6,64	36,35±5,46	51,38±5,28	17,026	<0,001
Thds	6,85±1,06	9,37±0,74	9,71±1,38	13,210	0,001

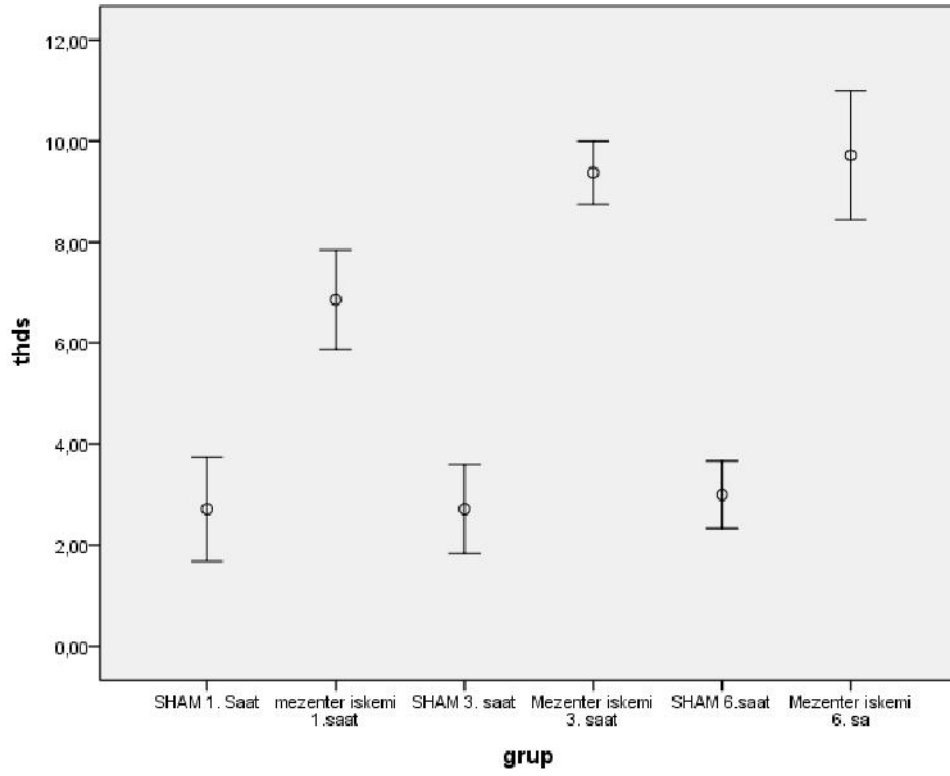
**Şekil 6:** SHAM ve Mezenter iskemi gruplarına göre IL-6 düzeylerinin grafiği



Şekil 7: SHAM ve Mezenster iskemi gruplarına göre YKL-40 düzeylerinin grafiği



Şekil 8: SHAM ve Mezenster iskemi gruplarına göre IL-10 düzeylerinin grafiği

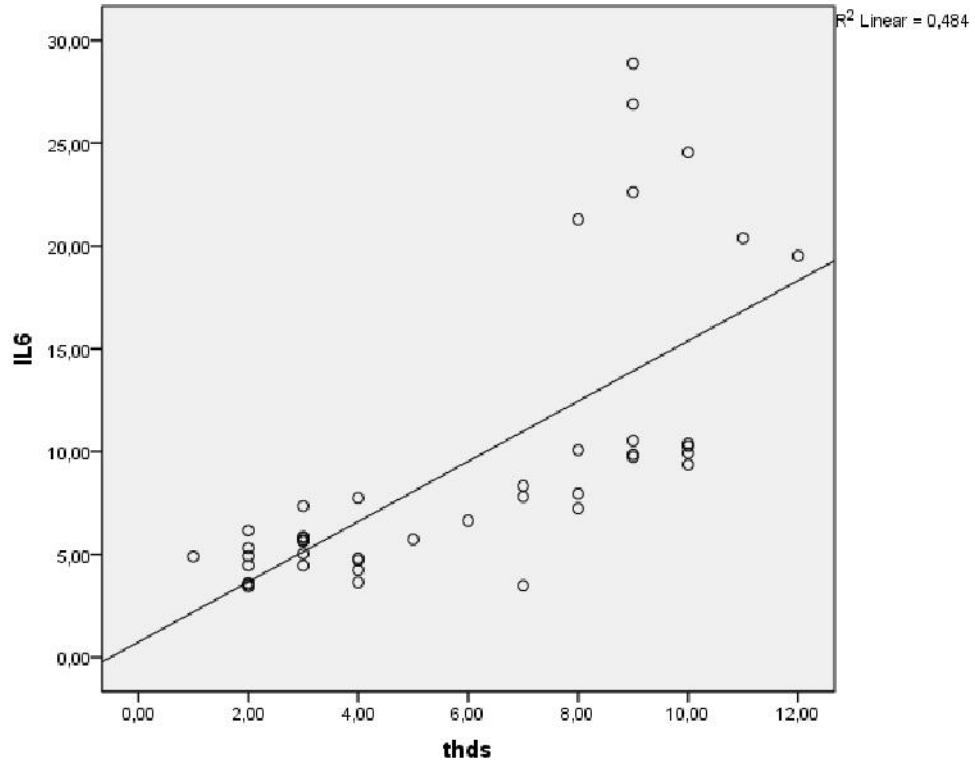


Şekil 9: SHAM ve Mezenler iskemi gruplarına göre Thds düzeylerinin grafiği

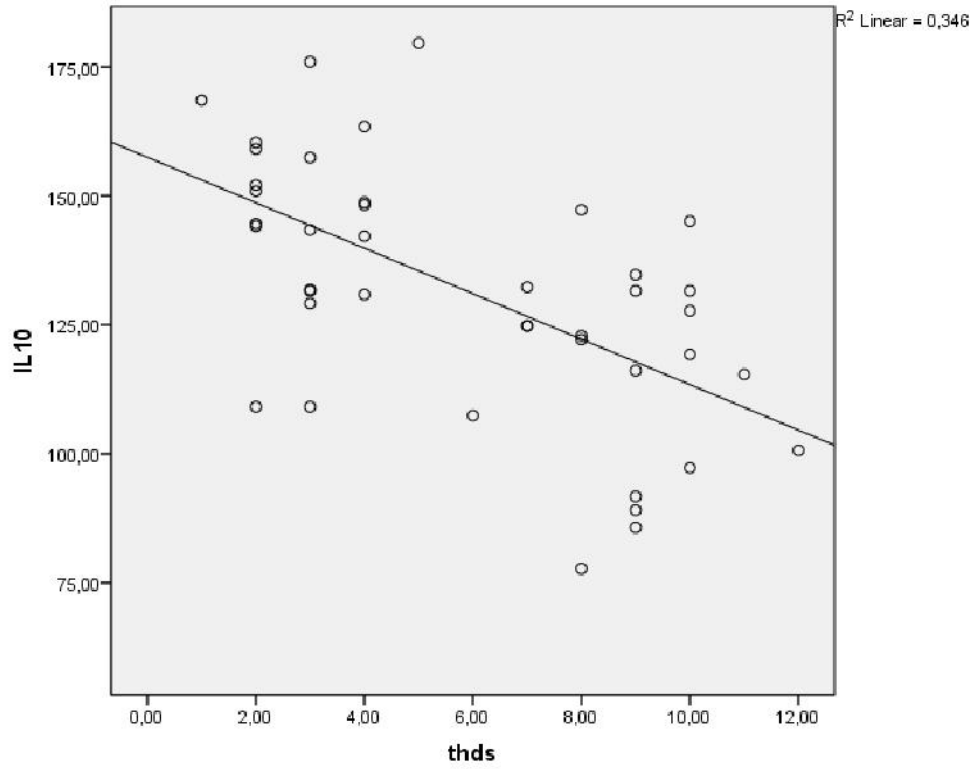
Çalışmaya dahil edilen ratlardan elde edilen total histopatolojik hasar skorlaması ve IL-6 düzeyi arasında pozitif yönde mükemmel derecede istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu ($r=0,805$, $p<0,001$) (Grafik 5). Total histopatolojik hasar skorlaması ve IL-10 düzeyi arasında ise negatif yönde düşük-orta derecede istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edildi ($r=-0,578$, $p<0,001$) (Grafik 6). YKL-40 ile IL-6 arasında da pozitif yönde düşük-orta derecede istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edildi ($r=0,432$, $p=0,004$) (Grafik 7) (Tablo 6).

Tablo 6: Thds ile IL-6 ve IL-10 Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

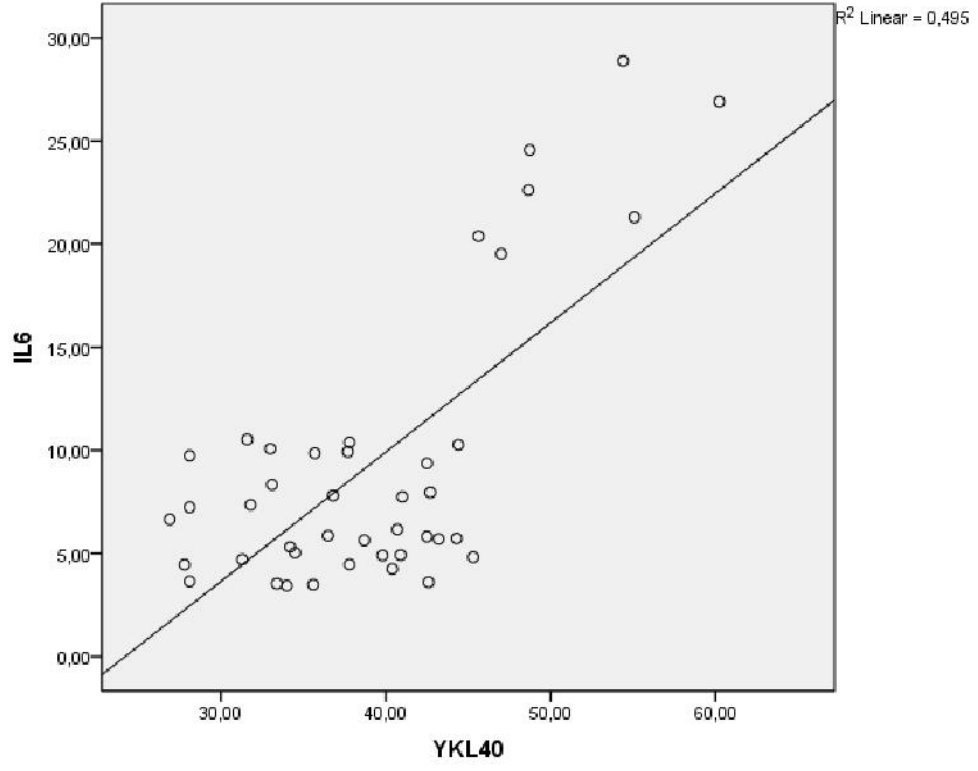
Kontrol değişkeni		r	p
Thds	IL-6 düzeyi	0,805	<0,001
	IL-10 düzeyi	-0,578	<0,001
YKL40	IL-6 düzeyi	0,432	0,004



Şekil 10: Thds ile IL-6 arasındaki ilişkinin grafiği



Şekil 11: Thds ile IL-10 arasındaki ilişkinin grafiği



Şekil 12: YKL40 ile IL-6 arasındaki ilişkinin grafiği

10. TARTIŞMA VE SONUÇ

Akut mezenter iskemi splanknik dolaşımında oklüzyon, hipoperfüzyon gibi farklı nedenlerle oluşacak olan kan akımının barsakların metabolik ihtiyacını karşılayamayacak düzeyde azalmasıyla ortaya çıkan nadir ancak mortalitesi yüksek acil bir patolojidir. AMİ erken tanısında pratikte kullanılan spesifik bir biyobelirteç yoktur. Lökositoz, hemokonsantrasyon, yüksek laktik asit düzeyi, anyon açıklı metabolik asidoz, serum amilaz, laktat dehidrojenaz (LDH), aspartat aminotransferaz ve fosfor düzeyi yüksek bulunması en sık karşılaşılan labarotuvan anomaliler olup, peritonit yapan çoğu karın patolojisinde de yükselmektedir(7).

Mezenter iskemi şüphesi ile başvuran bir hastada barsak nekrozu gelişmeden tanı koyabilmek prognoza ciddi şekilde fayda sağlayacağı için mezenter iskemi yönetimin ilk basamağı erken tanıdır. İskemik sürecin başlamasından sonra 24 saat içinde tanı alıp tedavi başlanan hastalarda mortalite oranları %40 iken, daha geç tanı alan hastalarda bu oran %70'e kadar yükselmektedir. Bu sebeple, AMİ erken tanısı için spesifik bir belirteç arayışı devam etmektedir. AMİ'de spesifik bir biyobelirteç olmayışının birkaç farklı nedeni olabilir. Anatomik olarak mukoza, submukoza ve musküler tabakalardan oluşan barsaklarda oluşacak iskemi için ideal bir marker bu yapının tamamını yansıtabilmelidir. Mukoza ile sınırlı olan bir iskemik patolojiyi diğer anatomik katmanlar etkilenmeden göstermesine yardımcı bir marker arayışı halen sürmektedir. Bir diğer neden ise barsaklarda oluşan iskemik hasar ürünlerinin karaciğerde elimine edildikten sonra sistemik etkilerini gösterebilmesidir. Son olarak, karaciğer ile barsağın birbirine benzer protein salgılamasının organa özgü bir marker belirlenmesini güçleştirmesi nedenler arasında sayılabilir(51,52).

Karın ağrısı ile başvuran hastalarda genellikle ilk başvuru görüntüleme yöntemi direkt grafidir. Doppler ultrasonografi ile çölyak arter veya SMA proksimal stenoz ya da komplet oklüzyon gösterilebilir. AMİ şüpheli hastada ilk başvurulacak görüntüleme yöntemi olarak anjiyo fazında bilgisayarlı tomografidir. Bu yöntemle mezenterik vasküler yapılarda emboli-tromboz ayrımı yapılabilir. Ayrıca endovasküler tedavi öncesi tıkanıklığın lokalizasyonu gösterir. Anjiyografinin ise görüntüleme teknikleri arasında altın standart olarak görüş birliği sağlanmasının nedeni AMİ'de hem tanı hemde tedavide kullanılabilmesidir(9,10,11).

Lange ve ark. mezenter iskemide laktatın %100 sensitif ancak %42 spesifik olduğunu saptarken, Meyer ve ark. laktat düzeyinin AMİ tanısında spesifik bir yararı olmadığını bildirmişlerdir(53,54). Serum laktat değerleri doku hipoperfüzyonu ve iskemisinde hastalığın prognozu ile ilişkilidir. Sepsis, şok gibi hemodinamik instabilite durumlarında resusitasyonun etkili olduğunun göstergesi, erken dönemde artan serum laktat değerinin azalmasıyla takip edilebilir. Anyon açıklı metabolik asidoz ve serum laktat yüksekliği AMİ'de görülmektedir. Memelilerde sadece L-Laktat dehidrogenaz bulunduğundan kısıtlı perfüzyon ve oksijen iletiminin kısıtlı olduğu süreçte hücre içinde L-laktat oluşur. Yüksek serum laktat düzeyi dokuda oluşan iskemide miktarıyla korelasyon gösterdiği bildirilmiştir(53). Arteriyel kan gazı analizinde ölçülen serum laktat düzeyi, arteriyel mezenter iskemide çeşitlerinde (arteriyel emboli ve nonoklüziv), venöz kaynaklı mezenter iskemide hastalıklara göre daha değerli bir tanı parametresi olabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Literatürde bazı çalışmalarda AMİ'de laktat değerlerinin iskemide hemen sonrasında, bazı çalışmalarda ise 4. saatte yükseldiği gösterilmiştir(55). Bizim yaptığımız çalışmada 1. saatte sayısal olarak serum laktat değeri artışı görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlılık oluşturamamıştır. 3. saatte laktat değerlerinin hem istatistiksel hem de sayısal olarak yükseldiği ve 6. saate kadar arttığı görüldü. Aynı şekilde iskemide gruplarında serum laktat değeri yüksekliği belirgin olarak görülürken serum IL-6 düzeyinin iskemide süresi arttıkça belirgin olarak arttığı, serum IL-10 düzeyinin azaldığı saptanmıştır. Bu durum iskemide süreçte doku hipoksisinin giderek arttığını, iskemide dokuda artan oksidatif stresle birlikte serum laktat değerinin yükseldiğini göstermektedir.

IL-6 bir çok uyarıcı ile başlıca makrofajlar, monositler, T ve B lenfositler, fibroblastlar, astositler, endotel hücreleri ve mezenşimal hücreler gibi birçok yerde sentezi gerçekleşen proinflatuar bir sitokindir(57). IL-6 sitotoksik T-hücreleri, megakaryositler gibi hemopoetik hücrelerin proliferasyon ve farklılaşmasını sağlar. Ayrıca akut faz reaktanı olarak kabul edilen proteinler ile çeşitli hücrelerden salgılanan immünglobulinlerin yapımının uyarıcı etkileri mevcuttur. Yapılan çalışmalarda TNF- α ile IL-6'nın sistemik salgılanması septik şok ve diğer ölümcül sonuçlarla ilişkisi gösterilmiştir. Rat üzerinde yapılan bir deneysel çalışmada mezenter iskemide Kupffer hücreleri tarafından hem TNF- α hem de interlökin-6 üretimi, iskemide süresi ile orantılı olarak arttığı bulunmuştur(57).

AMİ'de ki lokal ve uzak organ hasarlarının patofizyolojisi incelendiğinde erken dönemde tedavi edilmeyen olgularda kliniğin müdahale edilemeyen kısır döngüler sonucu

meydana geldiği görülmektedir. Ve bu sürecin sonunda daha ölümcül sistemik komplikasyonlar oluşmaktadır. AMİ mortalitesinin yüksek olması bu komplikasyonlar nedeniyle açıklanabilir. Kan İL-6 düzeylerinin artışı AMİ'de erken tanıdan ziyade iskemik sürecin erken safhasında sistemik yanıtın oluşabileceğini göstermek ve hastanın klinik takibinde kullanılabileceği için değerlidir. Bizim yaptığımız deneysel çalışmamızda literatüre benzer şekilde İL-6 düzeyleri mezenter iskemi gruplarında 1. saatte artmaya başlamış ve süreç ilerledikçe düzeyinin artması anlamlı bulunmuştur.

Yapılan bir çalışmada AMİ hastalarında İL-6'nın iskemik olmayan hasta grubuna göre anlamlı yüksek olduğu ve yine aynı çalışmada İL-6'nın mezenter iskemide duyarlılığı %100 iken, spesifikliğı %60 olarak bulunmuştur(58). Bunun nedeni vücutta herhangi bir inflamasyon durumunda da İL-6'nın yükselebildiğinden AMİ tanısında çok spesifik değildir. Bizim çalışmamızda da total histopatolojik hasar skorlaması ve İL-6 düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanması İL-6 düzeyinin mezenter iskemi sürecini yansıtmada güçlü bir belirteç olduğunu desteklemektedir.

Nötrofil infiltrasyonunu kontrol eden ve birçok proinflamatuvar mediatörü baskılayan antiinflamatuvar sitokin olan İL-10, antijen sunumu için güçlü bir inhibitördür. İL-10 dendritik hücrelerin farklılaşmasını ve maturasyonu inhibe eder. Ayrıca makrofajlar ve dendritik hücrelerden proinflamatuvar sitokinler olan İL-1, İL-6, İL-12 ve TNF- α ve mediyatörlerin salgılanmasını baskılar.

Yapılan çalışmalar da normal barsakta pro- ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki kontrol altında tutulan dengenin, İBS hastalarında da bozulduğu ve sağlıklı bireylere göre değişkenlik gösterebildiği gösterilmiştir(59).

Literatürde deneysel mezenter iskemi modelinde İL-10 düzeyi ile çalışma olmadığını tespit ettik. Bizim çalışmamız da İL-10 düzeyi mezenter iskemi 6.saat grubunda SHAM 6.saat grubuna kıyasla anlamlı düzeyde düşük izlendi. Mezenter iskemi 1. saat, mezenter iskemi 3.saat ve mezenter iskemi 6. Saat grupları arasında yapılan karşılaştırma da İL- 10 düzeyi 6.saat grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Total histopatolojik hasar skorlaması ve İL-10 düzeyi arasında ise negatif yönde düşük-orta derecede istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlendi. Bu durum ratlarda ki fizyolojik farklılıklardan ya da kullanılan kitlerin özelliklerin olabileceği gibi mezenter iskemi erken döneminde İL-10 düzeyinin nasıl bir rol üstleneceği ile alakalı ileri klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

YKL-40'ın bugüne kadar kondrositlerinde, sinoviyositlerinde ve vasküler düz kas hücrelerinde, makrofajlar, nötrofiller, fibroblast benzeri hücreler, hepatik stellat hücreler, endotelyal hücreler ve kanser hücreleri de dahil olmak üzere çok sayıda hücre tarafından sentezlendiği ve salgılandığı bulunmuştur. YKL-40'ın insan hücrelerinde apoptoz, proliferasyon, hücre sağkalımı, MAPK ve sitokin yollarını düzenlediği gösterilmiştir. Doku hasarı, inflamasyon, doku onarımı, yeniden şekillenmede önemli rollere sahiptir(43,44,45).

YKL-40 akut faz proteini olarak kabul edilmiştir, çünkü bir inflamatuvar uyarıdan sonra plazma konsantrasyonu %25 arttığı bildirilmiştir(60). Artmış plazma YKL-40 konsantrasyonları inflamasyonla ve devam eden doku yenilenmesi ile karakterize hastalarda, iskemik kalp damar hastalıkları, kanser, diyabet, astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalığı, pnömoni ve karaciğer fibrozisi hastalıklarıyla ilişkilendirilmiştir. Bazı çalışmalarda YKL-40 düzeyinin çeşitli faktörlerden etkilenebileceği ifade edilmiştir(44).

Hjalmarsson C. ve ark. tarafından yapılan çalışmada inme geçiren hastalarda YKL-40 düzeyinin kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır(61). İskemik kalp hastalıklarında da YKL-40 düzeyinin yükseldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Wang Y. ve ark.'nın yaptığı çalışmada ST elevasyonu miyokard infarktüsü hastalarda ve stabil koroner arter hastalıklı hastalarda YKL-40 düzeyinin yükseldiğini saptamışlardır(62).

Bazı kanser türlerinde YKL-40 düzeyini yükseldiği ve yüksek YKL-40 düzeylerinin kötü prognoz ile ilişkilendirildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Hodgkin lenfoma hastalarında yapılan bir çalışmada tedaviden haftalar sonra alınan ve tedavi öncesi alınan numuneler karşılaştırıldığında tedavi sonrası YKL-40 ve IL-6 düzeylerinin düştüğü ancak tedaviden altı ay sonra bile sağlıklı bireylere göre yüksek seyrettiği bildirilmiştir(63).

YKL-40 plazma düzeylerinin belirlenmesinde IL-6 ve TNF- α 'nın olası rolünü inceleyen bir çalışmada IL-6 infüzyonunu takiben YKL-40 düzeyinin 24. saatte pik yaptığı ve 48. saatte normal aralığına gerilediği görülmüştür(64).

Mezenter iskemide YKL-40 düzeyi ile alakalı literatür taramasında yaptığımızda benzer bir çalışma olmadığını tespit ettik. Bizim deneysel mezenter iskemide SHAM 6. Saat ve mezenter iskemide 6. Saat gruplarında yapılan karşılaştırma da YKL-40 düzeyi mezenter iskemide 6. saat grubunda SHAM 6. saat grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı

düzeyde yüksek bulundu. Mezenter iskemi gruplarında yapılan karşılaştırma da YKL-40 yine 6. saat grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. YKL-40 ile IL-6 arasında da pozitif yönde düşük-orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edildi. Bu bulgular YKL-40'ın akut faz reaktanı olarak kabul edilmesini ve düzeyinin belirlenmesinde IL-6'nın anahtar role sahip olduğu desteklemektedir. Ancak erken AMİ tespitinde YKL-40 düzeyinin yeterli bir rolü olmadığı düşünülmüştür. Bu bulgular ışığında YKL-40'ın diğer karın ağrısı patolojilerinde nasıl bir rol sergilediği ve rat fizyolojisinin farklılığından dolayı ileri klinik çalışmalar gerektiği tespitine ulaştık.

Sonuç olarak; bu çalışmada YKL-40 akut faz reaktanı olduğu ancak AMİ erken tespitinde anlamlı olmadığı görüldü. İskemik sürecin ve uygulanan tedavinin yeterliliğinin takibinde ve AMİ hastalarında prognoz ile ilişkilendirilmesi için ileri klinik çalışmalar ve insan deneylerine ihtiyaç vardır. Ayrıca proinflatuar bir sitokin olan IL-6'nın mezenter iskemi erken tanısında kullanıldığı görülmüş olup, AMİ sonrası vücutta oluşacak sistemik cevabı değerlendirmek ve klinik takibi yansıtabilecek güçlü bir parametre olabilir.

11.KAYNAKLAR

1. Tilsed, J.V.T., Casamassima, A., Kurihara, H. et al. ESTES guidelines: acute mesenteric ischaemia. *Eur J Trauma Emerg Surg* 42, 253–270 (2016).
2. Kassahun WT, Schulz T, Richter O HJ. Unchanged high mortality rates from acute occlusive intestinal ischemia: six year review. *Langenbecks Arch Surg*. 2008;393:163–71.
3. S. A. Mesenteric ischemia. *Curr Opin Crit Care*. 2015;21(171–8).
4. Clair DG BJ. Mesenteric Ischemia. *N Engl J Med*. 2016;374:959–68.
5. Bala M, Kashuk J, Moore EE, et al. Acute mesenteric ischemia: guidelines of the World Society of Emergency Surgery. *World J Emerg Surg*. 2017;12:38.
6. Boley SJ, Brandt L J, Sammartano R J. History of mesenteric ischemia. The evolution of a diagnosis and management. *Surg Clin North Am*, 1997; 77 (2) : 275-288.
7. VandenHeijkant TC, Aerts BAC, Teijink JA, Buurman WA, Luyer MDP. Challenges in diagnosingmesentericischemia. *World J Gastroenterol* 2013; 19(9):1338-1341
8. Treskes N, Persoon AM, van Zanten ARH. Diagnostic accuracy of novel serological biomarkers to detect acute mesenteric ischemia: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med*. 2017 Sep;12(6):821-836.
9. Reginelli A1, Genovese E, Cappabianca S, Iacobellis F, Berritto D, Fonio P, Coppolino F, Grassi R.Intestinal Ischemia: US-CT findings correlations.Crit Ultrasound J. 2013 Jul 15;5 Suppl1:S7.
10. J. M. Diagnostic accuracy of multidetector CT in acute mesenteric ischemia: systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2010;256:93–101.
11. Schoots IG, Levi MM, Reekers JA, Lameris JS VGT. Thrombolytic therapy for acute superior mesenteric artery occlusion. *J Vasc Interv Radiol*. 2005;16:317–29.
12. Kazakova MH, Sarafian VS. YKL-40--a novel biomarker in clinical practice? *Folia Med (Plovdiv)*. 2009 Jan-Mar;51(1):5-14.
13. Kirkpatrick RB, Emery JG, Connor JR, Dodds R, Lysko PG, Rosenberg M. Induction and expression of human cartilage glycoprotein 39 in rheumatoid inflammatory and peripheral blood monocyte-derived macrophages. *Experimental Cell Res* 1997;237(1):46-54.
14. Ruotolo RA, Evans SR. Mesenteric ischemia in the elderly. *Clin Geriatr Med*. 1999 Aug;15(3):527-57.
15. Schwartz LB GB. Mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am*. 1997;77:275.
16. Cudnik MT, Darbha S JJ. The diagnosis of acute mesenteric ischemia: A systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med*. 2013;20:1087–100.

17. Acosta S, Ogren M, Sternby NH, Bergqvist D, Bjorck M: Clinical implications for the management of acute thromboembolic occlusion of the superior mesenteric artery: autopsy findings in 213 patients. *Ann Surg* 2005; 241: 516-522.
18. Martinez JP, Hogan GJ: Mesenteric ischemia. *Emerg Med Clin North Am* 2004; 22: 909-928.
19. Park WM , Gloviczki P, Cherry KJ, Hallett JW, Bower TC., Panneton JM. Et al. Contemporary management of Acute mesenteric ischemia : Factors associated with survival. *J Vasc Surg*, 2002; 35 (3) : 445-452.
20. VanDamme JP. Behavioral anatomy of the abdominal arteries. *Surg Clin North Am*. 1993 Aug;73(4):699-725.
21. Lobo Martínez E, Meroño Carvajosa E, Sacco O, Martínez Molina E. Embolectomía en la isquemia mesentérica [Embolectomy in mesenteric ischemia]. *Rev Esp Enferm Dig*. 1993 May;83(5):351-4. Spanish.
22. Dilege Ş. Mezenter Damar Hastalıkları. Kalaycı G. Ed. Genel Cerrahi'de. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2002: 883-93.
23. Törüner A. Mezenterik vasküler hastalıklar. Sayek İ. Ed. Temel Cerrahi. Ankara: Güneş Kitabevi, 2004: 1499-502.
24. Revzin, Margarita V. et al. "The radiologist's guide to duplex ultrasound assessment of chronic mesenteric ischemia." *Abdominal Radiology* 45 (2019): 2960 - 2979.
25. Oldenburg WA, Lau LL, Rodenberg TJ, Edmonds HJ, Burger CD. Acute mesenteric ischemia: A clinical review. *ArchInternMed* 2004; 164:1054-1062.
26. Sarna SK, Otterson MF. Small intestinal physiology and pathophysiology. *Gastroenterol Clin North Am*. 1989 Jun;18(2):375-404.
27. Corman G, Marvin L, Allison Stephen I, Kuehne Jonathan P. (Çeviri: Ö. Alabaz). *Kolon Ve Rektal Cerrahinin El Kitabı*. Adana: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004: 687-690.
28. Peoc'h, K., Nuzzo, A., Guedj, K., Paugam, C. & Corcos, O. (2018). Diagnosis biomarkers in acute intestinal ischemic injury: so close, yet so far. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 56(3), 373-385.
29. Kärkkäinen JM, Acosta S. Acute mesenteric ischemia (part I) - Incidence, etiologies, and how to improve early diagnosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017 Feb;31(1):15-25.
30. Kühn F, Schiergens TS, Klar E. Acute Mesenteric Ischemia. *Visc Med*. 2020 Aug;36(4):256-262.

31. Heiss C. Chronische mesenteriale Ischämie [Chronic Mesenteric Ischemia]. Dtsch Med Wochenschr. 2018 Oct;143(20):1426-1429. German. doi: 10.1055/a-0585-8049. Epub 2018 Oct 4.
32. Scheurlen M. Akute Mesenterialischämie [Acute mesenteric ischemia]. Med Klin Intensivmed Notfmed. 2015 Oct;110(7):491-9. German.
33. Choudhary AM, Grayer D, Nelson A, Roberts I. Mesenteric Venous thrombosis : a diagnosis not to be missed ! J Clin Gastroenterol, 2000; 31 (2) : 179-182.
34. Ş. D. Mezenter Damar Hastalıkları. In: G. K, editor. Genel Cerrahi. 2. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2002. p. 883–93.
35. Kaleya RN, Sammartan RJ, Boley SJ. Aggressive approach to acute mesenteric ischemia. Surg Clin North Am 1992;72: 157- 82.
36. Montagnana M, Danese E, Lippi G. Biochemical markers of acute intestinal ischemia: possibilities and limitations. Ann Transl Med. 2018 Sep; 6(17): 341.
37. George A Brooks and Takeshi Hashimoto. Investigation of the lactate shuttle in skeletal muscle mitochondria. J Physiol. 2007 Oct 15; 584(Pt 2): 705–706.
38. Destek S, Yabacı A, Abik YN, Gül VO, Değer KC. Predictive and prognostic value of L-lactate, D-dimer, leukocyte, C-reactive protein and neutrophil/lymphocyte ratio in patients with acute mesenteric ischemia. Akut mezenterik iskemi hastalarında L-laktat, D-dimer, lökosit, CRP ve nötrofil/lenfosit oranının prediktif ve prognostik değeri. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2020;26(1):86-94.
39. Gaze DC. Ischemia modified albumin: a novel biomarker for the detection of cardiac ischemia. Drug Metab Pharmacokinet. 2009;24(4):333-341.
40. Bussink, A.P., et al., Evolution of mammalian chitinase(-like) members of family 18 glycosyl hydrolases. Genetics, 2007. 177: 959-70
41. Duru, S., M. Yucege, and S. Ardic, Chitinases and lung diseases. Tuberk Toraks, 2013. 61: 71-5.
42. Morrison, B.W. and P. Leder, neu and ras initiate murine mammary tumors that share genetic markers generally absent in c-myc and int-2-initiated tumors. Oncogene, 1994. 9: 3417-26.
43. Johansen, J.S., et al., Identification of proteins secreted by human osteoblastic cells in culture. J Bone Miner Res, 1992. 7:501-12.
44. Johansen, J.S., Studies on serum YKL-40 as a biomarker in diseases with inflammation, tissue remodelling, fibroses and cancer. Dan Med Bull, 2006. 53:172-209.

45. Rehli, M., S.W. Krause, and R. Andreesen, Molecular characterization of the gene for human cartilage gp-39 (CHI3L1), a member of the chitinase protein family and marker for late stages of macrophage differentiation. *Genomics*, 1997. 43: 221-5.
46. Lee, C.G., et al., Role of chitin and chitinase/chitinase-like proteins in inflammation, tissue remodeling, and injury. *Annu Rev Physiol*, 2011. 73: 479-501.
47. Nuzzo A, Huguet A, Corcos O. Prise en charge moderne des ischémies mésentériques [Modern treatment of mesenteric ischemia]. *Presse Med*. 2018;47(6):519-530.
48. Lim S, Halandras PM, Bechara C, Aulivola B, Crisostomo P. Contemporary Management of Acute Mesenteric Ischemia in the Endovascular Era. *Vasc Endovascular Surg*. 2019;53(1):42-50.
49. Sise MJ. Acute mesenteric ischemia. *SurgClin N Am*. 2014;94:165–181.
50. Trompeter M, Brazda T, Remy CT, Vestring T, Reimer P. Non-occlusive mesenteric ischemia: etiology, diagnosis, and interventional therapy. *Eur Radiol*. 2002;12(5):1179-1187.
51. Evennett NJ, Petrov MS, Mittal A, Winsdor JA. Systemic review and pooled estimates for the diagnostic accuracy of serological markers for intestinal ischemia. *World J Surg* 2009;33:1374-1383
52. Block T, Nilsson TK, Björck M, Acosta S. Diagnostic accuracy of plasma biomarkers for intestinal ischaemia. *Scand J Clin Lab Invest* 2008;68(3):242-8
53. Lange H, Jäckel R. Usefulness of plasma lactate concentration in the diagnosis of acute abdominal disease. *Eur J Surg*. 1994;160(6-7):381-384.
54. Meyer T, Klein P, Schweiger H LW. How can the prognosis of acute mesenteric artery ischemia be improved? Results of a retrospective analysis. *Zentralbl Chir Nürnberg*. 1998;123:230–4.
55. Brilliantino1 A., IacobellisF, Renzi A et al. Diagnostic value of arterial blood gas lactate concentration in the different forms of mesenteric ischemia. *Eur J Trauma Emerg Surg* (2018) 44:265–272.
56. Ikeguchi M, Hatada T, Yamamoto M, Miyake T, Matsunaga T, Fukumoto Y, Yamada Y, Fukuda K, Saito H, Tatebe S. Serum interleukin-6 and -10 levels in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2009;12(2):95-100.
57. Grotz MR, Ding J, Guo W, Huang Q, Deitch EA. Comparison of plasma cytokine levels in rats subjected to superior mesenteric artery occlusion or hemorrhagic shock. *Shock* 1995;3(5):362-8.

58. Salim SY, Young PY, Churchill TA, Khadaroo RG. Urine intestinal fatty acid-binding protein predicts acute mesenteric ischemia in patients. *J Surg Res*. 2017;209:258-265.
59. Scully P, McKernan DP, Keohane J, Groeger D, Shanahan F, Dinan TG, et al. Plasma cytokine profiles in females with irritable bowel syndrome and extra-intestinal co-morbidity. *Am J Gastroenterol*. 2010;105 (10):2235-43.
60. Bilim O, Takeishi Y, Kitahara T, Ishino M, Sasaki T, Suzuki S, Shishido T and Kubota I. Serum YKL-40 Predicts Adverse Clinical Outcomes in Patients With Chronic Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2010;16(11):873-79.
61. Hjalmarsson C, Bjerke M, Andersson B, et al. Neuronal and glia-related biomarkers in cerebrospinal fluid of patients with acute ischemic stroke. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2014 May 19;6:51-8
62. Wang Y, Ripa RS, Johansen JS, Gabrielsen A, Steinbruchel DA, Friis T, Bindselev L, Haack-Sørensen M, Jørgensen E, Kastrup J. YKL-40 a new biomarker in patients with acute coronary syndrome or stable coronary artery disease. *Scand Cardiovasc J*. 2008 Oct;42(5):295-302.
63. Biggar, Robert J., et al. "Serum YKL-40 and interleukin 6 levels in Hodgkin lymphoma." *Clinical Cancer Research* 14.21 (2008): 6974-6978.
64. Nielsen AR, Plomgaard P, Krabbe KS, Johansen JS, Pedersen BK. IL-6, but not TNF- α , increases plasma YKL-40 in human subjects. *Cytokine*. 2011;55(1):152-155.